

О.П. Борткевич, д.м.н., професор, Ю.В. Білявська, відділ некоронарогенних захворювань і клінічної ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

Ревматичні синдроми як коморбідний прояв онкологічної патології

Продовження. Початок на стор. 65.

успішне лікування пухлини приводить до суттєвого регресу коморбідної ревматологічної симптоматики, хоча близько третини пацієнтів мають залишкові рухові порушення.

Паранеопластичний панікуліт характеризується підгострим розвитком запалення підшкірної жирової тканини, що в подальшому призводить до її некротичних змін. В основі патогенезу лежить локальна активація трипсину та ліпази, а також вплив вільних жирних кислот. Окрім того, у процес залучаються численні фіброгенні фактори росту й цитокіни. Супутні артралгії й симптоми артриту носять вторинний характер і пов'язані з некротичними змінами періартикулярної жирової тканини (Dahl P.R. et al., 1995). Найчастіше фоновим станом для розвитку зазначеної симптоматики є аденокарцинома підшлункової залози.

Паранеопластичний синдром васкуліту може передувати, виникати паралельно або розвиватися після факту виявлення пухлини, асоціюючись найчастіше з онкологічною патологією крові. Незважаючи на значну різноманітність клінічних варіантів паранеопластичного васкуліту (лейкоцитокластичний васкуліт, вузликовий періартеріїт, синдром Чарга-Стросса, мікроскопічний поліангіт, гранулематоз Вегенера), найчастіше у випадку асоційованого з пухлиною стану виникає лейкоцитокластичний васкуліт та вузликовий періартеріїт, у 45 та 37% відповідно (Fain O. et al., 2007). Крім того, автори цього дослідження звертають увагу на те, що ретельний онкоскринінг слід проводити тим пацієнтам, у яких стандартна терапія не є ефективною, а перебіг захворювання є неконтрольованим. Так, клінічно лейкоцитокластичний васкуліт проявляється пурпурою, що пальпується, ціанозом та виразкуванням шкіри, локалізуючись переважно на нижніх кінцівках, найчастіше пальцях. Серед суб'єктивних скарг хворі відмічають відчуття жару, свербіж та виразного болювого синдрому на ділянках ураженої шкіри (Chen K.R., Carlson J.A., 2008). Із загально-конституціональних симптомів характерні слабкість, лихоманка, рідше симптоми ураження ШКТ і нирок, полінейропатії. В основі патогенезу лейкоцитокластичного васкуліту – циркуляція антитіл, асоційованих із пухлиною. Останні, призводячи до депонування в просвіті маленьких судин імунних комплексів, активують фіксацію комплементу і локального запалення. Під час патогістологічного дослідження шкіри виявляють зони фібриноїдного некрозу, ендотеліального набряку, зони скупчення лейкоцитокластів (Gurta S. et al., 2009). Як і для більшості інших станів лікування фонові онкологічні патології у випадку паранеопластичного процесу асоціюються з регресом симптоматики, проте у якості патогенетичних засобів за умови помірного ступеня виразності клінічної симптоматики лейкоцитокластичного васкуліту розглядають можливість призначення дапсону (25-50 мг/добу), колхіцину (0,5 мг 2-3 добу) та глюкокортикоїдів (1,0-1,5 мг/кг/добу), а у резистентних випадках – метотрексату (5-20 мг/тиж), азатиоприну (0,5-2,5 мг/кг/добу) та в/в інфузій імуноглобуліну (400-100 мг/добу до сумарної дози 2-3 г).

Пацієнти з класичними типовими проявами ревматичної поліміалгії (РПМ) не є контингентом хворих із підвищеним ризиком малігнізації. Проте пацієнти з симптомами РПМ-подібного синдрому

потребують проведення ретельного онкопошуку з фокусуванням уваги на опорно-руховому апараті, кишечнику, нирках та ризику мієломної хвороби (Keith M.P., Gilliland W.R., 2006; Anton E., 2007). Клінічно цей синдром має атіповий перебіг патологічного процесу, характерними рисами якого є: а) вік старше 50 років; б) обмеження процесу лише однією традиційною зоною ураження; в) додатково больовий суглобовий синдром; г) рівні ШОЕ <40 мм/год або >100 мм/год; г) відсутність відповіді на призначення 10 мг/добу преднізолону.

Рецидивуючий поліхондрит – хронічний запальний процес, що характеризується епізодами розвитку запалення у хрящовій тканині, включаючи ніс, вушні раковини, трахеобронхіальне дерево, а також суглоби. В основі патогенезу – формування аутоантитіл до колагену II типу. Паранеопластичні випадки рецидивуючого поліхондриту характерні для мієлодиспластичних синдромів (Cohen P.R., 2007).

Еритромелалгія – синдром, що характеризується нападами пекучого болю, відчуття жару та еритемою кінцівок. В основі патогенезу – формування артеріовенозних шунтів. Із типових змін у загальному аналізі крові – лейкоцитоз, тромбоцитоз та/або підвищення рівня гемоглобіну. Найчастіше зазначений стан виникає на фоні мієлопроліферативних захворювань. Серед засобів терапії – симптоматичні охолоджуючі процедури та знеболювальні засоби, високоєфективним є використання аспірину (Bugigiani G. et al., 2010).

Серед метаболічних паранеопластичних синдромів слід зазначити такі.

• **Гіперурикемія та подагра**, виникнення яких у якості паранеопластичного синдрому описане для десмінованої карциноми та лімфопроліферативних порушень. При цьому ступінь виразності симптомів подагри корелює з поширеністю фонові онкологічної патології, залученням печінки та наявністю гіперкальціємії (Andras C. et al., 2006). Стан гіперурикемії є також характерним у випадку проведення цитостатичної терапії.

• **Рефлекторна симпатична дистрофія (альгонеуродистрофія)** – стан, який найчастіше асоціюється з пухлинами легень, однак зустрічається і у випадку малігнізації у кишечнику, яєчниках, а також раку підшлункової залози та хронічному мієлолейкозі (Andras C. et al., 2006). За умови виключення в анамнезі пацієнта травми, інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу хворий має підлягати ретельному скринінгу на онкологічну патологію.

Таким чином, враховуючи зростання поширеності та захворюваності на онкологічну патологію, беручи до уваги збільшення тривалості життя цих пацієнтів, абсолютно закономірним є зростання частоти випадків паранеопластичних синдромів. Останні здатні суттєво впливати на перебіг захворювання і підходи до терапії фонові пухлини. Ураховуючи останні досягнення в діагностиці та менеджменті, більша частина паранеопластичних синдромів детально описана з відносно стандартизованими підходами до ведення цього контингенту пацієнтів. Наведені дані доводять, що своєчасне виявлення паранеопластичного процесу дозволяє суттєво впливати на клінічний прогноз, починаючи з раннього виявлення пухлини, своєчасного призначення протипухлинної терапії, покращення якості життя та відповідно його віддаленого прогнозу.

И.Ю. Головач, д.м.н., професор, Клиническая больница «Феофания» Государственного

Остеоартрит: перезагрузка на патогенез заболевания. для реальной клинической

Остеоартрит (ОА) по праву считается наиболее распространенным хроническим ревматическим заболеванием. Его распространенность увеличивается в связи с постарением населения и высокой частотой ожирения в популяции. Предполагается, что количество больных ОА в ближайшие годы во много раз увеличится в связи с общей тенденцией к постарению населения, поэтому проблема оказания помощи больным ОА с целью предупреждения прогрессирования заболевания остается актуальной [9].

В последние годы ОА уделяется все более пристальное внимание по причине обнаружения сложных и разнообразных механизмов его развития, возрастания частоты встречаемости, высокой инвалидизации [6].

Распространенность ОА определяется, прежде всего, зоной интереса, например, коленные, тазобедренные суставы, а также мелкие суставы кистей с разной частотой поражаются при ОА. Роттердамское исследование, которое базировалось на обследовании 3906 пациентов старше 55 лет, выявило у 67% женщин и 55% мужчин рентгенологические симптомы ОА кистей рук. Среди пациентов старше 80 лет 53% женщин и 33% мужчин обладали рентгенологическими признаками ОА коленных суставов [19]. Распространенность ОА (при

гетерогенную группу с различными клинико-патогенетическими фенотипами, которые постоянно изменяются, гетерогенно и независимо прогрессируют, что в конечном итоге приводит к общим клиническим проявлениям [18]. Общеизвестным является определение ОА, принятое всеми ведущими организациями, занимающимися проблемой ОА [2, 9]. **Остеоартрит – это группа патогенетически близких заболеваний, которые имеют различную этиологию, однако приводят к однотипным биохимическим и клиническим последствиям, характеризуются прогрессирующей потерей гиалинового хряща и патологическим ремоделированием субхондральной кости.** Схематически различные этиопатогенетические варианты ОА представлены на рисунке 1.

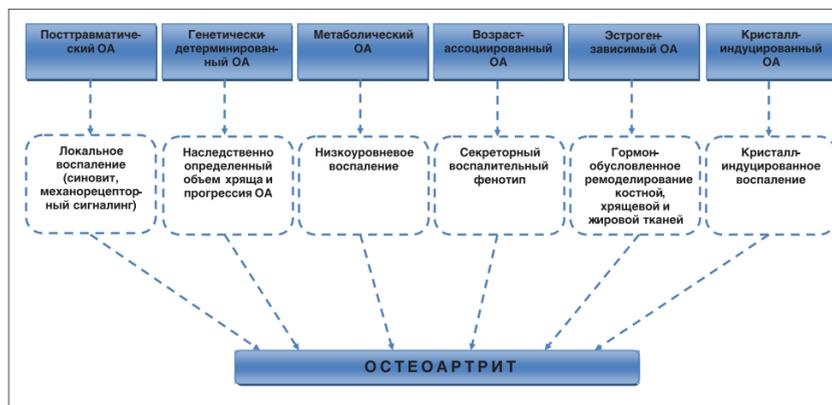


Рис. 1. Фенотипические патогенетические варианты ОА

стандартизации по полу и возрасту) составляет для кистей рук 100 случаев на 100 тыс. пациенто-лет, для тазобедренного сустава – 88 на 100 тыс. пациенто-лет и для коленного сустава – 240 на 1 млн пациенто-лет [34].

Общеизвестно, что ОА является прогрессирующим заболеванием, при котором в патологический процесс втягиваются все структуры сустава – хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, прилегающие сухожилия и связки, жировая ткань, мышцы [32].

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 [14].

Изменения при ОА отмечаются в интра- и параартикулярных связках, сухожилиях в виде лигаментитов, теносиновитов, энтезитов; 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 [7].

Одновременно ОА не является уникальным заболеванием, но представляет собой

Наиболее распространенными фенотипическими разновидностями ОА являются возраст-ассоциированный вариант, эстрогензависимый, генетически детерминированный и посттравматический [14]. Так, возраст-ассоциированный вариант связан с повреждением хондроцитов и экстрацеллюлярного матрикса, уменьшением толщины и плотности субхондральной кости, саркопенией и снижением репаративной способности хряща, жесткостью сухожилий, повышением нестабильности суставов с возрастом. Наличие генов предрасположенности к ОА, низкой костной массы и формы скелета лежит в основе генетически детерминированного варианта ОА. Кроме того, определенные гены детерминируют объем хряща и степень прогрессии ОА. Общеизвестно, что снижение уровня эстрогенов вследствие менопаузы обуславливает интенсивный костный обмен в субхондральной кости, снижение костной массы, уменьшение мышечной массы, 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.

Клинические проявления определенного фенотипа ОА зависят от основного патогенетического пути и преобладающего поражения определенной суставной ткани в данный момент, а также от варианта ОА (генерализованный или локализованный), степени прогрессирования, фенотипа болевого синдрома [14]. Кроме того, ОА необходимо рассматривать как коморбидное

уственного

управления делами, г. Киев

взгля
на
практику?

Взгляды Что важно практику?

заболевание, наиболее часто сочетающееся с сердечно-сосудистой патологией, ожирением, сахарным диабетом, остеопорозом, 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, обострение сопутствующих заболеваний могут доминировать на каком-то этапе течения ОА, могут пересекаться, сочетаться, создавая индивидуальный фенотипический вариант течения ОА у конкретного больного. Фенотипические подгруппы пациентов с ОА представлены на рисунке 2.



И.Ю. Головач

при котором происходит замедление репаративных процессов в поврежденном хряще в результате биомеханических и биохимических изменений в суставе [14]. Эта парадигма базировалась на наблюдениях и экспериментальных данных того времени, подтверждающих, 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.



Рис. 2. Фенотипические подгруппы пациентов с ОА (адаптировано по Bierma-Zeinstra S.M.A., Verhagen A.P., 2013 [13])

Гетерогенность ОА проявляется и в преимущественной локализации патологического процесса. При этом заболевании поражаются дистальные межфаланговые суставы кистей, первые запястно-пястные, коленные, тазобедренные и межпозвоночные (фасеточные) суставы. Обычно в патологический процесс вовлекается несколько суставов, причем наблюдается более выраженная ассоциация между контрлатеральными суставами, чем между суставами других групп. ОА коленных и тазобедренных суставов нередко сопровождается и ОА суставов кистей, причем корреляция с коленными суставами более характерна. При первичном ОА лучезапястные, локтевые и плечевые суставы, как правило, в патологический процесс не вовлекаются, но они могут быть поражены при вторичном процессе. Каждая из этих локализаций проявляется определенной клинической симптоматикой, характеризуется уникальными симптомами, присущими поражению только данного сустава, а также различными последствиями и разной степенью функциональных ограничений.

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 [5, 7, 8, 18, 42, 44]. Термин «остеоартроз» использовался и используется до сих пор только на постсоветском пространстве, тогда как во всех остальных странах давно используют термин «остеоартрит».

Согласно парадигме 80-х годов прошлого столетия остеоартроз рассматривали как болезнь изнашивания тканей – «wear and tear», т.е. как дегенеративное заболевание,

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 ОА как патологии, которая относится к группе первично невоспалительных заболеваний суставов различной этиологии и может рассматриваться как анатомо-клинический синдром, характеризующийся болью механического типа у лиц старше 45 лет с соответствующими рентгенологическими данными [2].

Открытие того факта, что многочисленные растворимые медиаторы (циткины, хемокины, простагландины) способны увеличивать продукцию металлопротеиназ хондроцитами, обусловило первые шаги в создании «воспалительной» парадигмы ОА [26, 30]. Согласно современным воззрениям синовит – самая важная составляющая ОА [12, 40-44]. Широкое внедрение современных диагностических методов – УЗИ суставов, МРТ, сцинтиграфии, артроскопии – позволили визуализировать синовит на самых ранних стадиях ОА. По современным представлениям, именно синовит является предиктором повреждения хряща и маркером быстрого прогрессирования ОА [12, 39]. Системное повышение уровня С-реактивного белка с высокой чувствительностью отображает воспаление синовиальной оболочки у пациентов с ОА и связано с уровнем болевого синдрома [35, 45]. Вопрос, почему синовиальная оболочка воспаляется при ОА, остается открытым. Наиболее приемлемой является гипотеза о том, что деградированные хрящевые фрагменты раздражают синовиальную оболочку, вызывая продукцию медиаторов воспаления. Синовиальные макрофаги продуцируют многочисленные провоспалительные медиаторы, в результате чего нарушается баланс репарации и дегенерации хряща с преобладанием последней.

Два основных цитокина вовлечены в патологический процесс при ОА: интерлейкин (ИЛ)-1 и фактор некроза опухоли (ФНО), которые продуцируются активированными синовиоцитами и мононуклеарами. При ОА вырабатывается недостаточно антагониста ИЛ-1, чтобы блокировать провоспалительный цитокин. Синовиальная оболочка также продуцирует повышенное количество ИЛ-6, ИЛ-10, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, а также молекулы сосудистой и межклеточной адгезии [42].

Таким образом, результаты последних исследований свидетельствуют, что ОА необходимо рассматривать скорее не как дегенеративный процесс, а как **анормальное ремоделирование тканей сустава (костной, хрящевой, синовиальной, соединительнотканной), определяемое провоспалительными медиаторами, источником которых могут быть суставной хрящ, синовиальная оболочка и субхондральная кость.** [32]. Интересно, что источник и тип медиаторов воспаления могут отличаться при различных фенотипах ОА. Одновременно низкоуровневое воспаление при ОА может индуцировать или ускорить другие заболевания внутренних органов, связанные с чрезмерным высвобождением медиаторов воспаления, – атеросклероз, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, сердечно-сосудистые катастрофы [14, 41].

Именно проблема локального низкоуровневого воспаления в суставе и возможность системного отображения и распространения влияния этих медиаторов воспаления сегодня широко обсуждается в научной литературе. Другими словами, воспалительные события, происходящие в суставных тканях, могут найти отображение вне сустава, моделируя течение хронических заболеваний внутренних органов. Именно этот факт объясняет высокую коморбидность при ОА. Так, уровни некоторых медиаторов воспаления оказались выше не только в синовиальной жидкости, но и в сыворотке крови [11, 22]. В одном примечательном исследовании M. Attur, I. Belitskaya-Levy, C. Oh et al. (2011) [10] оценивали профили экспрессии генов лейкоцитов периферической крови у пациентов с ОА и определили группу с активированными лейкоцитами. Интересно, что кластерный анализ показал присутствие двух разных подгрупп: одну с повышенным уровнем ИЛ-1 β и другую – с нормальным выражением. У пациентов с «воспалительным типом» и повышением ИЛ-1 β отмечались более высокие показатели боли, снижение функции и более высокий риск прогрессирования ОА [10].

Большое значение в развитии ОА имеет ожирение, а также метаболический синдром (МС) [3, 4, 36, 37]. Общеизвестно, что риск ОА суставов кистей увеличивается вдвое у пациентов с ожирением. Эту связь трудно объяснить только механическими перегрузками или генетическими влияниями, она обусловлена влиянием системных факторов, прежде всего продуцируемых жировой тканью [23, 27].

В настоящее время достоверно известно, что белая жировая ткань играет центральную роль в формировании умеренно выраженного воспаления при ожирении. При избыточной массе тела происходит не только пролиферация и гипертрофия адипоцитов, но и отмечается рост количества кровеносных сосудов, инфильтрация жировой ткани фибробластами и особенно макрофагами с последующим развитием воспалительных реакций в ней. При этом закономерно изменяется метаболическая активность жировой ткани.

Кроме того, жировая ткань является центральным местом продукции цитокинов, причем они синтезируются не самими адипоцитами, а клетками воспаления, кроме лептина и адипонектина. Адипоциты же способны продуцировать ингибитор активатора плазминогена-1, протеин, стимулирующий миграцию макрофагов (MSP), ИЛ-6, ИЛ-8, а также амилоид плазмы-1 и 2, гаптоглобин, фактор роста нервов и т.д. [46]. Висцеральная жировая ткань продуцирует, главным образом, резистин, VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), ИЛ-6, TGF (трансформирующий фактор роста), ИЛ-8, ИЛ-10. В этом заключается ее отличие

от подкожной жировой ткани. Таким образом, на современном этапе развития науки жировая ткань расценивается как эндокринный орган, в котором продуцируются не только специфические нейроиммуноэндокринные факторы, но и целый ряд эндокринных и паракринных факторов [4, 24, 43, 46]. Адипоциты экспрессируют многочисленные гормональные факторы, называемые адипоцитокинами или адипокинами (лептин, резистин, адипонектин, висфатин, ФНО и др.). Сегодня известно около 50 адипокинов, все они гетерогенны по своей структуре и функциональным характеристикам.

Последние эпидемиологические исследования выявили, что не само ожирение, а именно МС имеет наибольшее влияние на возникновение и тяжесть ОА [47]. В этом контексте следует отметить, что существует независимая ассоциация между толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии и распространенностью ОА коленного сустава (ОР 1,7; 1,1-2,7), а также наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях и ОА межфаланговых суставов (ОР 1,4; 1,2-1,7) [29]. Причины существования такой взаимосвязи остаются пока неуловимыми, однако одна из гипотез касается воспалительной теории атеросклероза и системного воздействия воспалительных медиаторов при ОА. Несколько доказательств подтверждают данную теорию: окисленные липиды, в том числе окисленные липопротеины низкой плотности, могут быть триггерными факторами для продукции цитокинов. Все эти данные подтверждают «теорию адипокинов» в патогенезе ОА, поскольку концентрация в плазме адипокинов связана с МС [20], а также определяет вариант течения ОА [3, 4, 27, 28]; в частности, концентрации лептина, висфатина, резистина и адипонектина достоверно повышены в воспаленной синовиальной ткани при ОА. Сегодня инфрапателлярная жировая ткань в коленном суставе рассматривается как потенциальный источник адипокинов, например ИЛ-6 [21].

На рисунке 3 схематически представлена роль адипокинов в патогенезе ОА.

Для того чтобы правильно понимать патофизиологию ОА, необходимо признать, что инициация повреждения хряща и его последующее ремоделирование определяются различными самостоятельными механизмами, возможно, независимыми на ранних этапах ОА, но тесно переплетающимися на поздних его стадиях [5]. Каждый человек к 60 годам имеет признаки повреждения суставного хряща как неизбежный результат старения. Однако не у каждого пожилого человека определяется характерный симптомокомплекс ОА – боль, деформации, нарушение функции. В экспериментальных условиях повреждение суставного хряща не обязательно сопровождалось развитием ОА, что свидетельствует о необходимости особых условий для формирования этого заболевания.

Патологические изменения, наблюдаемые при ОА, включают деградиацию суставного хряща, утолщение субхондральной кости, образование остеофитов, рецидивирующее или интермиттирующее воспаление синовиальной оболочки, дегенерацию связок, а в колене – менисков, и гипертрофию капсулы сустава. Изменения также происходят в периартикулярных мышцах, прилегающей жировой ткани, нервных волокнах. Параллельно протекающие однотипные изменения или повреждения суставных тканей еще раз подчеркивают, что ОА является органной патологией. Чтобы акцентировать внимание на однотипности патологических изменений суставных тканей при ОА, была выделена так называемая «костно-хрящевая единица» [33]. Начальные стадии ОА характеризуются повышением биосинтетической активности хондроцитов с повышением синтеза матрикса, в субхондральной кости одновременно повышается костное ремоделирование. Далее субхондральная кость, а именно активированные остеокласты, являются источником цитокинов (прежде всего ИЛ-1), что стимулирует повышение продукции ферментов, разрушающих суставной

Продолжение на стр. 68.

**И.Ю. Головач, д.м.н., профессор,
Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев**

Остеоартрит: перезагрузка взглядов на патогенез заболевания. Что важно для реальной клинической практики?

Продолжение. Начало на стр. 66.

хрящ — MMP, ADAMTS, VEGF. В дальнейшем эти процессы приводят к истончению хряща, модификации трабекулярной микроархитектоники субхондральной кости и костному истощению [1].

локусов остеогенеза. Результатом этого является истончение субхондральной кости. Субхондральный склероз возникает в результате увеличения объема остеоида, а не повышения минеральной плотности кости.

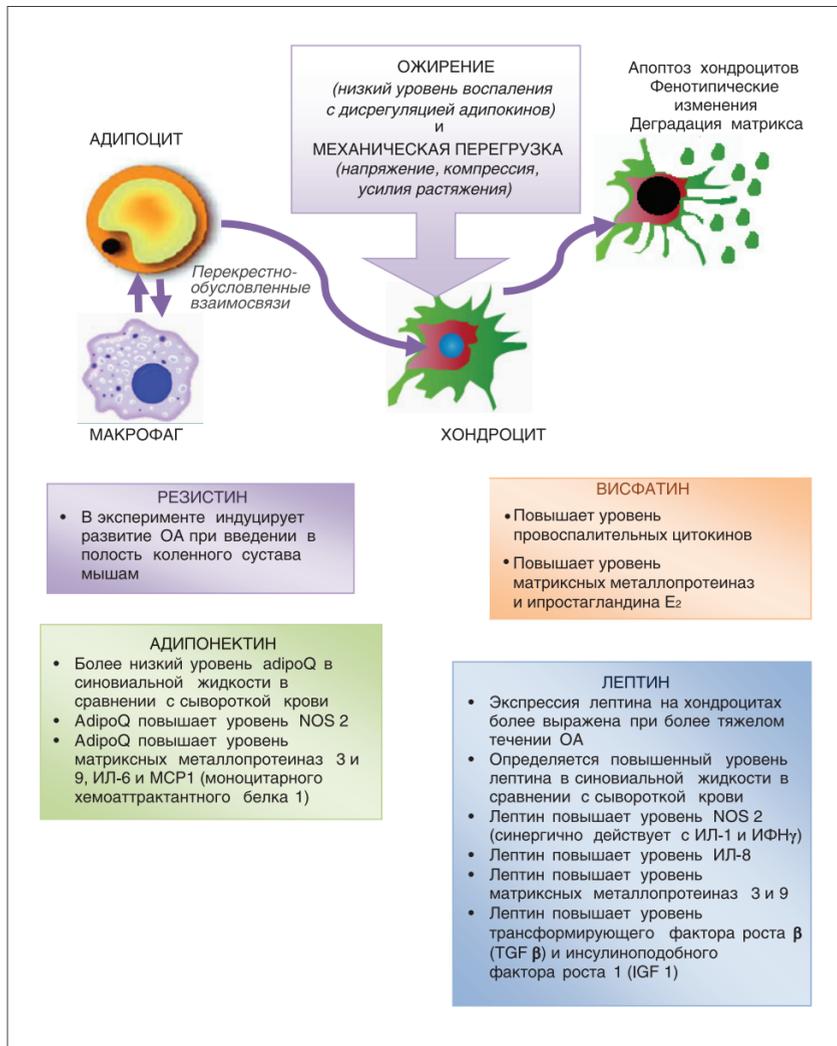


Рис. 3. Схематическое изображение роли основных адипокинов в иммуновоспалительных механизмах развития остеоартрита (адаптировано по Gomez R. et al., 2009 [28])

Кроме вовлечения в патологические механизмы всех суставных тканей, ОА характеризуется нарушением репаративного процесса поврежденного хряща вследствие биомеханических и биохимических изменений в суставах. На ранней стадии болезни, в попытке осуществить «ремонт» поврежденного матрикса хондроциты образуют кластеры в месте повреждения, и концентрация ростовых факторов в матриксе возрастает, что способствует регенерации тканей [17, 25]. Со временем увеличивается синтез повреждающих ткани протеиназ (металлопротеиназы — MMP-1, 3, 9, 13 и аггреканазы), стимулирующих апоптозную гибель хондроцитов, что приводит к образованию матрикса, не способного противостоять нормальному механическому стрессу. Эти изменения протекают бессимптомно, так как хрящ не имеет нервных окончаний. Клинические симптомы ОА начинают проявляться при вовлечении в процесс иннервируемых тканей, что является одной из причин поздней диагностики ОА [14].

В последнее десятилетие пристальный интерес исследователей вызывает роль субхондральной кости в патофизиологии ОА. Еще в 1970 г. E. Radin и соавт. [38] высказали мысль о том, что повышение жесткости субхондральной кости сопровождается потерей амортизационных свойств и увеличением нагрузки на хрящ с последующей его травматизацией.

На ранних стадиях ОА зарегистрировано повышение метаболизма субхондральной кости, выражающееся в появлении новых

В новой парадигме ведущей роли субхондральной кости в патогенезе ОА изменения ее объема и плотности являются отражением предварительной истории чрезмерных механических перегрузок. Чрезмерные нагрузки вызывают микроповреждения/микрорепареломы субхондральной кости, что обуславливает активацию целевого костного ремоделирования. Микрорепареломы в кортикальной субхондральной кости являются причиной активного синтеза остеоиды лиганда для рецепторов активатора ядерного фактора κ B (RANKL, receptor activator of nuclear factor κ B ligand), который отвечает за резорбцию кости. При этом снижается синтез антагониста RANKL остеопротегерина (OPG). Создаются идеальные условия микросреды для начала реструктуризации субхондральной кости.

Активный процесс ремоделирования субхондральной кости неизбежно сопровождается сосудистой инвазией в глубокие слои суставного хряща благодаря избыточному синтезу эндотелиального фактора сосудистого роста (VEGF), обнаруженного в избытке в синовиальной жидкости больных ОА [16]. Этот фактор активирует хондроциты, синтезирующие широкий спектр медиаторов. Среди этих медиаторов следует упомянуть прежде всего матриксные металлопротеазы (ММП) 1, 3, 9 и 13, а также белки ADAMTS-4 и -5. Считается, что совместное воздействие ADAMTS-5 и ММП-3 приводит к распаду протеогликанов и обнажению коллагена II типа, который медленно подвергается атаке ММП-13

с необратимой деградацией матрикса хряща [15]. Таким образом, создаются идеальные условия для ремоделирования матрикса суставного хряща. В свою очередь ремоделирование матрикса хряща ухудшает его механические свойства, что усугубляет упругоэластические свойства субхондральной кости. Возникает своего рода взаимовлияние по принципу порочного круга [5]. Таким образом, последние экспериментальные данные указывают на ведущую роль ремоделирования субхондральной кости в патогенезе ОА, что создает предпосылки для последующего патологического ремоделирования суставного хряща.

Исследования последних лет в области ОА позволили изменить отношение к этому заболеванию, которое долгое время считалось «золушкой ревматологии» [8], так как не уделялось должного внимания этиопатогенетическим механизмам развития данной патологии, 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 изменения в суставе при ОА [7]. Правильная дефиниция ОА послужит как более точной диагностике, так и конструктивной патогенетической терапии данного заболевания. Расшифровка роли воспаления в развитии и прогрессировании ОА способствовала пониманию того, что местная продукция провоспалительных цитокинов способна оказывать влияние на инициацию и усугубление других возрастзависимых и метаболических заболеваний. Раскрытие этих воспалительных путей имеет решающее значение для открытия новых таргетных препаратов для лечения ОА в будущем.

Литература

- Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе // Научно-практич. ревматология. — 2009. — № 9. — С. 41-48.
- Бадокин В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения // РМЖ. — 2012. — № 7. — С. 376-380.
- Головач И.Ю. Остеоартроз і адипокини: патогенетичні зв'язки, вплив на суглобовий хрящ та новітні терапевтичні цілі // Мистецтво лікування. — 2011. — № 8. — С. 34-38.
- Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Ожирение и остеоартроз // Научно-практич. ревматология. — 2010. — № 3. — С. 48-51.
- Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы // Совр. ревматология. — 2013. — № 2. — С. 82-88.
- Хитров Н.А. Многоликий остеоартроз: пути лечения // РМЖ. — 2012. — № 30. — С. 1518-1521.
- Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит — от новых взглядов на патогенез к новому названию // Медицинский совет. — 2013. — № 4. — С. 74-78.
- Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит — патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни // РМЖ. — 2011. — № 25. — С. 1525-1529.
- Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крылова А.С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції // Укр. мед. часопис. — 2012. — № 2 (88). — С. 113-119.
- Attur M., Belitskaya-Levy 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.
- Attur M., Statnikov A., Aliferis C.F., Li Z. et al. Inflammatory genomic and plasma biomarkers predict progression of symptomatic knee OA (SKOA) // Osteoarthritis Cartilage. — 2012. — Vol. 20; Suppl 1. — S34-S35.
- Ayral X., Pickering E.H., Woodworth T.G., Mackillop N., Dougados M. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis — results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients // Osteoarthritis Cartilage. — 2005. — Vol. 13 (5). — P. 361-367.
- Bierma-Zeinstra S.M.A., Verhagen A.P. Osteoarthritis subpopulations and implications for clinical trial design // Arthritis Res Ther. — 2011. — Vol. 13. — P. 213-217.
- Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice // Lancet. — 2011. — Vol. 377. — P. 2115-2126.
- Botter S.M., Glasson S.S., Hopkins B. et al. ADAMTS5P/P mice have less subchondral bone changes after induction of osteoarthritis through surgical instability: implications for a link between cartilage and subchondral bone changes // Osteoarthritis Cartilage. — 2009. — Vol. 17. — P. 636-645.
- Brown R.A., Tomlinson I.W., Hill C.R. et al. Relationship of angiogenesis factor in synovial fluid to various joint diseases // Ann. Rheum. Dis. — 1983. — Vol. 42. — P. 301-307.
- Burrage P.S., Mix K.S., Brinckerhoff C.E. Matrix metalloproteinases: role in arthritis // Front Biosci. — 2006. — Vol. 11. — P. 529-543.
- Castaneda S., Roman-Blas J.A., Largo R., Herrero-Beaumont G. Osteoarthritis: a progressive disease with changing phenotypes // Rheumatology. — 2013. — № 6. — C. 258-260.
- Dahaghin S., Bierma-Zeinstra S.M., Ginai A.Z. et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study) // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64 (5). — P. 682-687.
- Deng Y., Scherer P.E. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome // Ann. N Y Acad. Sci. — 2010. — Vol. 1212. — E1-E19.
- Distel E., Cadoudal T., Durant S., Poignard A., Chevalier X., Benelli C. The infrapatellar fat pad in knee osteoarthritis: an important source of interleukin-6 and its soluble receptor // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 60 (11). — P. 3374-3377.
- Fernandez-Puente P., Mateos J., Fernandez-Costa C. et al. Identification of a panel of novel serum osteoarthritis biomarkers // J. Proteome Res. — 2011. — Vol. 10 (11). — P. 5095-5101.
- Gabay O., Berenbaum F. Adipokines in arthritis: new kids on the block // Curr. Rheumatol. Rev. — 2009. — Vol. 5 (4). — P. 226-232.
- Gainsford T., Wilson T.A., Metcalf D. et al. Leptin can induce proliferation, differentiation and functional activation of haemopoietic cells // Proc. Natl. Acad. Sci. — 1996. — Vol. 93. — P. 14564-14568.
- Goldring M.B. The role of the chondrocyte in osteoarthritis // Arthritis Rheum. — 2000. — Vol. 43 (9). — P. 1916-1926.
- Goldring M.B., Otero M. Inflammation in osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2011. — Vol. 23 (5). — P. 471-478.
- Gomez R., Conde J., Scotecce M. et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? // Nat. Rev. Rheumatol. — 2011. — Vol. 7 (9). — P. 528-536.
- Gomez R., Lago F., Gomez-Reino J., Dieguez C., Gualillo O. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases // J. Mol. Endocrin. — 2009. — Vol. 43. — P. 11-18.
- Hoeven T.A., Kavousi M., Clockaerts S. et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam study // Ann. Rheum. Dis. — 2013. — Vol. 72 (5). — P. 646-651.
- Kapoor M., Martel-Pelletier J., Lajeunesse D., Pelletier J.-P., Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. — 2011. — Vol. 7 (1). — P. 33-42.
- 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. — Vol. 11. — P. 1535-1542.
- 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.
- Lories R.J., Luyten F.P. The bone-cartilage unit in osteoarthritis // Nat. Rev. Rheumatol. — 2011. — Vol. 7 (1). — P. 43-49.
- Oliveria S.A., Felson D.T., Reed J.I. et al. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization // Arthritis Rheum. — 1995. — Vol. 38 (8). — P. 1134-1141.
- Pearle A.D., Scanzello C.R., George S. et al. Elevated high-sensitivity C-reactive protein levels are associated with local inflammatory findings in patients with osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. — 2007. — Vol. 15 (5). — P. 516-523.
- Pottier P., Presle N., Terlain B. et al. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! // Ann Rheum Dis. — 2006. — Vol. 65 (11). — P. 1403-1405.
- Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // Postgrad. Med. — 2009. — Vol. 121 (6). — P. 9-20.
- Radin E., Paul I., Tolko M. Subchondral bone damage in patients with early degenerative joint disease // Arth. Rheum. — 1970. — Vol. 13. — P. 400-405.
- Roemer F.W., Guermazi A., Felson D.T. et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study // Ann. Rheum. Dis. — 2011. — Vol. 70 (10). — P. 1804-1809.
- Rosenthal A.K. Crystals, inflammation, and osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. — 2011. — Vol. 23 (2). — P. 170-173.
- Scanzello C.R., McKeon B., Swaim B.H., DiCarlo E. et al. Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to symptoms // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63 (2). — P. 391-400.
- 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.
- Shoelson S.E., Lee J., Goldfine A.B. Inflammation and insulin resistance // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 1793-1801.
- 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.
- Sturmer T., Brenner H., Koenig W., Gunther K-P. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein // Ann. Rheum. Dis. — 2004. — Vol. 63 (2). — P. 200-205.
- Trayhurn P. Endocrine and signaling role of adipose tissue: new perspectives on fat // Acta Physiologica Scandinavica. — 2005. — Vol. 184. — P. 285-293.
- Yoshimura N., Muraki S., Oka H. et al. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study // Osteoarthritis Cartilage. — 2012. — Vol. 20 (11). — P. 1217-1226.