

**Этиология и патогенез
остеоартроза.
Роль субхондральной
кости в развитии
заболевания и его
прогрессирования**

**ФГБУ «НИИР» РАМН
Л.И. Алексеева**

Факторы риска

Системные факторы:

- **Возраст**
- **Пол**
- **Раса**
- **Гормональный статус**
- **Генетические факторы**
- **МПК**
- **Факторы питания (Вит С и D как протективные факторы)**

Локальные факторы:

- **Предшествующее повреждение**
- **Слабость мышц**
- **Неправильная ось сустава**
- **Гипермобильность**

Внешние факторы:

- **Ожирение**
- **Специфическая нагрузка суставов**
 - ✓ Спортивная и физическая нагрузка
 - ✓ Профессиональные факторы

Подверженность к ОА или его прогрессированию

Обсуждается связь с остеопорозом

ОА: фенотипические субтипы



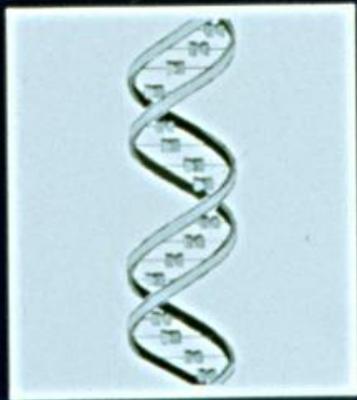
Гормональный



Возрастной



Врожденный



Генетический



Расовый



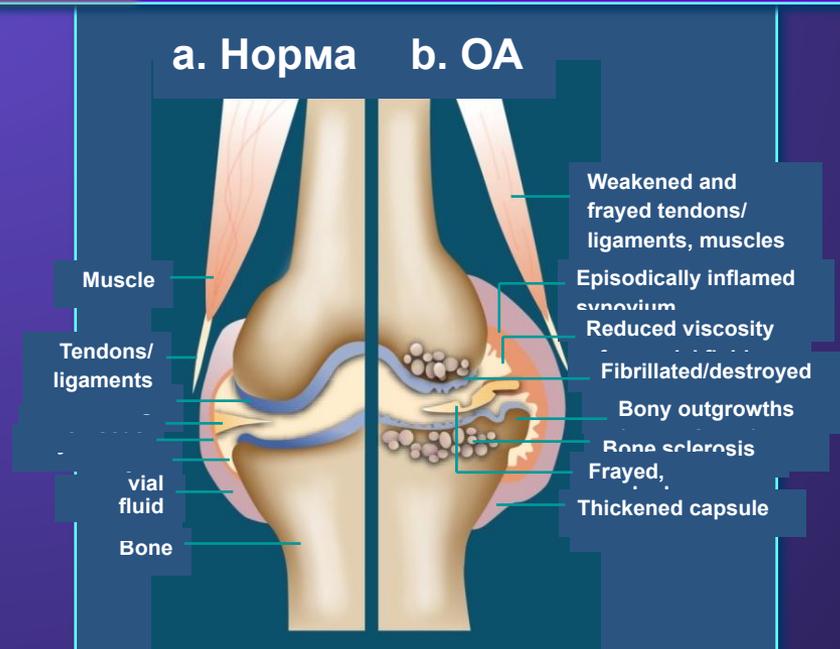
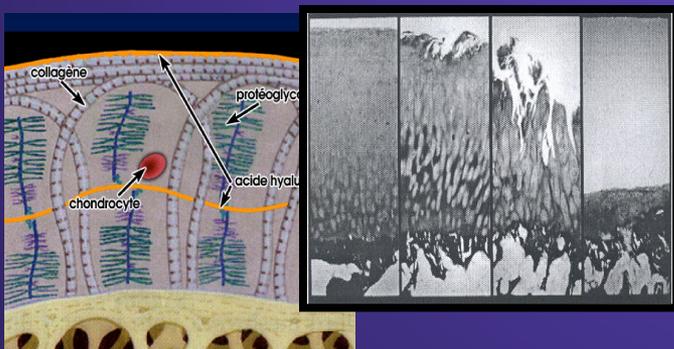
Метаболический:
-ожирение
-сахарный диабет
-пирофосфатный



Травматический

ОА характеризуется 3 основными признаками (BASICC)

1. Костной атрофией (**B**one **A**trophy)
 2. Синовиальным воспалением (**S**ynovial **I**nflammation)
 3. Изменениями катаболизма хряща (**C**artilag **C**atabolism)
- Аббревиатура - BASICC



1. Karsdal MA, et al. *Ann NY Acad Sci.* 2007;1117:181–195.
 2. Wieland HA, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4:331–344.

Разрушение хряща при ОА

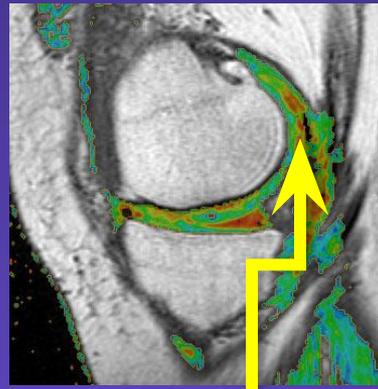
Ремоделирование матрикса хряща

- Матриксные металлопротеазы 1,3,9 и 13
- ADAMTS 4 и 5
- Катепсин К
- Сериновые протеазы (HTRA-1)
- Цитокины (ИЛ 1,6,7,8,17,18, онкостатин М)
- Хемокины (ИЛ 8, связанный с ростом онкоген α , γ , моноцитарный белок хемотаксиса 1, RANTES)
- Лейкотриены, простагландины, S100 протеин, TGF α

«микрористаллический стресс»

- Трансглутаминаза
- Неорганический фосфат
- Толл – подобные рецепторы
- NLRP3 (инфламмосома)

МЕХАНИЧЕСКИЙ СТРЕСС



Снижение регенерации матрикса хряща

Падение активности

- IFG-1
- TGF β
- BMP-7
- FGF-18

Апоптоз, аутофагия, некроптоз хондроцитов

- ↓ HMGB-2 (группа белков высокой мобильности)
- ↓ активности аутофагии
- ↑ кислородных радикалов
- ↑ активности нитроксидсинтаз

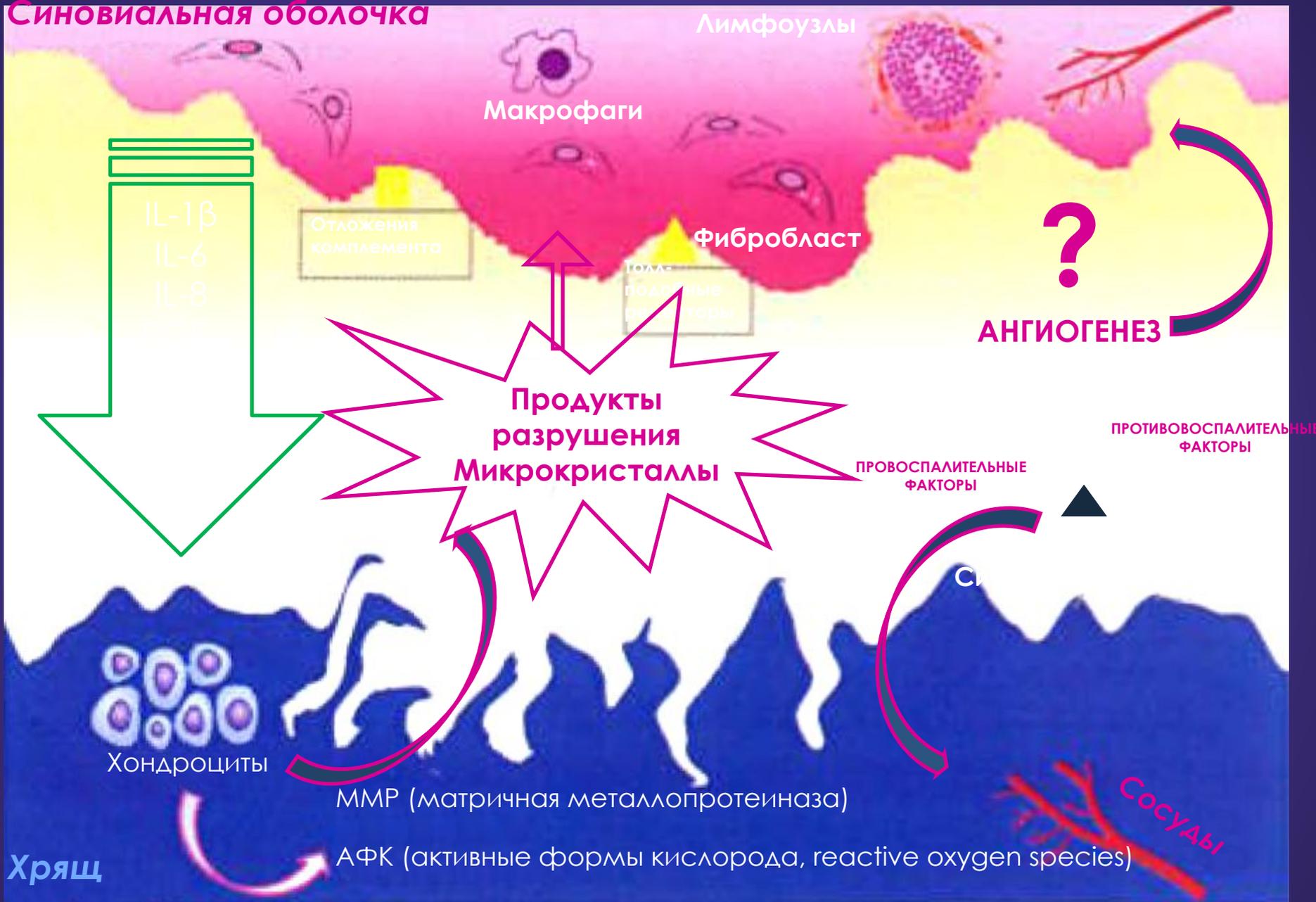
Гипертрофия хондроцитов

- RUNX-2 (фактор транскрипции)
- HIF-2 α (индуцируемый гипоксией фактор)
- Wnt/ β catenin (сигнальный путь активации катенина β)
- ИЛ-8

Формирование остеофитов

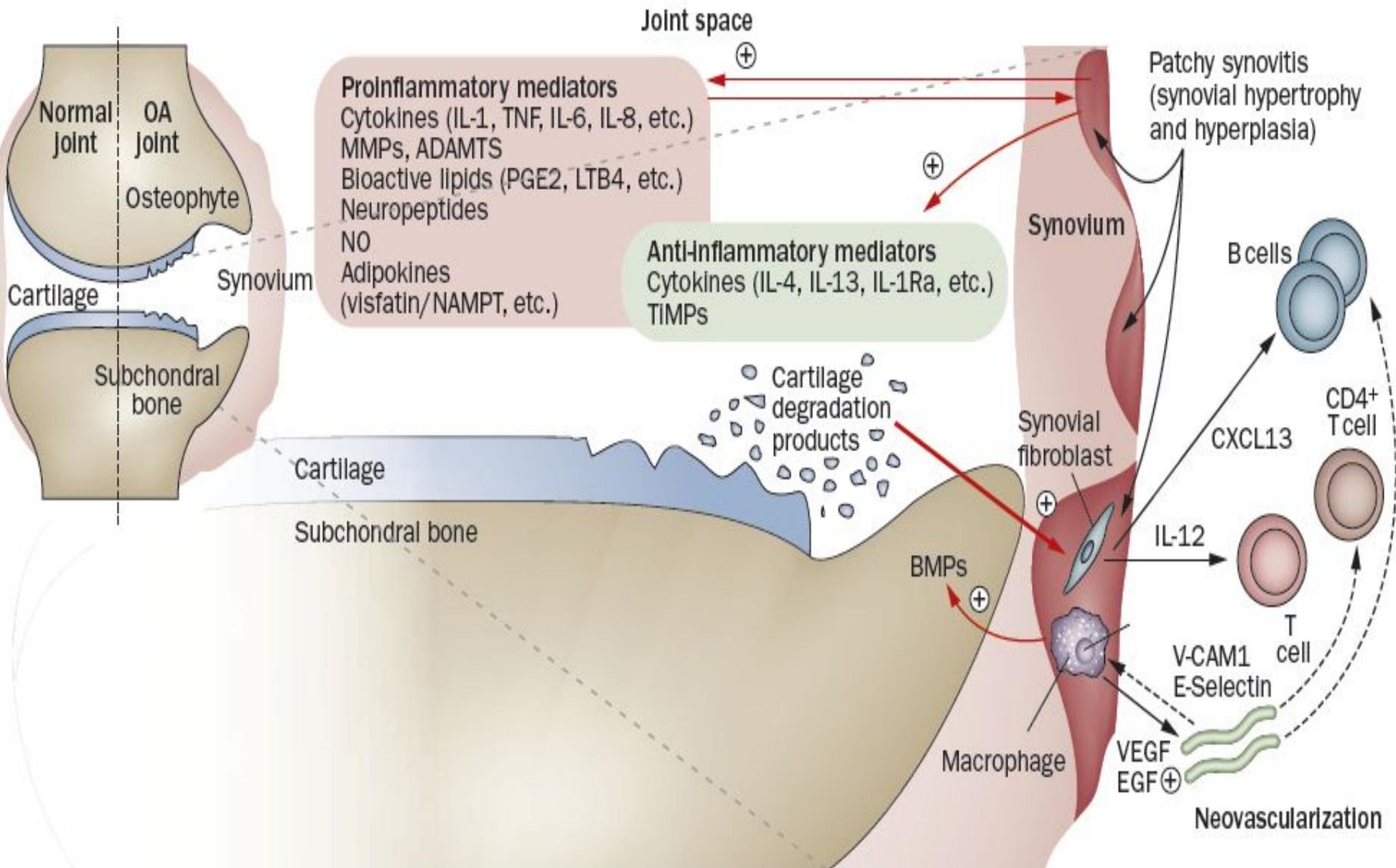
- TGF β
- BMP 2

Синовиальная оболочка



*ММР (матричная металлопротеиназа); **АФК (активные формы кислорода)

Синовит при ОА



Синовит при ОА

• Клинические

- припухлость суставов
- локальные признаки воспаления
- внезапное усиление боли
- ночные боли и утренняя скованность

• Инструментальные

- увеличение объема синовиальной оболочки (МРТ)
- корреляция между МРТ и гистологическими признаками воспаления
- признаки синовита (УЗИ)
- корреляция между данными УЗИ и клиническими признаками синовита
- выявление синовита при артроскопии
- синовит при артроскопии коррелирует с прогрессированием остеоартроза

• Гистологические

- гипертрофия и гиперплазия синовиальной оболочки
- инфильтрация мнуклеарными клетками (моноциты, макрофаги, активированные Т и В лимфоциты
- адаптивный иммунный ответ Т и В лимфоцитов в отношении фрагментов внеклеточного матрикса
- усиление ангиогенеза
- синовит тесно прилегает к поврежденному хрящу

• Молекулярные

- синтез провоспалительных цитокинов
- образование ПГЕ2 и оксида азота
- увеличение экспрессии молекул адгезии в синовиальной ткани
- усиление активности ММП-1,3,9,13 и ADAMT
- синтез адипокинов
- образование ЭФР и СЭФР
- образование КМБ (остеофиты)
- высвобождение провоспалительных и болевых нейротрансмитеров (субстанция Р и ФРН)

• Биомаркеры

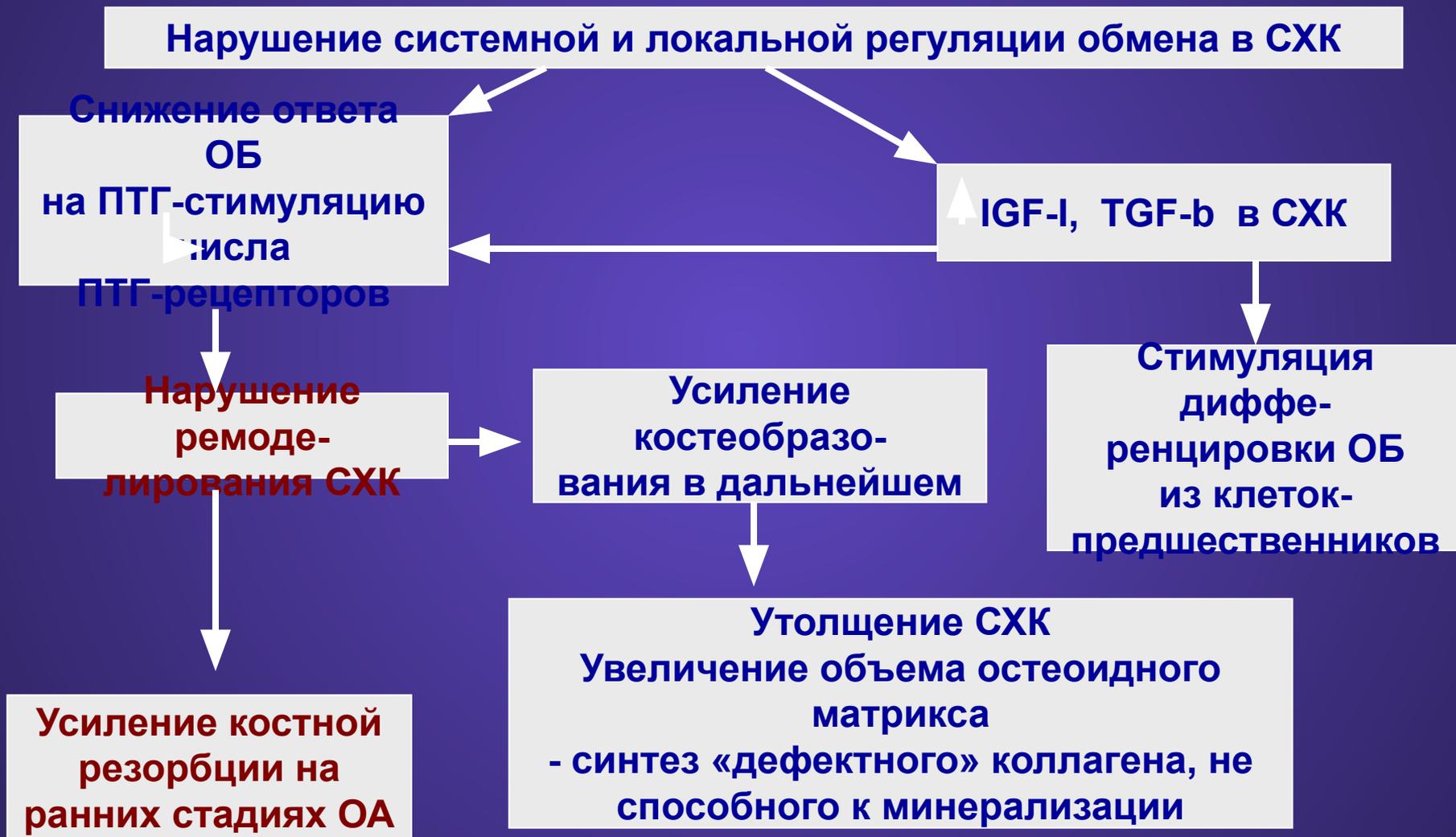
- увеличение концентрации СРБ
- увеличение уровня ММП-3 и ММП-9 в синовиальной ткани при быстром прогрессировании коксартрита

Dougados M. Why and how to use NSAIDs in osteoarthritis. J Cardiovasc Pharmacol 2006;47 Suppl 1:S49-54.

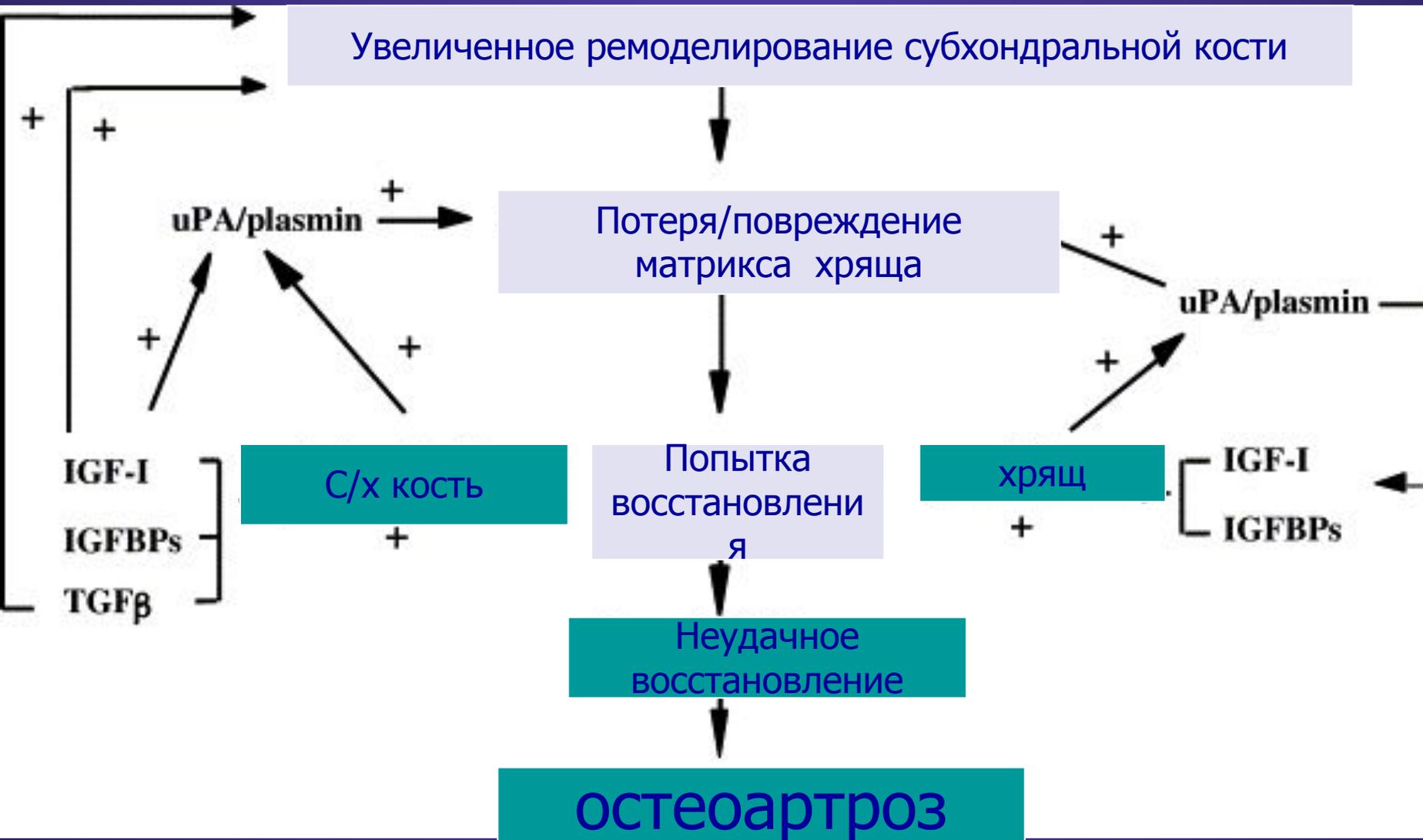
Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. IN: Buckwalter JA, Lotz M, Stoltz J-F, editors. Osteoarthritis, Inflammation and degradation: a continuum. Amsterdam: IOS Press, 2007. 317 p. 3-13

Цветкова ЕС. Остеоартроз коленного сустава. Патогенетическое обоснование. Тер.архив, 2004, 5, 77-9

Нарушение обмена в субхондральной кости при ОА



Увеличенное ремоделирование с/х кости ведет к потере и повреждению хряща и к ОА



Взаимодействие хряща и кости при ОА

- In vivo на животных моделях показано, что при ОА изменения в субхондральной кости появлялись раньше, чем в хряще [1];
- Выявлено увеличение экспрессии металлопротеиназы 2 и щелочной фосфатазы в субхондральной кости при ОА тазобедренных суставов у человека [2];
-
- Osteoblastы и osteoclastы СК синтезируют повышенное количество лейкотриенов, факторов роста, простагландинов, интерлейкинов, мигрирующих в хрящ с последующей его ремодуляцией

1. Watson PJ, et al. Arthritis Rheum.- 1996.- V.39.- P.1327-1337.

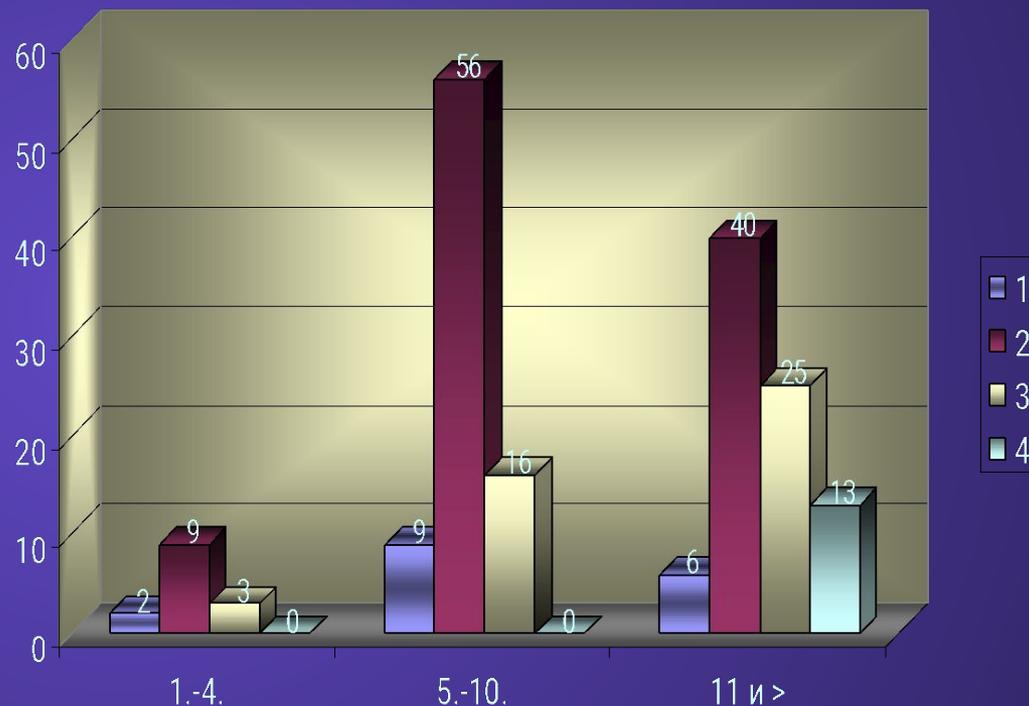
2. Mansell JP, et al. Br J Rheumatol. 1997; V36: 16-19.

Данные по субхондральной минеральной плотности кости (МПК)

Dierpe P. (1993)	5-летнее проспективное наблюдение. Накопление изотопов технеция в СХК ассоциировалось с повышением риска R-прогрессирования гонартроза
McAlindon TE. (1991), Voegard T. (1998)	Существование корреляции между повышенным накоплением радиоизотопов и обнаружением на МРТ очагов отека костного мозга (взаимосвязь с болью)
Bruyere O. (2003)	Установлена связь между МПК СХК и прогрессированием гонартроза (больные с исходно высокими значениями МПК - более 0,96 г/см ² – демонстрировали более быстрый темп сужения суставной щели)

Изучение значимости полиморфизма минеральной плотности костной ткани, генетических и биохимических маркеров костного метаболизма в патогенезе остеоартроза

МПКТ		Стадии				P 1/4
		I (n=17)	II (n=105)	III, (n=44)	IV (n=13)	
(L1-L4)	BMD	0,848*	0,888	0,890	0,962*	0,034
Ш/6	BMD	0,716*	0,768	0,753	0,798*	0,025



Показана ассоциация минеральной плотности костной ткани со стадией и тяжестью гонартроза

Прогрессирование ОА коленных суставов

Характеристика больных с 1-2 и 3-4 стадиями гонартроза

Переменные	Стадии 1-2 (N=53)	Стадии 3-4 (N=19)	P
	Сред. знач., (станд. ошибка)	Сред. знач., (станд. ошибка)	
Наличие варусной девиации б/берцовых костей	1,15 (0,36)	1,8 (0,41)	0,000
ИМТ больных (кг/м ²)	30,8 (4,9)	36,7 (5,5)	0,000
Боль в коленных суставах при ходьбе (по ВАШ)	48,9 (13,7)	60,2 (14,4)	0,004
МПК медиального мыщелка б/берцовой кости - R3 (г/см ²)	0,809 (0,24)	1,14 (0,31)	0,000
МРТ: размер отека костного мозга в медиальных отделах б/берцовой кости (баллы)	0,32 (0,1)	1,36 (0,5)	0,000
УЗИ: наличие жидкости в боковых заворотах	0,11 (0,01)	0,47 (0,12)	0,001

Факторы, влияющие на увеличение стадии гонартроза (дискриминантный анализ):



Субхондральная кость – мишень в лечении ОА

Подавление ремоделирования СК

- Эстрогены
- Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов
- Бисфосфонаты
- Кальцитонин
- Остеопротегерин
- Антитела к RANKL

Стимуляция костеобразования

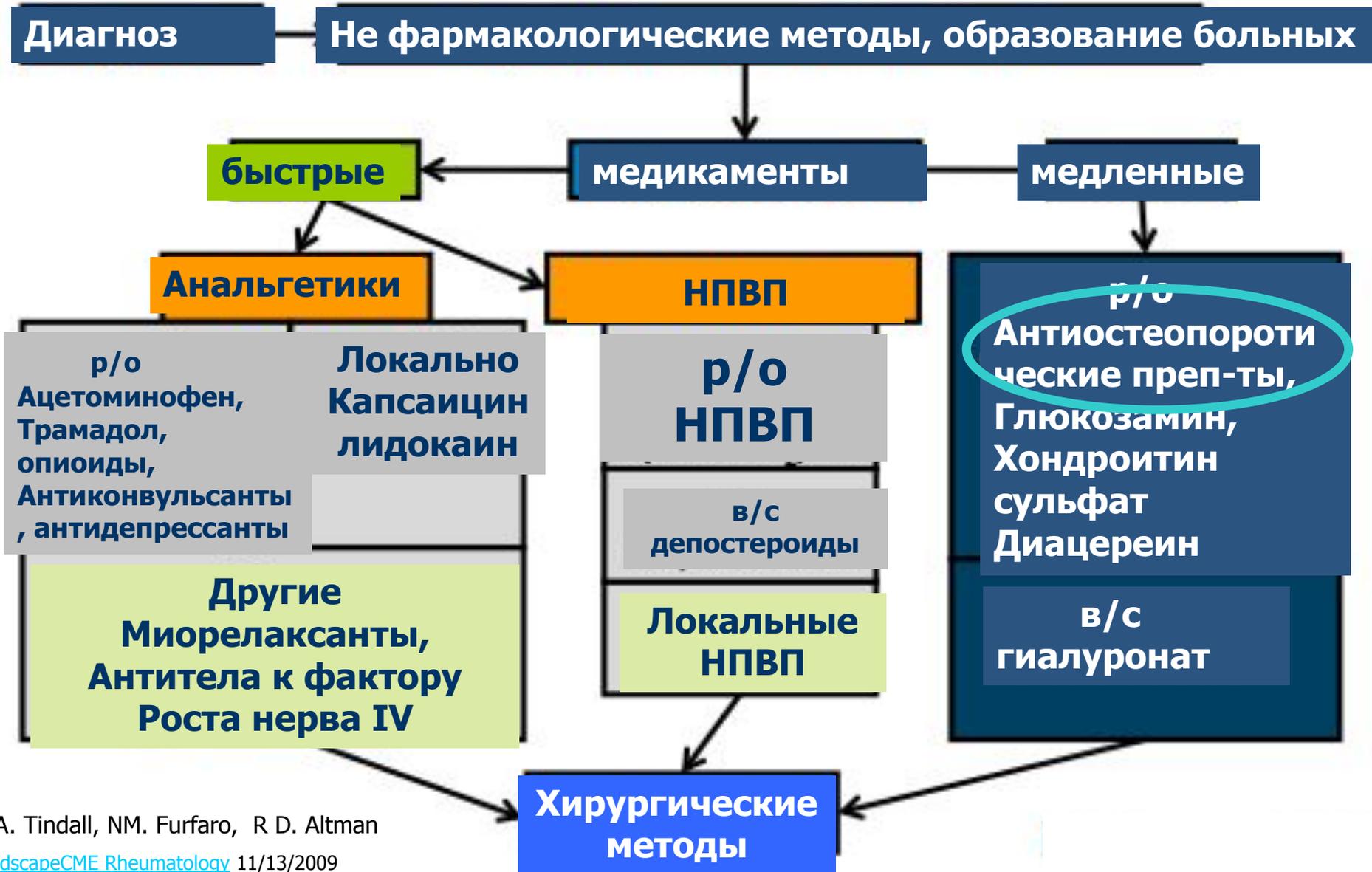
- Паратгормон (терипаратид-аминотерминальный фрагмент паратгормона)
- Паратгормон (полный)

Препараты с двойным механизмом действия

- **Стронция ранелат:**
 - увеличивает формирование хрящевого матрикса
 - антирезорбтивный эффект
 - усиливает остеогенез

Таким образом, перспективен как симптом- и структурно модифицирующий препарат

Симптоматическая терапия ОА





БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

