

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.728.2

Л.А. Дмитриева

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЭТИОПАТОГЕНЕЗА КОКСАРТРОЗА

НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

В литературном обзоре представлены современные данные о роли иммунных механизмов в патогенезе коксартрозов. Приведены данные иммунологических исследований, указывающие на различия в иммунном статусе больных в зависимости от формы и стадии заболевания. Особое внимание акцентируется на роли цитокинов в иммунопатогенезе рассматриваемой патологии.

Ключевые слова: коксартроз, иммунология

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PATHOGENESIS OF COXARTHROSIS

L.A. Dmitriyeva

SC RRS ESSC SB RAMS, Irkutsk

The review presents up-to-date data on the role of immune mechanisms in coxarthrosis pathogenesis. Data of immunological researches are given which points at differences in immune status of patients in accordance with form and stage of the disease. Special attention is paid to the role of cytokines in immune pathogenesis of considered pathology.

Key words: coxarthrosis, immunology

Дегенеративно-дистрофические заболевания (ДДЗ) крупных суставов — одна из актуальных проблем современной медицины. Эти заболевания являются широко распространенной формой патологии опорно-двигательного аппарата. По данным ВОЗ, распространенность ДДЗ показывает тенденцию к дальнейшему росту, приводя к еще большим негативным медицинским и социальным последствиям [5, 13, 22, 24].

Коксартроз (coxarthrosis) относится к числу тяжелых дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава с нарушением статико-динамической функции ОДС и высоким процентом инвалидности больных.

Среди всех случаев остеоартроза дегенеративные поражения тазобедренного сустава наиболее распространены (37 — 49,3 %) и занимают по частоте одно из первых мест. Инвалидность достигает 64 % при продолжающемся существенном снижении возрастных границ данного заболевания [2, 5, 6, 7, 8, 13, 15, 17, 20, 28].

На сегодняшний день отсутствует какое-либо установившееся представление о патогенезе коксартроза в связи с достаточно сложной комбинацией воспалительных, дистрофических и инволюционных изменений в хряще, субхондральной кости и синовиальной оболочке сустава [3, 4, 14, 23, 29]. Активно обсуждаются две теории этиопатогенеза — механическая и биологическая [32, 43]. В соответствии с первой теорией в основе рассмат-

риваемого заболевания лежит неадекватная механическая нагрузка, и все изменения, в том числе со стороны внутрикостной циркуляции, вторичны [18, 26, 27, 31, 33, 34, 39, 40, 49]. Вторая теория отводит первичную роль генетическим, метаболическим, иммунологическим и другим факторам. Так, Н.В. Корнилов и А.С. Аврунин (2001) на примере диспластического и посттравматического коксартроза развивают концепцию, трактующую это заболевание как системную патологию. При посттравматическом коксартрозе несоответствие травмированного сустава механическим нагрузкам вызывает постепенное усугубление метаболических расстройств и соответственно нарастание рассогласования генетически запрограммированных соотношений структуры и функции образующих сустав компонентов на всех уровнях — молекулярном, клеточном, тканевом и других. Возникает замкнутый круг: локальное увеличение отклонений метаболизма в суставе ведет к усилению обменных расстройств во всем организме, что в свою очередь способствует прогрессированию дегенеративно-дистрофического процесса. Диспластический коксартроз этими авторами рассматривается как первично системное изменение метаболизма с манифестирующим поражением тазобедренного сустава. Наличие дисплазии свидетельствует о снижении адаптационного потенциала тканей в области сустава, и даже обычная нагрузка в условиях дисконгруэнтности сочленя-

ющихся поверхностей вызывает нарушение обменных процессов в суставном хряще.

Определенную роль в патогенезе коксартроза, согласно современным представлениям, играют иммунные механизмы. Длительный дегенеративно-дистрофический процесс в суставах приводит к образованию аутоантигенов с последующей сенсibilизацией ими организма больного [1, 35]. У большинства больных обнаруживаются аутоантитела к протеогликанам хряща. Антигенные детерминанты поверхности хондроцитов окружены плотным протеогликановым и коллагеновым основным веществом. Известно, что в нормальных условиях хрящ находится как бы в изоляции от других тканей организма. Как только основное вещество начинает деградировать, потенциальные антигенные составляющие высвобождаются, индуцируя развитие гуморального и клеточного иммунного ответа, что создает условия для дальнейшей дегенерации хряща. При этом выявлена прямая корреляция выраженности иммунопатологических реакций и прогрессирования патологического процесса. Протеины суставного хряща при его разрушении представляют собой инородный материал и, попадая в полость сустава и кровотока, действуют как антиген.

Среди патогенетических факторов коксартроза важное место принадлежит синовиту. Большинство исследователей синовит трактуется как реактивный процесс [1, 36, 37, 41]. Развивающийся в синовиальной оболочке гиперпластический воспалительный процесс связан с антигенной стимуляцией компонентами хряща и кости. Воспалительный инфильтрат из лимфоцитов, макрофагов и плазмочитов, фиксация иммунных комплексов в очагах поражения отражают развитие иммунопатологических реакций в синовиальной ткани.

При развитии деструктивно-дистрофического и воспалительного процесса интерстициальная ткань накапливает высвобождающиеся лизосомальные ферменты, в том числе протеазы, а также детритные массы. Это нарушает барьерную, иммунную, дренажную, транспортную функцию лимфатической системы и усугубляет течение заболевания [30]. Деструктивные повреждения на клеточном и тканевом уровнях служат пусковым фактором иммунных реакций [29].

Установлено, что у больных с дегенеративно-дистрофическими поражениями суставов наблюдаются отклонения от нормы некоторых иммунологических параметров [16, 19, 21, 22]. Ряд авторов указывают на различия в иммунном статусе больных в зависимости от формы и стадии дегенеративно-дистрофического поражения тазобедренного сустава [16, 21, 23, 25]. Так, в диссертационном исследовании А.В. Костюшко показано, что у пациентов с посттравматическим коксартрозом имеет место снижение функциональной активности фагоцитарной системы, резко выраженный дисгаммаглобулинемия с гиперпродукцией IgG, увеличенный уровень циркулирующих иммунных

комплексов (ЦИК). При диспластическом коксартрозе выявлен иммунодефицит преимущественно по гуморальному типу с высоким содержанием ЦИК. Ю.А. Сорокин (2001) указывает на наличие при коксартрозе тенденции к заметному повышению концентрации IgA и M и незначительному — IgG. Т-клеточное звено, по его данным, характеризуется снижением уровня Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов-хелперов. Повышение уровня лизосомальных ферментов происходит сначала в межклеточных щелях, затем — в мелких венулах и лимфатических капиллярах и после этого — в кровеносном русле.

Другие авторы [12] выявили зависимость концентрации иммуноглобулинов от тяжести коксартроза. По мере прогрессирования заболевания у больных усиливался синтез IgG и IgA. Уровень ЦИК не зависел от стадии заболевания, но был значительно выше контрольных значений. Установлено изменение параметров фагоцитарной активности в зависимости от стадии патологического процесса. На I и II стадиях коксартроза отмечено явное возрастание окислительно-метаболической функции нейтрофилов периферической крови, что во многом характеризует активность артрозного синовита и деструктивных процессов. У больных с III и IV стадиями реактивность нейтрофилов значительно ниже, что указывает на уменьшение резервных возможностей, начинающихся с ранних стадий и усугубляющихся по мере развития патологического процесса [9, 10, 11].

В последние годы большое внимание исследователей фокусируется на роли цитокинов в иммунопатогенезе дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов [38].

Цитокины можно разделить на три группы — деструктивные (провоспалительные), регуляторные (в том числе противовоспалительные) и анаболические (факторы роста).

В пораженных суставах роль эффектора воспаления играют главным образом клетки синовиальной оболочки. Синовициты макрофагального типа секретируют протеазы и медиаторы воспаления. Среди них в патогенезе остеоартроза (ОА) в наибольшей мере «задействованы» ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, лейкоцитарный ингибирующий фактор (ЛИФ) и ИЛ-17.

Данные литературы свидетельствуют, что ИЛ-1 β и, возможно ФНО- α , — главные медиаторы деструкции суставных тканей при ОА [44, 45]. На моделях ОА у животных показано, что блокада ИЛ-1 эффективно предотвращает деструкцию суставного хряща, тогда как блокада ФНО- α приводит лишь к ослаблению воспаления в тканях сустава. В синовиальной оболочке, синовиальной жидкости и хряще больных обнаружены повышенные концентрации обоих цитокинов. Провоспалительные цитокины опосредуют повышенный синтез матриксных металлопротеаз (ММП) в суставных тканях. В хондроцитах они способны увеличивать синтез не только протеаз, но и минорных коллагенов I и III типов, а также уменьшать синтез коллагенов II и IX типов и проте-

огликанов [38]. Эти цитокины также стимулируют продукцию активных форм кислорода и метаболитов арахидоновой кислоты. Результатом таких макромолекулярных изменений в суставном хряще является неэффективность репаративных процессов, что приводит к дальнейшей деградации хряща.

ИЛ-6 способен усиливать эффекты ИЛ-1 в отношении синтеза ММП и протеогликанов, увеличивает количество клеток воспаления в синовиальной оболочке [46]. С другой стороны ИЛ-6 принимает участие в процессе сдерживания протеолитической деградации суставного хряща [42].

ЛИФ стимулирует резорбцию протеогликанов хряща, а также синтез ММП и продукцию NO в ответ на стимуляцию ИЛ-1 и ФНО [47]. Аналогичным действием на хондроциты обладает ИЛ-17, который также способен усиливать образование и выделение ИЛ-1, ФНО, ИЛ-6, действуя с ними синергично.

Противовоспалительные цитокины (ТФР, ИЛ-4, 10, 13) снижают продукцию провоспалительных медиаторов, а также некоторых протеаз, ограничивая их негативное воздействие на метаболизм хрящевой и других тканей сустава [47]. Так, ТФР угнетает высвобождение ферментов из разных клеток и значительно увеличивает продукцию ингибиторов ферментов. В ткани хряща ТФР значительно стимулирует продукцию аггрекана и малых протеогликанов хондроцитами. ИЛ-1, вызывая умеренный воспалительный процесс в синовии в ответ на повреждение сустава, способствует образованию хондроцитов с измененным фенотипом, которые вырабатывают избыточное количество ТФР [48]. Избыток ТФР опосредует изменение подклассов синтезируемых протеогликанов, нарушение нормальной интеграции элементов внеклеточного матрикса, нарушение функции сустава вследствие отложения протеогликанов в связках и сухожилиях.

Таким образом, представленный анализ литературы свидетельствует об отсутствии ясности в отношении роли иммунологических факторов в происхождении и течении коксартроза. Исследования на эту тему весьма немногочисленны, хотя их перспективность не вызывает сомнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астапенко М.Г. Клинико-лабораторная характеристика синовиита при деформирующем остеоартрозе / М.Г. Астапенко, Т.Н. Копьева, В.А. Дуляпин и др. // Ревматология. — 1984. — № 4. — С. 10—13.
2. Барабаш И.В. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных деформирующим коксартрозом после эндопротезирования тазобедренного сустава / И.В. Барабаш // Травматол. ортопед. России. — 1996. — № 3. — С. 27—28.
3. Виноградова Е.В. Механизмы деструкции и регенерации хряща коленного сустава при остеоартрозе / Е.В. Виноградова // Ортопед., травматол. — 2000. — № 2. — С. 97—98.
4. Волокитина Е.А. Морфологическая картина неоартроза / Е.А. Волокитина, А.М. Чиркова //

Совр. пробл. медицины и биологии: Матер. 24 обл. науч.-практ. конф. — Курган, 1997. — С. 216—217.

5. Ганькин А.В. Коксартроз у подростков и лиц молодого возраста / А.В. Ганькин // Клиника и эксперимент в травматол. и ортопедии: Тез. докл. юбил. научн. конф. НИИТО. — Казань, 1994. — С. 17.

6. Гафаров Х.З. Лечение детей и подростков с ортопедическими заболеваниями нижних конечностей / Х.З. Гафаров. — Казань, 1995. — 384 с.

7. Героева Н.Б. Консервативное лечение остеоартроза крупных суставов / Н.Б. Героева, М.Б. Цыкунов // Вестн. травмат. ортопед. — 1994. — № 3. — С. 51—55.

8. Горячев А.Н. Эволюция подходов к хирургическому лечению коксартрозов / А.Н. Горячев // Вестн. травматол. ортопед. — 1996. — № 3. — С. 21—22.

9. Давыдов С.О. Состояние фагоцитарной активности и кислородзависимого метаболизма нейтрофилов крови больных деформирующим коксартрозом / С.О. Давыдов, А.В. Олийниченко, В.А. Шильников, Е.В. Намоконов // Бюл. СО РАМН. — 2003. — № 2. — С. 103—107.

10. Давыдов С.О. Функциональное состояние нейтрофилов крови больных деформирующим остеоартрозом тазобедренного сустава / С.О. Давыдов, Д.Д. Цырендоржиев, А.В. Войтович // VII съезд травматологов-ортопедов России: Тез. докл. Т. 2. — Новосибирск, 2003. — С. 208—209.

11. Давыдов С.О. Изменение окислительного метаболизма, фагоцитарной активности и реактивности нейтрофилов периферической крови больных деформирующим остеоартрозом тазобедренного сустава различной степени тяжести / С.О. Давыдов, Е.В. Намоконов, В.А. Шильников // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2003. — № 1. — С. 21—24.

12. Давыдов С.О. Состояние гуморального звена иммунитета больных на разных стадиях коксартроза / С.О. Давыдов, М.Г. Шацкая, Е.В. Намоконов, В.А. Шильников // Акт. проблемы клинич. и эксперим. медицины: Всерос. науч.-практ. конф., посв. 50-летию ЧГМА. — Чита, 2003. — С. 73—75.

13. Заболеваемость крупных суставов у взрослого населения и состояние эндопротезирования: Пособие для врачей / Сост.: К.И. Шапиро, В.П. Москалев, А.М. Григорьев. — СПб., 1997. — 14 с.

14. Казакавичюс И.Е. Этиология деформирующего артроза тазобедренного сустава / И.Е. Казакавичюс, Р.А. Губанова, М.А. Журбенко // Акт. вопр. травматол. и ортопед.: Тез. докл. IV съезда травматологов и ортопедов республик Прибалтики. — Вильнюс, 1982. — С. 208—209.

15. К вопросу о психологических особенностях больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава / И.Д. Булюбаш, Г.В. Буйлова, А.А. Газаров, Н.Н. Костюнин // Вестн. травмат. ортопед. — 1999. — № 2. — С. 43—47.

16. Костюшко А.В. Иммунологический мониторинг при эндопротезировании тазобедренного сустава: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Владивосток, 2000. — 26 с.

17. Корж А.А. Диспластический коксартроз. Хирургическая профилактика и лечение / А.А. Корж, Е.С. Тихоненков, В.Л. Андрианов и др. — М.: Медицина, 1986. — 208 с.
18. Корж А.А. Биомеханические предпосылки развития дегенеративно-дистрофических заболеваний тазобедренного сустава / А.А. Корж, З.М. Мителева // Мед. биомеханика: Т. 2. — Рига, 1986. — С. 281—284.
19. Корнилов Н.В. Адаптационные процессы в органах скелета / Н.В. Корнилов, А.С. Аврунин. — СПб.: МОРСАР АВ, 2001. — 296 с.
20. Кулиш Н.И. Реконструктивно-восстановительная хирургия тазобедренного сустава / Н.И. Кулиш, В.Г. Михайлов, В.А. Танькут, В.А. Филиппенко. — Львов: Свит, 1986. — 208 с.
21. Мазана Н.М. Количественные и качественные изменения Т- и В-лимфоцитов у больных деформирующим остеоартрозом / Н.М. Мазана, Ш.Х. Ахмед // Ревматология. — 1986. — № 4. — С. 55—58.
22. Медицинская и социально-трудовая реабилитация больных после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава / А.И. Древина, Е.Я. Гринштейн, В.М. Мошков и др. // Вестн. хирургии. — 1990. — С. 61—63.
23. Подрушняк Е.П. Особенности иммунологических реакций у больных деформирующим артрозом и новые подходы к его лечению / Е.П. Подрушняк, Л.Г. Ракита // 4 Всесоюз. съезд травматологов-ортопедов: Тез. докл., Ч. 2. — М., 1981. — С. 62—63.
24. Соков Л.П. Деформирующие артрозы крупных суставов / Л.П. Соков, М.Ф. Романов. — М.: Изд-во Ун-та дружбы народов, 1991. — 120 с.
25. Сорокин Ю.А. Массивные элиминации плазмы с внутрисуставным введением аутоплазмы в комплексном лечении коксартроза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2001. — 25 с.
26. Стецула В.И. Теоретические аспекты проблемы адаптационно-компенсаторных и дегенеративных изменений в костно-суставном аппарате / В.И. Стецула // Деформирующие артрозы у взрослых и детей. — Казань, 1984. — С. 3—11.
27. Стецула В.И. Условия возникновения функциональной перегрузки суставов и их морфологические последствия / В.И. Стецула, Н.Ф. Мороз // Возрастные, адаптивные и патологические процессы в опорно-двигательном аппарате: Тез. докл. VII школы по биологии мышц. — Харьков, 1988. — С. 217—218.
28. Танькут В.А. Болезнь оперированного тазобедренного сустава / В.А. Танькут, Н.И. Кулиш // Ортопед. травматол. — 1991. — № 3. — С. 17—22.
29. Тимошенко О.П. Стресс и его роль в генезисе ортопедических заболеваний / О.П. Тимошенко // Ортопед. травматол. — 1997. — № 3. — С. 23—24.
30. Чилингаров Р.Х. Новые подходы в лечении артрозов крупных суставов путем лимфотропной и эндолимфатической терапии / Р.Х. Чилингаров, В.В. Зар, Б.С. Григорян // Человек и его здоровье: Междунар. конгр. — СПб., 1998. — С. 74—75.
31. Шаргородский В.С. К вопросу о роли механических факторов в развитии дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава / В.С. Шаргородский, Д.И. Кресный // Ортопед. травматол. — 1989. — № 3. — С. 42—45.
32. Bock H.C. The small proteoglycans decorin and biglican in human articular cartilage of late-stage osteoarthritis / H.C. Bock, P. Mochaeli, C. Bode et al. // Osteoarthritis Cartilage. — 2001. — Vol. 9, N 7. — P. 654—663.
33. Carter D.K. Relation of coxarthrosis to stresses and morphogenesis. A finite element analysis / D.K. Carter, D.L. Kapperport, D. Schurman // Acta Orthop. Scand. — 1987. — Vol. 58, N 6. — P. 616—619.
34. Clements K.M. How severe must be repeated loading to kill chondrocytes in articular cartilage / K.M. Clements, Z.C. Bee, G.V. Crossingham et al. // Osteoarthritis Cartilage. — 2001. — Vol. 9, N 5. — P. 494—507.
35. Cooke T.D. The deposition of immunoglobulins and complement in osteoarthritic cartilage / T.D. Cooke, E.L. Bennett, O. Ohno // Intern. Orthop. — 1980. — Vol. 4, N 3. — P. 211—217.
36. Fassbender H.G. Structural basis and pathomechanisms of arthritis and arthrosis / H.G. Fassbender // Dtsch. Med. Wschr. — 1980. — Bd 105, N 13. — S. 864—867.
37. Katona G. Osteoarthritis — an inflammatory disease? / G. Katona // Int. J. Tiss. React. — 1984. — Vol. 1, N 6. — P. 453—461.
38. Martel-Pelletier J. Biochemical factors in joint tissue degradation in osteoarthritis / In: J.-P. Reginster, J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier, Y. Henrotin (eds) // Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects. — Springer, 1999. — P. 156—157.
39. Maxian T.A. Chronic tolerance levels for human articular cartilage / T.A. Maxian, T.D. Brown, S.L. Weinstein // J. Biomech. — 1995. — Vol. 28, N 2. — P. 159—166.
40. Michaeli D.A. Comparison of predicted and measured contact pressures in normal and dysplastic hips // Med. Eng. Phys. — 1997. — Vol. 19, N 2. — P. 180—186.
41. Moskowitz R.W. Cartilage proteoglycans alterations in an experimental induced model of rabbit osteoarthritis / R.W. Moskowitz, D.S. Howell, V.M. Goldberg et al. // Arthr. Rheum. — 1979. — Vol. 22, N 1. — P. 155—163.
42. Passeri G. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast cells MG-63 / G. Passeri, G. Girasole, V. Ulietti // J. Bone Miner. Res. — 1994. — 9 (Suppl.). — P. 230.
43. Pinals R.S. Mechanism of joint destruction pain and disability in osteoarthritis / R.S. Pinals // Drugs. — 1996. — Vol. 52, Suppl. 3. — P. 14—20.
44. Polan M.L. Cultured human peripheral monocyte secrete increased levels interleukin-1 / M.L. Polan, A. Kuo, J. Loukides, K. Bottomly // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 7. — P. 480—484.
45. Secigner P. Natural and recombinant human IL-1 receptor antagonist block the effects of IL-1 on bone resorption and prostaglandin production /

P. Secinger, J. Klein-Nulend, C. Alander // J. Immunol. — 1990. — Vol. 145. — P. 4181—4184.

46. Tamura T. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin-6 / T. Tamura, N. Udagava, N. Takahashi // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 11924—11928.

47. Van den Berg W.B. Role of growth factors and cartilage repair / W.B. van den Berg, P.M. van der Kraan, H.M. van Beuningen // Osteoarthritis. Clinical

and experimental aspects. — Springer., 1999. — P. 188—209.

48. Van den Berg W.B. Growth factors in experimental osteoarthritis: transforming growth factor beta pathogenic? / W.B. van den Berg // J. Rheumatol. — 1995. — 22 (Suppl. 43). — P. 143—145.

49. Weinstein S.L. Natural history and treatment outcomes of childhood hip disorders / S.L. Weinstein // Clin. Orthop. — 1997. — N 244. — P. 227—242.