

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.72-018.3-002.2-007.17-036-092:575

© А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин, 2013

А.В. Тюрин, Р.А. Давлетшин  
**К ВОПРОСАМ ПАТОГЕНЕЗА ОСТЕОАРТРИТА  
 И ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**  
*ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа*

Остеоартрит – одна из наиболее распространенных патологий в современном обществе. Помимо увеличения частоты встречаемости изменяется возрастной состав пациентов – увеличивается доля лиц трудоспособного возраста. Доказано влияние ряда факторов, таких как возраст, пол, предшествующая травма, избыточная масса тела, врожденные нарушения строения суставов. Продолжается поиск факторов патогенеза данного заболевания. Одним из них, вероятно, является дисплазия соединительной ткани – генетически детерминированное нарушение развития соединительной ткани, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением. В данной статье освещаются основные клинические, биохимические, генетические характеристики остеоартрита и дисплазии соединительной ткани и вопросы их коморбидности.

**Ключевые слова:** остеоартрит, суставы, дисплазия соединительной ткани.

A.V. Tyurin, R.A. Davletshin  
**TO THE QUESTIONS OF OSTEOARTHRITIS PATHOGENESIS  
 AND CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA**

Osteoarthritis is one of the most common pathologies of modern society. In addition to increasing frequency of occurrence, there are changes in age structure of patients – increasing proportion of people of working age. Affect of a number of factors, such as age, gender, past trauma, obesity, congenital disorders of the joints are proved. The search for the factors of the pathogenesis of this disease is still being made. One of them is probably a connective tissue dysplasia. It is a genetically determined disorder of connective tissue development, characterized by defects in fibrous structures and the basic substance, leading to the breakdown of homeostasis at the tissue, organ, and organism levels in a variety of morphological and functional disorders of both visceral and locomotive organs with deteriorative flow. This article highlights the key clinical, biochemical and genetic characteristics of osteoarthritis and dysplasia of connective tissue, the problems of their comorbidity.

**Key words:** osteoarthritis, cartilage, connective tissue dysplasia.

Остеоартрит (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава-хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы околоуставных мышц [19]. Распространенность ОА в популяции на 1997 год составляла 6,43%, увеличившись к 2009 году до 10-12% [21]. Изменился также возрастной состав больных с ОА; все больше людей 40-45 лет страдают данной патологией. ОА, очевидно, возникает в результате взаимодействия генетических и средовых факторов. Среди них наиболее известны половой диморфизм, избыточная масса тела, снижение уровня женских половых гормонов, пороки развития костей и суставов, операции на суставах в анамнезе, профессиональные, спортивные травмы, наследственная предрасположенность. Важной задачей является изучение факторов риска и состояний, предрасполагающих к ОА. Одним из таких состояний является синдром дисплазии соединительной ткани.

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – генетически детерминированное нарушение

развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, характеризующееся дефектами волокнистых структур и основного вещества, приводящее к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессирующим течением [16]. Названные изменения затрагивают коллагеновые, эластические фибриллы, гликопротеиды, протеогликаны и фибробласты и могут обуславливать дегенеративные процессы в соединительной ткани, в частности в суставном хряще, что патогенетически сходно с развитием ОА [6, 25]. В литературе имеются сведения о сочетании ДСТ с рядом соматических патологий: варикозная болезнь [9], менструальная дисфункция [17], невынашивание беременности [15], патология височно-верхнечелюстного сустава [13], дистопия и нарушение функций почек [3,5], сахарный диабет [8], атрофический гастрит [11], грыжевая болезнь [18], бронхолегочная патология [2], мальформации сосудов сердца и головного мозга [20,12]. Связь заболеваний опорно-двигательного аппарата и ДСТ освещена недостаточно широко. В связи с этим

вопрос коморбидности ОА и ДСТ требует дальнейшей разработки. Очевидно, что генетический фактор играет значительную роль в патогенезе данных состояний. Результаты изучения генетической обусловленности ОА зачастую противоречивы. Основными кандидатами генами являются гены II, VI, IX подтипов коллагена и хрящевого тромбоспондина, матриксных металлопротеаз. Ряд экспериментов, проведенных на модельных животных, подтвердил значимость данных генов в патогенезе ОА. Тяжелые нарушения наблюдались у мышей с мутацией в гене *Col2a1*, которые приводили не только к ахондроплазии и раннему развитию ОА суставов, но и к нарушению остеогенеза и даже к летальным исходам [27]. Мутации в гене *COMP* вызывают различной степени ахондроплазию, спондилоэпифизарную дисплазию и развитие генерализованного ОА [30]. Допускается, что у мышей дефект гена *Col6a1* приводит к нарушению пространственной структуры данного белка и раннему развитию ОА [26]. Мутации в гене *Col9a1* сопровождалось развитием ОА конечностей без выраженной ахондроплазии и спондилоэпифизарной дисплазии у мышей [33]. Значимость перечисленных генов в развитии ОА выявляется и у человека. При поражении мелких суставов кистей и стоп важную роль играет генетический фактор [44]. По данным различных авторов, генетическая обусловленность ОА коленных и тазобедренных суставов составляет от 0 до 40%. При изучении этиологии ОА голеностопных суставов травматический фактор составил 78%, реактивные и вторичные артриты 13%, первичный ОА лишь 9% [51]. Можно встретить упоминания о семейных случаях раннего развития ОА, связанного с мутациями в гене *COL2A1* и обуславливающих синдром Стиклера [38]. Доказана связь не только мутаций, но и изменений экспрессии генов *COL2A1* и *ACAN* с тяжестью дегенеративных поражений хряща [40]. Мутации в гене хрящевого тромбоспондина (*COMP*) вызывают ахондроплазию и псевдоэпифизарную дисплазию, сопровождающиеся поражением крупных суставов [31]. *ASPN*, *COMP*, *FRZB*, *COL2A1* – основные гены, полиморфизм которых играет роль в развитии ОА у европеоидов [49]. Генерализованный ОА у человека носит название болезнь Келлгрена. Основным проявлением данной патологии является поражение ткани суставного хряща множественной локализации, которое, по мнению ряда авторов, может быть обусловлена генетической предрасположенностью, что подтверждается семейным

накоплением случаев заболевания у лиц женского пола. При исследовании болезни Келлгрена был обнаружен ряд дефектов коллагена II и IX типов, в том числе у пациентов раннего возраста [42]. В двух семейных случаях раннего ОА подтвердилось значение гена *COL2A1*, хотя при обследовании 45 неродственных пациентов с ранним ОА была найдена только 1 мутация [47]. При исследовании датской семьи из 21 человека с ранним ОА без признаков дисплазии были исключены влияния таких генов, как *COMP*, *COL2A1*, *COL9A1*, *MMP* [29]. Не получено подтверждения о роли мутации в гене *COL2A1* при ОА коленных и голеностопных суставов. Возможно, патогенетические основы связаны с функцией рецепторов к эстрогенам и витамину Д [46]. Допускают, что функциональные изменения в структуре рецепторов к интерлейкину 1 способствуют более ранней манифестации ОА [37]. В последние годы спектр поиска генетических маркеров ОА расширился, появились новые гены-кандидаты, например *GDF5* и *FRZB*, чья экспрессия повышена у пациентов с ОА. У пациентов с первичным ОА также была выявлена нарушенная экспрессия генов *TBP*, *RPL13A* и *B2M* [36].

Данных о клинической связи ДСТ и ОА не так много, но они говорят о том, что у пациентов с ДСТ ОА развивается чаще, причем степень его выраженности коррелирует с количеством фенотипических признаков ДСТ [1]. Гипермобильность суставов, как один из ярких классических проявлений ДСТ, также влияет на частоту возникновения ОА и на тяжесть течения заболевания как в раннем юношеском [22], так и в старшем возрасте [32]. Это, вероятно, связано с патологией связочного аппарата, которая является фактором патогенеза узловой формы ОА [45]. При ДСТ снижается толерантность к физической нагрузке, что проявляется болевым синдромом в позвоночнике и суставах конечностей [4,14].

Биохимическая диагностика ОА носит скорее экспериментальный характер. Основными критериями являются повышение содержания маркеров дегградации соединительной ткани: фибриллярных структур, в первую очередь коллагена в виде повышения концентраций свободного, пептидсвязанного и белоксвязанного оксипролина [23], сульфатированных гликозаминогликанов [39], уровней С-концевых телопептидов, агреккана, хрящевого белка DKY-40 [28, 50, 34]. Помимо протеогликанов важным компонентом межклеточного матрикса является комплексный оли-

гомерный матричный полипептид (хрящевой тромбоспондин), который выполняет функцию связывания коллагеновых микрофибрилл между собой. Динамика его концентрации в сыворотке крови отражает степень дегенерации хряща [41]. В ряде исследований его показатели коррелировали с клиническими и радиологическими признаками ОА более достоверно, чем остальные [35]. Не исключается воспалительный компонент патогенеза, в частности активация матричных металлопротеаз посредством цитокинового каскада [48]. Доказана роль матричных протеаз в поражении хряща у крыс [43]. Ряд исследователей отмечают появление аутоантител к компонентам соединительной ткани у пациентов

как с ДСТ, так и с ОА [24]. Нарушения пространственной организации коллагеновых волокон сопровождались повышением концентрации аутоантител к коллагенам I, II, IV типов [10]. Повышение концентрации аутоантител к гликозаминогликанам достоверно коррелировало с тяжестью поражения суставного хряща [7].

Таким образом, патогенез ДСТ и ОА в первую очередь обусловлен сходными генетически детерминированными дефектами морфогенеза соединительной ткани. Данные о сходстве клинических проявлений немногочисленны, однако они говорят об имеющейся связи данных состояний, что требует дальнейшего изучения.

#### *Сведения об авторах статьи:*

**Тюрин Антон Викторович** – аспирант кафедры госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: anton.bgmu@gmail.com.

**Давлетшин Рашид Ахметович** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 253-32-23.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Алексенко, Е.Ю. Особенности клинических проявлений дисплазий соединительной ткани у больных остеоартрозом / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6 (111).
2. Василенко, Г.П. Диспластикозависимые изменения органов дыхания / Г.П. Василенко // Медицина и образование в Сибири. – 2010. – № 3. – С. 6.
3. Верещагина, Г.Н. Почки при системной дисплазии соединительной ткани / Г.Н. Верещагина, Д.А. Махмудян // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 87-89.
4. Викторова, И.А. Гипермобильность суставов – влияние избыточной физической нагрузки на формирование болевого синдрома / И.А. Викторова // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 2. – С. 105-107.
5. Вьюшкова, Н.В. Дисплазия соединительной ткани как фоновое состояние при пиелонефрите / Н.В. Вьюшкова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 27-30.
6. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев [и др.] // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 76-80.
7. Заводский, Б.В. Связь уровней антител к ГАГ хряща с эффективностью лечения хондропротекторами / Б.В. Заводский, Е.А. Коваленко // Терапевтический архив. – 1999. – №5. – С. 47-50.
8. Иванова, Л.А. Синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани и эндокринная патология / Л.А. Иванова, И.В. Король, Н.В. Выталева // Кубанский научный медицинский вестник. – 2008. – № 5. – С. 63-68.
9. Клиническое течение варикозной болезни у больных с различной степенью выраженности дисплазии соединительной ткани / А.А. Свистунов, О.А. Царев, Г.Н. Маслякова, Ю.В. Машенко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2009. – Т. 5, № 2. – С. 261-266.
10. Корочина, И.Э. Состояние основных типов коллагена при наиболее распространенных ревматических заболеваниях и современная стратегия его диагностики / И.Э. Корочина, Г.Г. Багирова // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2008. – № 1. – С. 118-129.
11. Наумова, Л.А. Отдельные аспекты структурных проявлений ассоциированного с дисплазией соединительной ткани атрофического процесса в слизистой оболочке желудка / Л.А. Наумова, О.Ф. Шевчишина, А.Ю. Дятлова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 6. – С. 60-62.
12. Некоторые формы дисплазии соединительной ткани сердца в кардиохирургической клинике / А.М. Караськов, С.П. Мироненко, А.М. Чернявский [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2009. – № 2. – С. 68-72.
13. Семенов, М.Г. Дисплазия соединительной ткани у детей с аномалиями развития и приобретенными деформациями челюстно-лицевой области / М.Г. Семенов, Н.С. Антонова, Т.И. Кадурина // Институт стоматологии. – 2009. – Т. 4, № 45. – С. 46-48.
14. Сидорович, О.В. Особенности развития и течения заболеваний, ассоциированных с ДСТ у детей пубертатного возраста / О.В. Сидорович, В.И. Горемыкин, И.В. Королева // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 123-126.
15. Течение беременности и исходы родов у женщин с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани / Н.М. Шибельгут, В.Г. Мозес, И.С. Захаров, Н.Б. Колесникова // Медицина в Кузбассе. – 2009. – № 4. – С. 28-31.
16. Тябут, Т.Д. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани / Т.Д. Тябут, О.М. Каратыш // Современная ревматология. – 2009. – № 2. – С. 19-23.
17. Уварова, Е.В. Дисменорея и дисплазия соединительной ткани / Е.В. Уварова, Т.Н. Скидан, И.Г. Гайнова // Доктор.Ру. – 2008. – № 6. – С. 59-61.
18. Федосеев, А.В. Роль дисплазии соединительной ткани в этиопатогенезе грыжевой болезни / А.В. Федосеев, Д.С. Пуяшов, С.Ю. Муравьев // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2008. – № 2. – С. 63-66.
19. Хитров, Н.А. Болевой синдром при остеоартрозе / Н.А. Хитров // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 2. – С. 62-67.
20. Царегородцев, А.Г. Сосудистая патология при дисплазии соединительной ткани в танатогенезе при внезапной смерти лиц молодого возраста / А.Г. Царегородцев // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24, № 1. – С. 34-39.
21. Цветкова, Е.С. Остеоартроз / Е.С. Цветкова // Ревматические болезни / под ред. В.А. Насонова, Н.В. Бунчук. – М.: Медицина, 1997. – С. 335-348.
22. Чебышева, С.Н. Особенности течения ювенильных артритов на фоне синдрома гипермобильности суставов / С.Н. Чебышева // Российский педиатрический журнал. – 2006. – № 5. – С. 12-14.

23. Эверт, Л.С. Диагностика ДСТ с использованием биомаркеров / Л.С. Эверт // Журнал Сибирского федерального университета. Химия. – 2009. – № 2. – С. 385-390.
24. Ягода, А.В. Аутоиммунные аспекты нарушения коллагенового гомеостаза при НДСТ / А.В. Ягода, Н.Н. Гладких // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 61-68.
25. Яковлев, В.М. Системные дисплазии соединительной ткани: актуальность проблемы в клинике внутренних болезней / В.М. Яковлев, Г.И. Нецаева // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 3. – С. 9-13.
26. Alexopoulos Leonidas, G. Developmental and osteoarthritic changes in Col6a1 knockout mice: the biomechanics of collagen vi in the cartilage pericellular matrix / G. Alexopoulos Leonidas // Arthrit. Rheum. – 2009. – Vol. 60, № 3. – P. 771-779.
27. Barbiery, O. Depletion of cartilage collagen fibrils in mice carrying a dominant negative Col2a1 transgene affects chondrocyte differentiation / O. Barbiery // Am. J. Physiol. Cell Physiol. – 2003. – Vol. 285. – P. C1504-C1512.
28. Birmingham, J. Collagen biomarkers for arthritis application / J. Birmingham // Biomark. Insign. – 2006. – № 1. – P. 61-76.
29. Canu, P. Premature Arthritis Is a Distinct Type II Collagen Phenotype / P. Canu // Arthrit. Rheum. – Vol. 62, № 5. – P. 1421-1430.
30. Carlsen, S. Cartilage Oligomeric Matrix Protein Induction of OA / S. Carlsen // Arthrit. Rheum. – 2008. – Vol. 58, № 7. – P. 2000-2011.
31. Cartilage oligomeric matrix protein is involved in human limb development and in the pathogenesis of osteoarthritis / S. Koelling, T.S. Clauditz, M. Kaste, N. Miosge // Arthrit. Res. Ther. – 2006. – № 8. – P. R56.
32. Chen, H.C. Inverse Association of General Joint Hypermobility With Hand and Knee Osteoarthritis and Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein Levels / H.C. Chen // Arthrit. Rheum. – 2008. – Vol. 58, № 12. – P. 3854-3864.
33. Ciccutini, F. Genetics of osteoarthritis / F. Ciccutini // Ann. Rheum. Dis. – 1996. – Vol. 55. – P. 665-676.
34. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis / W.E. Van Spij, N.W. Jansen, J.W. Bijlsma [et al.] // Osteoarthrit. Cartilage. – 2012. – Vol. 20, № 7. – P. 745-54.
35. Comparisons between biochemical markers, radiological progression and algo-functional indexes in knee osteoarthritis patients / M. Picozzi, M. Weber, F. DeVathaire [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – 61, suppl. 1: Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2002. Stockholm, 12-15 June 2002. – P. 39.
36. Cornelis, F.M. Functional effects of susceptibility genes in osteoarthritis / F.M. Cornelis, F.P. Luyten // Discov. Med. – 2011. – № 12. – P. 129-39.
37. Felson, D.T. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis / D.T. Felson // Arthrit. Res. Ther. – 2009. – № 11. – P. 203.
38. Hurnaert, C. Stickler Stickler syndrome caused by COL2A1 mutations: genotype-phenotype correlation in a series of 100 patients / C. Hurnaert // Eur. J. Hum. Genet. – 2010. – Vol. 18. – P. 872-881.
39. Is cartilage sGAG content related to early changes in cartilage disease? / J.J. Stubendorff, E. Lammontausta, A. Struglics [et al.] // Osteoarthrit. Cartilage. – 2012. – Vol. 20, № 5. – P. 396-404.
40. Jalba, B.A. Alterations in expression of cartilage-specific genes for aggrecan and collagen type II in osteoarthritis / B.A. Jalba // Rom. J. Morphol. Embryol. – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 587-591.
41. Jordan, J.M. Cartilage Oligomeric Matrix Protein as a Marker of Osteoarthritis / J.M. Jordan // J. Rheumatol. – 2004. – Vol. 31, Suppl. 70.
42. Kellgren, J.H. Osteoarthritis / J.H. Kellgren // Arthrit. Rheum. – 1965. – № 8. – P. 568-72.
43. Little, C.B. Matrix metalloproteinase-13 deficient mice are resistant to osteoarthritic cartilage erosion but not chondrocyte hypertrophy or osteophyte development / C.B. Little // Arthrit. Rheum. – 2009. – Vol. 60, № 12. – P. 3723-3733.
44. MacGregor, J. The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee / J. MacGregor // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48. – P. 277-280.
45. McGonagle, D. Heberden's nodes and what Heberden could not see: the pivotal role of ligaments in the pathogenesis of early nodal osteoarthritis and beyond / D. McGonagle // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 1278-1285.
46. Mu, S.C. A large kindred of early-onset osteoarthritis of the knee and hip: excluding the link to COL2A1 gene / S.C. Mu // Rheumatology. – 2009. – Vol. 48. – P. 371-374.
47. Predisposition to familial osteoarthritis linked to type II collagen gene / A. Palotie, P. Vaisanen, J. Ott [et al.] // Lancet. – 1989. – № 1 (8644). – P. 924-7.
48. Sofat, N. Analysing the role of endogenous matrix molecules in the development of OA / N. Sofat // Int. J. Exp. Pathol. – 2009. – Vol. 90, № 5. – P. 463-79.
49. Spector Sex and Ethnic Differences in the Association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB With Genetic Susceptibility to Osteoarthritis of the Knee / M. Valdes Ana, J. Loughlin, M. Van Oene [et al.] // Arthrit. Rheum. – 2007. – Vol. 56, № 1. – P. 137-146.
50. The value of cartilage biomarkers in progressive knee osteoarthritis: cross-sectional and 6-year follow-up study in middle-aged subjects / J. Kumm, A. Tamm, M. Lintrop, A. Tamm // Rheumatol. Int. – 2012. – [Epub ahead of print].
51. Valderrabano, V. Etiology of Ankle Osteoarthritis / V. Valderrabano // Clin. Orthop. Relat. Res. – 2009. – № 467. – P. 1800-1806.

УДК 617.59

© И.И. Хидиятов, А.В. Куляпин, М.В. Герасимов, Э.К. Валиева, 2013

И.И. Хидиятов<sup>1</sup>, А.В. Куляпин<sup>2</sup>, М.В. Герасимов<sup>2</sup>, Э.К. Валиева<sup>2</sup>  
**КОКЦИГОДИНИЯ**

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, г. Уфа

<sup>2</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

В обзоре литературы, включающем 60 отечественных и зарубежных источников, приведены сведения о проблеме кокцигодии. Актуальность изучения кокцигодии на современном этапе возрастает, особенно диагностика и лечение. Целью данного обзора являются обобщение сведений, выявляющих причины возникновения кокцигодии, сопоставление клинических, рентгенологических и прочих методов диагностики. Эффективность проводимого лечения во многом зависит от того, насколько правильно выявлена причина болезни и подобрана соответствующая комплексная терапия с применением самых разнообразных методов лечения.

**Ключевые слова:** кокцигодия, причина заболевания, проблемы диагностики и лечения.