

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие научного редактора к изданию на русском языке	10
Предисловие к изданию на английском языке	11
Соавторы	12
Благодарности	15
Список сокращений и условных обозначений.....	16
Часть 1. Общие сведения и обследование пациентов с посттравматическим артритом	19
Глава 1. Роль трансформирующего фактора роста бета в патогенезе посттравматического остеоартрита (Гехуа Чжэнь, Сюй Цао)	21
1.1. Введение	21
1.2. Функциональная единица суставного хряща и субхондральной кости	23
1.3. Трансформирующий фактор роста бета	24
1.3.1. Роль трансформирующего фактора роста бета в субхондральной кости при остеоартрите	25
1.3.2. Роль трансформирующего фактора роста бета в суставном хряще при остеоартрите	27
1.3.3. Роль трансформирующего фактора роста бета в синовиальной системе при остеоартрите.....	29
1.4. Модуляция активности трансформирующего фактора роста бета как потенциальный подход к лечению остеоартрита	30
1.5. Выводы	31
Справочная литература	32
Глава 2. Методы визуализации при посттравматическом артрите (Филиппо дель Гранде, Лука Деабате, Кристиан Кандриан)	35
2.1. Введение	35
2.2. Обычная рентгенография	38
2.3. Магнитно-резонансная томография	41
2.4. Корреляция между болью и результатами визуализации остеоартрита	41
Справочная литература	43
Глава 3. Экономические последствия посттравматического остеоартрита тазобедренного и коленного суставов (Ричард Иорио, Кельвин Ю. Ким, Афшин А. Ануширавани, Уильям Дж. Лонг)	46
3.1. Введение	46
3.2. Посттравматический остеоартрит коленного сустава	47
3.2.1. Типы травм, способствующие возникновению посттравматического остеоартрита коленного сустава.....	48

3.2.2. Тактика ведения пациентов с посттравматическим остеоартритом коленного сустава	49
3.3. Посттравматический остеоартрит тазобедренного сустава	52
3.3.1. Типы травм, способствующие возникновению посттравматического тазобедренного сустава.....	52
3.3.2. Тактика ведения пациентов с посттравматическим остеоартритом тазобедренного сустава.....	55
3.4. Затраты, связанные с посттравматическим остеоартритом	56
3.5. Рекомендации	58
3.6. Заключение	60
Справочная литература	61
Часть 2. Посттравматический артрит суставов верхних конечностей	65
Глава 4. Посттравматический артрит плечевого сустава <i>(Ума Шрикумаран, Эрик Хуши)</i>	67
4.1. Введение	67
4.2. Этиология	68
4.2.1. Переломы	68
4.2.2. Нестабильность.....	69
4.2.3. Другие причины.....	70
4.3. Лечение посттравматического артрита плечевого сустава	71
4.3.1. Консервативное лечение	71
4.3.2. Предоперационная оценка	71
4.3.3. Артропластика	72
4.3.4. Неартропластические операции	76
4.4. Осложнения.....	76
4.5. Заключение	77
Справочная литература	77
Глава 5. Посттравматический артрит локтевого сустава <i>(Кевин О'Мэлли, Райан Черчилль, Кертис М. Хенн, Майкл В. Кесслер)</i>	81
5.1. Введение	81
5.2. Анамнез и физикальное обследование	83
5.3. Лечение.....	84
5.3.1. Консервативное лечение	84
5.3.2. Хирургическое лечение	85
5.4. Заключение	93
Справочная литература	93
Глава 6. Посттравматический артрит суставов запястья <i>(София А. Страйк, Филип Э. Блазар)</i>	97
6.1. Введение	97
6.2. Анатомия запястья	98
6.3. Артрит суставов запястья	102
6.3.1. Обследование	102

6.3.2. Артрит межкарпальных суставов и лучезапястного сустава.....	103
6.3.3. Тактика ведения пациентов	106
6.3.4. Четырехугольный артродез в сравнении с проксимальной карпэктомией.....	107
6.3.5. Денервация запястья	110
6.3.6. Тотальное эндопротезирование и артродез суставов запястья	111
6.3.7. Хирургическая техника.....	113
6.4. Изолированный артрит лучезапястного сустава.....	114
6.5. Изолированный артрит межзапястных суставов	115
6.5.1. Артрит ладьевидно-трапецио-трапециевидного сустава	115
6.5.2. Артрит полулунно-трехгранного сустава.....	115
6.5.3. Артрит гороховидно-трехгранного сочленения	117
6.6. Артрит дистального лучелоктевого сустава и локтезапястного сустава	117
6.7. Заключение	119
Справочная литература	120
Глава 7. Посттравматический артрит суставов кисти (Эндрю П. Харрис, Томас Дж. Ким, Кристофер Гот).....	124
7.1. Введение	124
7.2. Артрит дистальных межфаланговых суставов.....	124
7.3. Артрит проксимальных межфаланговых суставов.....	129
7.4. Артрит пястно-фаланговых суставов	132
7.5. Артрит запястно-пястных суставов	133
7.6. Заключение	135
Справочная литература	135
Часть 3. Посттравматический артрит суставов нижних конечностей.....	139
Глава 8. Посттравматический артрит вертлужной впадины (Савьясачи К. Таккар, Эрик А. Хасенбёллер, Чандрашехар Дж. Таккар)	141
8.1. Введение	141
8.2. Планирование операции	143
8.3. Выбор имплантата	144
8.4. Хирургическая техника	145
8.5. Клинические примеры.....	146
8.6. Исходы лечения	157
Справочная литература	163
Глава 9. Посттравматический артрит головки бедренной кости (Радж М. Амин, Эрик А. Хасенбёллер, Бабар Шафик)	165
9.1. Введение	165
9.1.1. Эпидемиология.....	165
9.1.2. Патофизиология.....	166

9.2. Особенности перелома	168
9.2.1. Вывих тазобедренного сустава	168
9.2.2. Перелом головки бедренной кости.....	168
9.2.3. Перелом шейки бедренной кости.....	169
9.2.4. Межвертельные переломы	171
9.3. Тактика ведения пациентов	174
9.4. Консервативное лечение	174
9.5. Оперативное лечение	174
9.5.1. Артроскопия	174
9.5.2. Сохранение тазобедренного сустава.....	176
9.5.3. Остеотомия	176
9.5.4. Декомпрессия центральной части очага.....	176
9.5.5. Артропластика	177
9.5.6. Артродез тазобедренного сустава.....	178
9.6. Заключение	179
<i>Справочная литература</i>	179
Глава 10. Посттравматический артрит дистального отдела бедренной кости (Картикеян Поннусами, Аджит Дешмук)	185
10.1. Эпидемиология	185
10.2. Естественное течение заживления перелома дистального отдела бедренной кости	186
10.3. Обследование пациентов	187
10.4. Лечение пациентов	188
10.4.1. Консервативное лечение пациентов с посттравматическим артритом	188
10.4.2. Оперативное лечение пациентов с посттравматическим артритом	188
10.5. Первичная артропластика у пожилых пациентов с острыми многооскольчатыми переломами дистального отдела бедренной кости	189
10.6. Хирургические аспекты эндопротезирования при посттравматическом артрите	191
10.7. Клинические примеры	192
10.7.1. Поэтапная остеотомия	192
10.7.2. Внутрисуставная коррекция деформации и тотальное эндопротезирование коленного сустава	193
<i>Справочная литература</i>	199
Глава 11. Посттравматический артрит проксимального отдела большеберцовой кости (Стефани Хирсигер, Лукас Клерк, Гермес Х. Миоццари)	201
11.1. Введение	201
11.2. Консервативное лечение посттравматического остеоартрита	206

11.3. Хирургическое лечение посттравматического остеоартрита	208
11.3.1. Остеотомия	208
11.3.2. Костно-хрящевые аллотрансплантаты.....	208
11.3.3. Одномышечковое эндопротезирование коленного сустава.....	211
11.3.4. Тотальное эндопротезирование коленного сустава.....	212
11.4. Заключение	213
Справочная литература	215
Глава 12. Посттравматический артрит голеностопного сустава (Найджел Н. Хсу, Лью Шон)	221
12.1. Введение	221
12.2. Анатомия	222
12.3. Эпидемиология	223
12.4. Обследование пациентов	223
12.5. Консервативное лечение	224
12.6. Оперативное лечение	224
12.7. Заключение	232
Справочная литература	232
Глава 13. Посттравматический артрит суставов стопы (Рам К. Аллури, Эрик В. Тан)	236
13.1. Введение	236
13.2. Анатомия и биомеханика	237
13.2.1. Анатомия.....	237
13.2.2. Нарушение биомеханики.....	238
13.2.3. Естественное течение заживления переломов в заднем и среднем отделах стопы.....	241
13.3. Обследование пациентов	243
13.3.1. Анамнез.....	243
13.3.2. Физикальное обследование.....	244
13.3.3. Визуализирующие исследования.....	245
13.4. Лечение	246
13.4.1. Консервативное лечение.....	246
13.4.2. Оперативное лечение.....	247
13.5. Заключение	254
Справочная литература	254
Предметный указатель	258

Глава 1

Роль трансформирующего фактора роста бета в патогенезе посттравматического остеоартрита

Гехуа Чжэнь, Сюй Цао

Ключевые пункты

- Остеоартрит (ОА) — это заболевание, поражающее весь сустав. В развитии и прогрессировании заболевания участвуют различные биохимические и биомеханические взаимодействия между структурами сустава.
- Важную роль в патогенезе ОА играет трансформирующий фактор роста β (TGF β , от англ. Transforming Growth Factor β).
- Временная и пространственная регуляция активности TGF β очень важна для поддержания гомеостаза тканей сустава.
- Эффекты TGF β различны в зависимости от типа ткани в суставе и могут меняться с течением времени. При применении различных тканеспецифических препаратов, действующих на сигнальную активность TGF β , возможен оптимальный терапевтический эффект.

1.1. ВВЕДЕНИЕ

ОА — наиболее распространенное дегенеративное заболевание суставов. Хотя ОА со временем развивается в суставах в результате естественных возрастных изменений, после травмы он быстро прогрессирует. Развитию посттравматического ОА (ПТОА) способствуют экстремальные физические нагрузки или травмы костей, связок, менисков или суставного хряща [1]. Несмотря на хирургическую реконструкцию суставных компонентов, после травм суставов все равно быстро возникает ОА. На долю ПТОА приходится

около 12% всех случаев ОА, причем в США он диагностирован примерно у 5,6 млн человек [2]. Симптомы ПТОА, включая боль, припухлость, скованность и ограничение подвижности суставах, схожи с симптомами других видов ОА.

Патологоанатомические признаки ПТОА следующие:

- дегенерация суставного хряща;
- аномальное образование костной ткани;
- нарушение кровоснабжения в субхондральной кости.

Минимизировать риск развития ПТОА можно, предотвратив травму сустава. Согласно руководствам по лечению ОА, лечение ПТОА обычно начинают с изменения образа жизни — снижения массы тела, упражнений с малой нагрузкой и укрепления мышц, влияющих на функцию сустава [2]. Основным нехирургическим методом контроля симптомов считают анальгетики и противовоспалительные препараты. Однако они могут вызывать желудочно-кишечные осложнения, и эффективность этих препаратов быстро снижается. На сегодняшний день отсутствуют зарегистрированные низкомолекулярные или биологические препараты, либо медицинские процедуры, которые бы позволяли предотвратить прогрессирующее разрушение суставов с развитием ПТОА.

Для лечения изменений, связанных с ОА, было разработано и исследовано множество препаратов. В клинических исследованиях оценивали применение глюкозамина, хондроитина сульфата, натрия гиалуроната и ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ММП) [3]. К сожалению, способность этих препаратов останавливать прогрессирование или способствовать обратному развитию ОА недостаточна. В терминальной стадии ПТОА, когда лекарственная терапия для контроля симптомов неэффективна, обычно необходимо хирургическое лечение, такое как артроскопическая санация, реконструкция или протезирование сустава.

Новые подходы к лечению в значительной степени основаны на результатах современных исследований патогенеза. Изучение новых биологических и фармацевтических продуктов затруднено, поскольку патофизиологические и механические причины ПТОА все еще плохо изучены. В настоящее время большинству пациентов в США сразу после острой травмы сустава проводят соответствующую операцию и/или физиотерапию. Однако в конечном итоге у значительной части этих пациентов происходит развитие ПТОА. Хирургическая реконструкция может не полностью восстановить нормальную кинематику сустава, в результате возникают изменения биомеханики, приводящие к вторичной дегенерации хряща и прочим изменениям в суставе [4].

Факторы риска ОА, такие как ожирение, старение и нарушение конгруэнтности суставов, приводят к быстрому ухудшению функции. Эти факторы прямо или косвенно влияют на механику сустава после травмы. Все это позволяет предположить, что одним из основных триггеров возникновения

и прогрессирования ПТОА может быть хроническое повреждение вследствие механических нагрузок. Поскольку ОА поражает весь сустав, изменения биохимических и/или биомеханических свойств одной ткани могут влиять на гомеостаз и целостность других элементов сустава.

1.2. ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЕДИНИЦА СУСТАВНОГО ХРЯЩА И СУБХОНДРАЛЬНОЙ КОСТИ

В последнее время для измерения нагрузки на хрящ из-за остаточных нарушений конгруэнтности после травматического повреждения сустава использовали специфичный для конкретного пациента анализ деформаций методом конечных элементов. Однако факторы, вызывающие стрессовые изменения в хряще, не ограничены самим хрящом. Сустав как функциональная единица обеспечивает постоянное взаимодействие между различными тканями [5]. Из-за физического контакта между хрящом и костью ключевую роль в поддержании гомеостаза хряща играет механическое воздействие субхондральной кости на суставной хрящ. Суставной хрящ амортизирует нагрузку и предотвращает механическое повреждение субхондральной кости, в то время как субхондральная кость обеспечивает структурную поддержку расположенного над ней суставного хряща.

Таким образом, гомеостаз и целостность этих двух тканей зависят от биохимического и биомеханического взаимодействия между ними [5]. Исследование методом конечных элементов показало, что небольшое увеличение объема субхондральной кости или повышение ее жесткости резко увеличивают механическое напряжение в лежащем над ней суставном хряще [6]. Субхондральная кость быстро реагирует на изменения механики среды, и ее структурные нарушения можно обнаружить уже на ранних стадиях ОА. Когда способность субхондральной кости обеспечивать стабильную механическую поддержку нарушена, можно ожидать соответствующие изменения распределения напряжения в суставном хряще. Механическое воздействие субхондральной кости на суставной хрящ преобразуется в биохимические сигналы, влияющие на гомеостаз хряща [7]. Следовательно, для понимания патогенеза ПТОА очень важно изучить вопрос, как субхондральная кость реагирует на изменения среды и как она впоследствии влияет на гомеостаз хряща.

Для поддержания надлежащего уровня кальция и фосфора в крови и репарации микроповреждений, возникающих при нормальном функционировании, у взрослого человека происходит постоянная резорбция и формирование костной ткани в процессе, называемом ремоделированием. Чтобы обеспечить стабильную поддержку лежащему над ней хрящу, скорость обновления в нормальной субхондральной кости намного ниже, чем в трабекулах трубчатых костей. Однако при развитии ОА скорость обновления

субхондральной костной ткани резко возрастает [8]. Последовательность событий, которые происходят при нормальном ремоделировании кости, нарушена, и несогласованность в работе остеобластов и остеокластов приводит к аномальному образованию кости со сниженной минерализацией. Предполагают, что в ходе образования костной ткани *de novo* в субхондральной кости при ОА новая кость образуется не в мелких зонах резорбции (лакунах Хаушипа) на поверхности кости, а скорее в костно-мозговой полости без соответствующих соединений с исходными трабекулами. Понимание механизма, лежащего в основе несогласованной резорбции и образования кости, необходимо для разработки эффективных мер по минимизации патологических изменений субхондральной кости и последующей дегенерации хряща. При ОА, особенно во время адаптации к новым механическим нагрузкам, происходит разрушение субхондральной кости высокоактивными остеокластами. В результате секвестрации костного матрикса высвобождаются высокие уровни активного TGF β , вызывая последовательность патологических процессов, ответственных за развитие и прогрессирование ОА [6].

1.3. ТРАНСФОРМИРУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА БЕТА

TGF β — это цитокин, принадлежащий к суперсемейству TGF[®], представители которого в ходе эволюции практически не изменились и участвуют в широком спектре биологических процессов [9]. TGF β — одно из четырех основных подсемейств этого суперсемейства.

Существует три изоформы TGF β :

- TGF β_1 ;
- TGF β_2 ;
- TGF β_3 .

Эти изоформы отличны по тканеспецифичным профилям экспрессии, но используют одну и ту же рецепторную сигнальную систему [10]. После секреции гомодимеры зрелого пептида TGF β нековалентно связываются с ассоциированным с латентностью пептидом, который маскирует рецептор-связывающие домены TGF β и делает его неактивным [11]. Малый латентный комплекс, образованный ассоциированным с латентностью пептидом и TGF β , далее взаимодействует с белком, связывающим латентный TGF β , во внеклеточном матриксе и образует большой латентный комплекс. Хотя TGF β синтезируют многие ткани, его активация происходит в местах высвобождения TGF β из латентного комплекса. Пространственно-временная регуляция активации TGF[®] критически важна для надлежащего функционирования этого цитокина, а многочисленные латентные комплексы TGF[®], которые откладываются во внеклеточном матриксе, гарантируют возможность активации достаточного количества TGF β при необходимости. Механизм активации TGF β тканеспецифичен и зависит от клеточно-

го микроокружения [12]. Например, в опухолях или метастазах основным путем активации TGF β выступает ферментативное (протеолитическое) расщепление, тогда как при фиброзе легких чрезмерная активация TGF β опосредована интегринами. Использование различных механизмов активации TGF β или переключение с одного механизма на другой зависит от клеточного микроокружения и внешних стимулов [11].

Сигнальную активность TGF β реализует через гетеромерные комплексы двух родственных трансмембранных рецепторов с серин/треонин-киназной активностью — рецепторов TGF β типов I и II (T β R-I и T β R-II). T β R-I также называют киназой, подобной активновым рецепторам (ALK, от англ. Activin Receptor-like Kinase). Димерный лиганд TGF β связывается с внеклеточными доменами T β R-I и T β R-II, вызывая их сближение. В отличие от T β R-II, который взаимодействует только со своим лигандом, отличительной особенностью T β R-I считают возможность фосфорилирования под действием T β R-II, что определяет специфичность эффекторного сигнального пути [13]. Субстратами ALK-5 выступают Smad2 и Smad3, тогда как ALK-1 фосфорилирует Smad1, Smad5 и Smad8. После фосфорилирования рецептором, фосфорилированный рецептор-регулируемый Smad образует комплекс с общим медиатором Smad4 и перемещается в ядро, где взаимодействует с другими факторами транскрипции (кофакторами), регулируя транскрипционные ответы. Помимо Smad-зависимого стандартного пути, сигнальная активность TGF β также может быть осуществлена через Smad-независимые или нестандартные пути.

В сигнальной активности TGF β участвуют следующие молекулы:

- фактор 4, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF4);
- фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF6);
- митоген-активируемая протеинкиназа p38 (p38 MAPK);
- TGF β -активируемая киназа 1 (TAK1; другое название MAP3K7);
- семейство генов гомолога Ras (RhoA);
- фосфоинозитид-3-киназа (PI3K);
- протеинкиназа B;
- киназа, регулируемая внеклеточными сигналами (ERK);
- N-концевая киназа JUN (JNK);
- ядерный фактор- κ B (NF- κ B) [14].

1.3.1. Роль трансформирующего фактора роста бета в субхондральной кости при остеоартрите

Для надлежащего функционирования TGF β необходима корректная пространственно-временная регуляция его активации. Кроме того, на эффект TGF β влияют уровни экспрессии и активность рецепторов

TGF β , а также эффекторных звеньев. При усилении или подавлении сигнальной активности TGF β происходит нарушение тканевого гомеостаза в затронутых органах. Изменения сигнальной активности TGF β были установлены при различных иммунных заболеваниях, злокачественных новообразованиях, заболеваниях сердца, сахарном диабете, болезни Камурати–Энгельманна, синдроме Марфана, синдроме Лоеса–Дитца, болезни Паркинсона и синдроме приобретенного иммунодефицита [15]. Было обнаружено, что развитию и прогрессированию ОА способствует преждевременная активация TGF β и последующие патологические события в субхондральной кости. В физиологических условиях TGF β в матриксе активируется и высвобождается в интерстициальное пространство или полость во время повреждения или ремоделирования ткани. Затем в область ремоделирования с наивысшей концентрацией TGF β привлекаются стволовые клетки или клетки-предшественники из близлежащей ткани [16]. В сочетании с другими сигналами TGF β дополнительно регулирует дифференцировку и самообновление стволовых клеток. Таким образом, при ремоделировании кости в нормальных условиях TGF β действует как ключевой сигнальный фактор, который направляет миграцию мезенхимальных стволовых клеток [17].

Внутрисуставное повреждение резко изменяет биомеханику. При адаптации к новой механической среде существенно возрастает резорбция кости остеокластами, что приводит к высвобождению большого количества активного TGF β в относительно ограниченном пространстве субхондральной кости. Из-за чрезмерного высвобождения TGF β происходит нарушение нормального градиента TGF β от места резорбции кости до полости костного мозга. В результате мезенхимальные стволовые клетки или клетки-предшественники остеогенеза группируются в полости костного мозга или случайным образом откладываются на костной поверхности. Образование кости *de novo* происходит в неподходящее время и/или в неподходящем месте [6].

TGF β посредством прямого или косвенного воздействия на микроокружение костного мозга также регулирует поведение стволовых клеток. Например, формирование кости всегда происходит параллельно с ангиогенезом и васкуляризацией, что создает среду, богатую мезенхимальными стволовыми клетками. TGF β может способствовать ангиогенезу, обеспечивая среду, благоприятную для образования костной ткани, в результате при ОА стимулируется аномальный остеогенез в субхондральной кости. Сигнальная активность TGF β играет важную роль в эпителиально-мезенхимальном и эндотелиально-мезенхимальном переходах [18]. В результате различных морфогенетических явлений происходит транс-дифференцировка эпителиальных или эндотелиальных клеток в клетки стромальной линии дифференцировки, участвующие во многих патологических состояниях, таких как фиброз [19]. Патологическое повышение уровня активного TGF β