Chrząstka stawowa w chorobie zwyrodnieniowej

Marcin Domżalski, Ilona Wagner, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Choroba zwyrodnieniowa (*osteoarthritis*, OA) jest najczęstszą przyczyną dolegliwości bólowych w obrębie stawów. Z badań przeprowadzonych w 2014 r. przez Główny Urząd Statystyczny wynika, że na chorobę zwyrodnieniową w Polsce cierpi co 10. mężczyzna (10,3%) i niemal co 5. kobieta (19%). Częstość występowania OA rośnie wraz z wiekiem. Wśród populacji kobiet powyżej 60. roku życia na chorobę zwyrodnieniową choruje aż 47,3%, natomiast wśród populacji mężczyzn odsetek ten wynosi 29%.

Definicja osteoartrozy jest trudna do sprecyzowania ze względu na złożoną etiopatogenezę oraz wieloczynnikowy proces przemian zachodzących w jej przebiegu. Zmiany destrukcyjne dotyczą wszystkich elementów stawu. Obejmują chrząstkę stawową, podchrzęstną warstwę kości, a także torebkę stawową, błonę maziową, więzadła, mięśnie okołostawowe. Ze względu na postępujący charakter choroby, towarzyszące jej ból, sztywność, obrzęk, zaburzenia ruchomości i deformację zajętych stawów dochodzi do przedwczesnej niepełnosprawności ruchowej oraz obniżenia jakości życia.

Budowa i funkcje chrząstki stawowej

Prawidłowa chrząstka stawowa składa się z chondrocytów (1%) oraz wytwarzanej przez nie macierzy pozakomórkowej, której skład stanowi: woda (60-80%), białka kolagenowe (głównie typu II i XI) oraz proteoglikany. To dzięki zawartym w proteoglikanach glikozaminoglikanom, posiadającym wiele grup hydroksylowych zdolnych do wiązania wody i jonów sodu, chrząstka jest sprężysta i odporna na odkształcenia. Drugim najważniejszym biomechanicznie elementem strukturalnym chrząstki jest kolagen, który tworzy rusztowanie dla proteoglikanów i zapewnia tkance elastyczność. Umiejscowienie i przebieg włókien związany jest z siłami nacisku na chrząstkę. Najbardziej narażona na uszkodzenie zewnętrzna warstwa chrząstki zbudowana jest głównie z włókien kolagenowych ułożonych równolegle do powierzchni. W kolejnych warstwach układają się skośnie, następnie prostopadle do powierzchni chrząstki. Na dnie chrząstki znajduje się sztywna, zwapniała warstwa stykająca się bezpośrednio z częścią podchrzęstną kości. Obie struktury tworzą tzw. płytkę podchrzęstną, której grubość koreluje z siłami nacisku na chrząstkę.

Duża gęstość substancji pozakomórkowej uniemożliwia wnikanie w jej obręb naczyń krwionośnych, limfatycznych oraz włókien nerwowych. Jedynie 1-7% chrząstki ma kontakt z naczyniami pochodzącymi z warstwy podchrzęstnej. Odżywienie odbywa się więc na drodze dyfuzji substancji z płynu stawowego. Podczas każdego ruchu chrząstka niczym gąbka chłonie płyn stawowy i zawarte w nim mikroelementy. Ponadto, ze względu na brak możliwości penetracji tkanki chrzęstnej przez włókna nerwowe, ból towarzyszący chorobie zwyrodnieniowej nie jest bezpośrednio wywołany uszkodzeniem chrząstki, lecz struktur sąsiednich, posiadających wolne zakończenia włókien nocyceptywnych. Ze względu na niekorzystne warunki odżywienia chrząstki, a także brak ochrzęstnej, regeneracja chrząstki jest praktycznie niemożliwa.

Etiologia choroby zwyrodnieniowej

Wyróżnia się dwa typy zmian zwyrodnieniowych stawu zaproponowanych przez Almana i wsp. w 1986 r. Pierwszy z nich – idiopatyczny – rozwija się samoistnie bez uchwytnej przyczyny. Dotyczy głównie pacjentów po 50. roku życia. Ryzyko jego wystąpienia stopniowo wzrasta z wiekiem. Drugi typ jest ściśle powiązany z obecnością konkretnej jednostki chorobowej, urazu lub zaburzeń budowy stawu.

Uszkodzenie chrząstki stawowej w chorobie zwyrodnieniowej jest wynikiem zaburzenia równowagi pomiędzy procesami degeneracji i odbudowy tkanki. W patogenezie osteoartrozy biorą udział czynniki mechaniczne, genetyczne, hormonalne, metaboliczne, a także zapalne i immunologiczne. Prowadzą one do zmian morfologicznych, biochemicznych i molekularnych w obrębie chondrocytów oraz macierzy pozakomórkowej, co bezpośrednio powoduje rozmiękanie, włóknienie czy powstawanie ubytków w tkance chrzęstnej.

- **Podłoże genetyczne**

Choroba zwyrodnieniowa stawów jest chorobą poligenową. Za jedną z przyczyn zaburzeń prawidłowej struktury chrząstki uznano mutacje genu odpowiedzialnego za syntezę kolagenu COL2A1. Znaczenie mają również mutacje genów kodujących insulinooporny czynnik wzrostu, czynnik GDF-5 oraz białka receptorowe dla witaminy D. Choroba zwyrodnieniowa może rozwinąć się także na podłożu znanych uwarunkowanych genetycznie chorób związanych z uszkodzeniem struktury kolagenu, np. zespołu Ehlersa-Danlosa. Innymi defektami są genetyczne choroby spichrzeniowe związane z gro-

madzeniem w obrębie stawu nieprawidłowych metabolitów – hemochromatoza, choroba Wilsona, choroba Gauchera.

• **Ochronny wpływ estrogenów**

Znaczenie hormonów w przebiegu choroby zwyrodnieniowej potwierdza fakt zwiększonej progresji choroby u kobiet w wieku pomenopauzalnym. W tym okresie obserwuje się zaburzenia syntezy estrogenów i ekspresji receptorów dla tego hormonu na chondrocytach, co zmniejsza produkcję proteoglikanów. Protekcyjne znaczenie ma natomiast hormonalna terapia zastępcza.

• **Etiologia zapalna**

Pomimo że nie w każdym przypadku choroby zwyrodnieniowej obserwujemy klasyczne objawy zapalenia, w płynie stawowym wykrywa się podwyższone wartości cytokin prozapalnych produkowanych zarówno przez komórki błony maziowej, jak i same chondrocyty. Duże znaczenie w degeneracji chrząstki mają również zmiany zapalne toczące się równolegle w podchrzęstnej warstwie kości. Produkowane w jej obrębie cytokiny oraz czynniki wzrostu aktywują chondrocyty do produkcji dużej ilości metaloproteinaz, które hamują syntezę proteoglikanów, zwłaszcza odpowiedzialnego za ściśliwość chrząstki agrekanu. Czynniki zapalne w sposób bezpośredni lub parakrynnie wpływają na zwiększenie metabolizmu chondrocytów, indukując proces sklerotyzacji podchrzęstnej. W wyniku hipertrofii dochodzi do usztywnienia struktury kości, co może powodować nieprawidłowy rozkład sił mechanicznych, a w konsekwencji zwiększać stopień uszkodzenia chrząstki.

Aktywność fizyczna – czynnik predykcyjny czy aktywator choroby zwyrodnieniowej?

Chrząstka stawowa, ze względu na brak dostępu do naczyń krwionośnych, odżywiana jest na drodze dyfuzji substancji płynu stawowego. Ten proces usprawniany jest dzięki naprzemiennej krótkotrwałej kompresji chrząstki oraz jej odciążenia. Taka sekwencja zachodzi w trakcie każdego ruchu w stawie podczas aktywności fizycznej. W sporcie często mamy do czynienia ze znacznymi przeciążeniami w obrębie stawu. Nadmierna eksploatacja narządu ruchu sprzyja występowaniu kontuzji i mikrourazów, które bezpośrednio stanowią czynnik inicjujący procesy zwyrodnieniowe chrząstki. Jako prewencję pierwotną i wtórną choroby rekomendowany jest więc umiarkowany wysiłek fizyczny.

• **Otyłość naszym wrogiem**

Przyrost masy ciała dodatnio koreluje z obciążeniem stawów kończyn dolnych i zwiększa w ten sposób ryzyko ich uszkodzenia. Szacuje się, że wzrost masy ciała o 1 kg zwiększa ryzyko OA o 10%. Ponadto białko otyłych – leptyna – wytwarzane jest przez adipocyty, ale również chondrocyty i osteoblasty. Jej obecność w płynie stawowym z jednej strony wzmaga produkcję czynników wzrostu IGF-1 oraz TGF-β aktywujących procesy naprawy chrząstki, z drugiej natomiast wpływa na nadprodukcję enzymów proteolitycznych i destrukcję chrząstki.

Mechanizmy destrukcji i naprawy chrząstki w chorobie zwyrodnieniowej stawów (OA)

Chrząstka stawowa jest pierwszym ogniwem destrukcji stawu w chorobie zwyrodnieniowej. Opisane wyżej czynniki zmniejszające prawidłową morfologię i funkcję elementów strukturalnych tkanki chrzęstnej prowadzą do wystąpienia zmian obniżających jej wytrzymałość i sprężystość. Nieustanne eksponowanie chrząstki na wystąpienie mikrourazów przy jednoczesnym braku możliwości regeneracji tkanki potęguje problem i sprzyja progresji choroby. Zmiany destrukcyjne w obrębie chrząstki w przebiegu OA najczęściej zlokalizowane są w stawach poddanych dużym obciążeniom oraz w miejscach objętych urazem. Przeciążenie i nakładające się uszkodzenia mechaniczne prowadzą do zmiany czynności chondrocytów. Zmiana fenotypu chondrocytu zaburza równowagę procesów anabolicznych i katabolicznych, co z kolei jest przyczyną zmiany struktury, składu chemicznego i właściwości substancji podstawowej chrząstki.

Do klasyfikacji uszkodzeń chrząstki służy skala Outerbridge'a (Rycina 1):

I° – rozmiękanie i obrzęk chrząstki stawowej

II° – szczeliny w warstwie powierzchownej niesięgające do warstwy podchrzęstnej

III° – pęknięcia sięgające warstwy podchrzęstnej

IV° – ubytki odsłaniające kość

Biorąc pod uwagę głębokość i rozległość ubytku chrząstki, możemy wyróżnić 6 rodzajów uszkodzeń według klasyfikacji Bauera-Jacksona: pęknięcie, mnogie pęknięcia, uszypułowany płat, krater, fibrylacja oraz strefa odsłoniętej kości.

W początkowym stadium choroby wczesną próbą naprawy i ochrony chrząstki jest zwiększona proliferacja chondrocytów oraz synteza macierzy zewnątrzkomórkowej. Glikozaminoglikany powstałe w procesie naprawczym różnią się od prawidłowych elementów istoty międzykomórkowej chrząstki. Wytrzymałość tkanki jest osłabiona. Ponadto wraz z postępem choroby dochodzi do nadprodukcji cytokin katabolicznych głównie Il-1, TNF-α, a także enzymów proteolitycznych – zwłaszcza metaloproteinaz, katepsyny, które prowadzą do ubytku proteoglikanów i zaburzenia struktury kolagenu typu II i IX. Uszkodzenia w obrębie samej

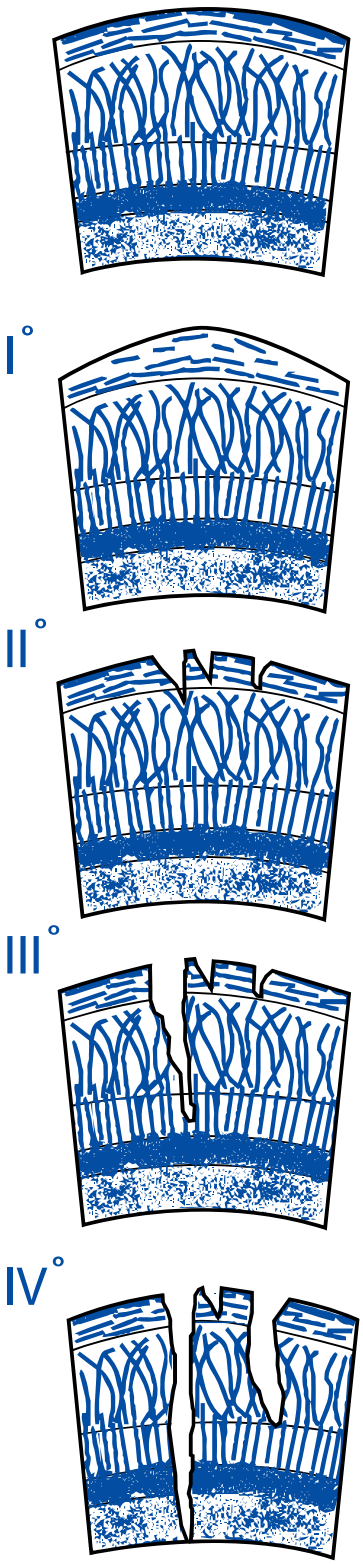
chrząstki stawowej (I°, II°) nie ulegają odbudowie. Ich rozległość stopniowo powiększa się. Wprawdzie chondrocyty produkują tkankowe inhibitory metaloproteinaz, jednakże ich aktywność nie przeciwdziała degradacji chrząstki przez enzymy proteolityczne (Rycina 2). Ubytki penetrujące głębiej do podchrzęstnej warstwy kości (III°, IV°) umożliwiają wniknięcie w obręb tkanki pluripotencjalnych komórek mezenchymalnych. W obecności tlenu komórki te są zdolne do zapoczątkowania naprawy uszkodzonej tkanki poprzez transformację w osteoblasty i wytworzenie wyrośli kostnych lub w fibroblasty, co w konsekwencji będzie skutkowało wytworzeniem włóknistej blizny. W warunkach zmniejszonej ilości tlenu dochodzi do aktywacji procesu chondroblastycznego, którego efektem jest produkcja komórek tkanki chrzęstnej włóknistej lub szklistopodobnej. Należy jednak zaznaczyć, że wytrzymałość blizny jest znacznie niższa niż pierwotnej tkanki chrzęstnej. Przy dużych uszkodzeniach do warstwy podchrzęstnej wnika płyn stawowy, który prowadzi do osteolizy pojedynczych beleczek kostnych i wytworzenia tzw. torbieli kostnych ze sklerotyczną otoczką.

Wraz z postępem zmian degeneracyjnych choroba dotyka wszystkich elementów stawu. Dochodzi do rozmiękania, włókienkowatości, owrzodzeń i ubytku chrząstki stawowej, a także stwardnienia, zagęszczenia powierzchownej tkanki kostnej oraz wytworzenia torbieli podchrzęstnych. Powstałe osteofity, a także wolne elementy w obrębie stawu, podrażniają tkanki miękkie, co skutkuje pojawieniem się objawów bólowych oraz miejscowych cech zapalnych. Dochodzi do ograniczenia ruchomości w stawie, co przekłada się na przeciążenie i nadmierną kompensacyjną eksploatację kolejnych stawów.

Obraz kliniczny uszkodzenia chrząstki stawowej

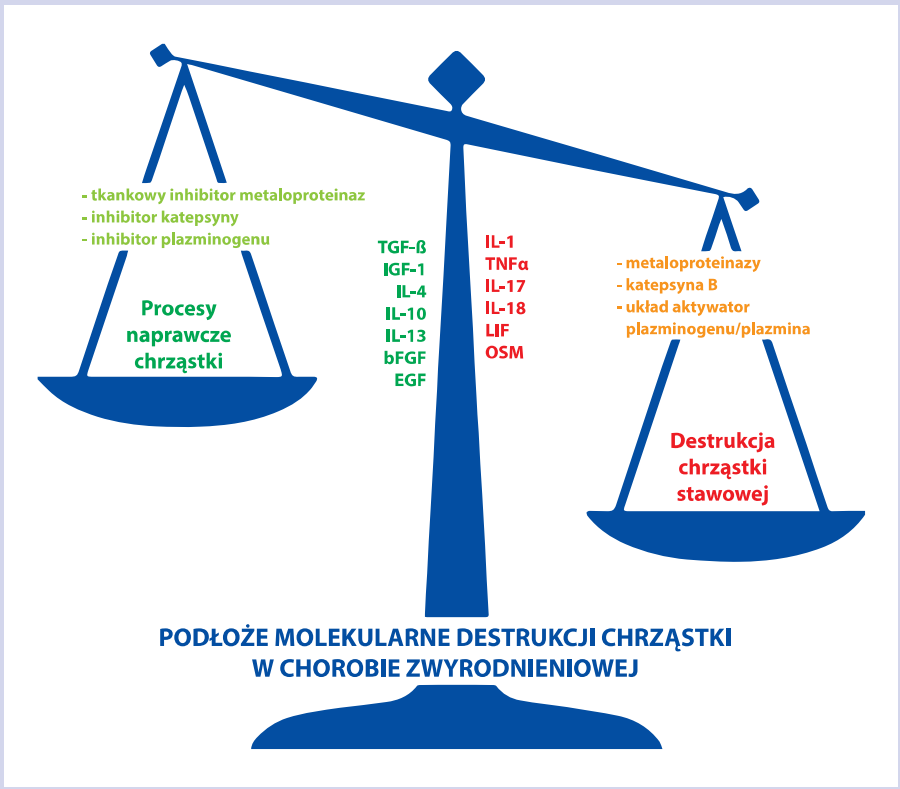
Najczęściej spotykanym objawem klinicznym w uszkodzeniu chrząstki jest ból wewnątrz stawu, głównie po większym wysiłku lub przeciążeniu. Nie jest to ból ostry i zlokalizowany, lecz raczej ma charakter tępy i rozlany. Pacjentom często trudno nawet zlokalizować dokładnie miejsce dolegliwości bólowych. Charakterystycznym elementem jest zaostrzanie się dolegliwości bólowych oraz pojawianie się wysięku stawowego po wysiłku fizycznym. Ten obrzęk nie jest zwykle duży i kłopotliwy dla pacjenta, ale często utrzymuje się długo wraz z podrażnieniem i rozrostem błony maziowej. W dalszym etapie pojawia się ograniczenie ruchomości stawu w końcowych zakresach ruchomości, głównie w zgięciu, czasami w wyproście. Spowodowane jest to zaburzeniem trakcji stawu poprzez zmniejszenie ślizgu uszkodzonej powierzchni stawowej. Ogranicza to ruchomość w sposób mechaniczny. Dodatkowo rozplem błony maziowej

Ryc. 1

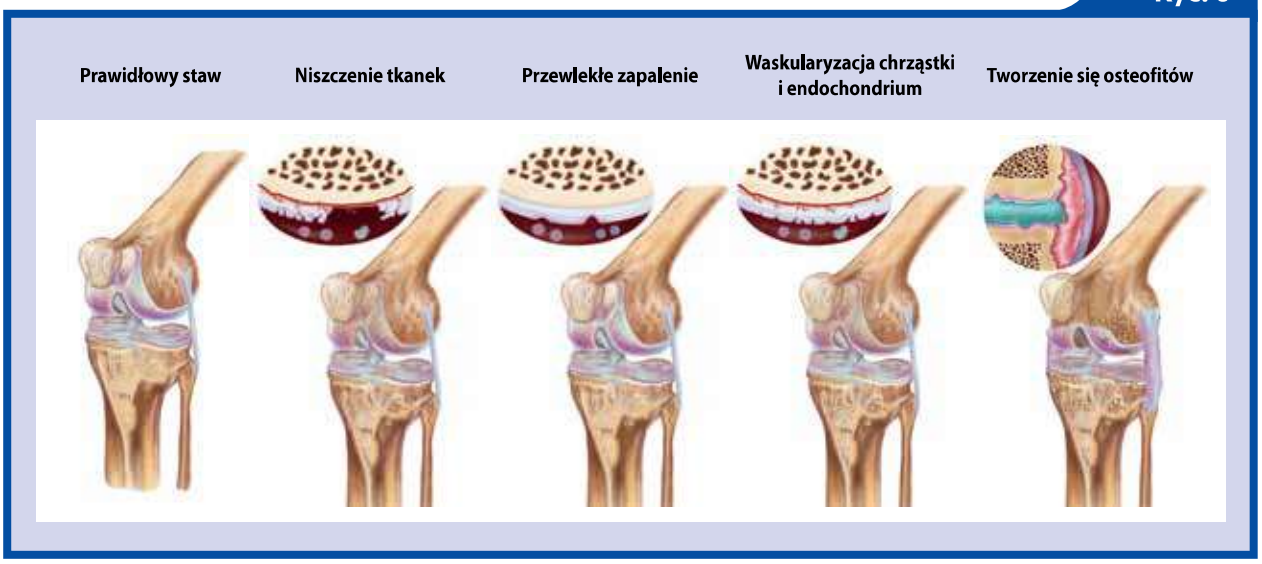


i utrzymujące się podrażnienie powodują włóknienie torebki stawowej. Grubsza torebka stawowa również ogranicza zakres ruchomości stawu. Czasami, w długo trwającym procesie chorobowym, ograniczenie zgięcia stawu spowodowane jest odruchowym, bólowym przykurczem mięśniowym. Utrzymywanie się skurczu mięśniowego i ograniczenia ruchomości stawu powoduje wtórny przykurcz torebki stawowej, niezależny od procesów zapalnych. W ten sposób powstaje koło rozwijającej się patologii i znacznie ogranicza funkcję stawu oraz całej kończyny.

Ryc. 2



Pojawienie się trzeszczenia powierzchni stawowych podczas badania ruchomości stawu świadczy już o dużej patologii chrząstki. Trzeszczenie pojawia się, gdy obydwie przylegające do siebie powierzchnie stawowe są znacznie uszkodzone. Świadczy o nadmiernym tarciu powierzchni stawowych i również przyspiesza zużywanie i destrukcję chrząstki. Dodatkowo małe fragmenty chrzęstne wydzielane z powierzchni stawowej podczas tarcia aktywują makrofagi oraz enzymy proteolityczne obecne w stawie, co nasila proces zapalno-zwyrodnieniowy. Jest to kolejny przykład patologicznego błędnego koła destrukcji w chorobie zwyrodnieniowej. Mechanizmy naprawy na takim etapie rozwoju choroby nie są na tyle skuteczne, aby zahamować rozwój choroby zwyrodnieniowej.

Bibliografia dostępna u autorów

Ryc. 3