

УДК 616.72-002.78-018

Морфологічні зміни в тканинах суглобів у разі первинної тофусної подагри

А. Т. Бруско, С. І. Герасименко, М. В. Полулях, М. С. Дуда

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

The pathomorphological study of material taken in surgeries on joints of upper and lower limbs in 32 patients (31 men and 1 woman, aged in average 56.1 years) with primary tophus gout was done. As a result, the dynamics of morphological changes in the joint capsule in cases of gout was determined for the first time. The staging of pathological changes in the joint tissues, and their dependence on the severity of this disease's clinical course was specified. The necessity of prevention of exacerbation frequency was denoted.

В роботі представлено патоморфологічне дослідження операційного матеріала, взятого во время хірургічного лікування суглобів верхніх і нижніх кінцівок 32 хворих (31 чоловік і 1 жінка), страждаючих первинною тофусною подагрою, середній вік 56,1 рік. В результаті вперше встановлена динаміка морфологічних змін в суглобовій капсулі при подагрі, уточнена стадійність розвитку патоморфологічних змін в тканинах суглоба і їх залежність від тяжкості клінічного перебігу захворювання. Указано на необхідність профілактики частоти обострення.

Ключові слова: хронічна подагра, моноурат натрію, суглобова капсула, запалення, тофуси, урикемія

Вступ

Подагра — хронічне захворювання, яке супроводжується первинним порушенням сечокиислового (пуринового) обміну, підвищенням вмісту в крові сечової кислоти (гіперурикемія) та відкладенням у тканинах уратів (кристали натрієвої солі сечової кислоти) [1–5].

Рівень захворюваності на подагру останніми роками зростає. Серед чоловіків на цю патологію страждають: у США — 0,84 %, Західній Європі — від 0,1 до 2 %, а серед осіб старших за 55 років — близько 6 % [6–8]. Поширеність подагричних артритів в Україні складає 64,7 на 100 000 населення [2, 6]. Клініка захворювання характеризується рецидивуючим перебігом і проявляється різноманітною симптоматикою залежно від уражених структур та тяжкості змін у тканинах й органах певних анатомічних систем [1, 3, 4]. За умов подагри найчастіше вражається опорно-рухова система (суглоби, капсульно-зв'язковий апарат, сухожилля, суглобовий хрящ тощо), що пов'язано з її фізіологічними та анатомо-функціональними особливостями.

У патогенезі подагри виділяють три основні фази: гіперурикемію з накопиченням уратів в організмі, відкладення уратів в тканинах та гостре подагричне запалення [1, 3]. За рекомендаціями Європейської протиревматичної ліги (EULAR) концентрацію сечової кислоти в сироватці крові понад 360 мкмоль/л слід оцінювати як гіперурикемію, оскільки формування кристалів уратів та відкладення їх у тканини відбувається в разі насичення сироватки крові понад 420 мкмоль/л [9, 10]. Відкладення голчатих кристалів моноурату натрію відбувається переважно в безсудинний хрящ та інші відносно слабо васкуляризовані тканини (сухожилля та зв'язки), а також у структури дистальних периферичних суглобів (кисті та стопи) і органів, які є найдоступнішими для охолодження (вушні раковини) [1, 11]. З часом, через 3–5 років, та особливо у випадку тяжкого клінічного перебігу захворювання, кристали моноурату натрію в умовах кислого середовища можуть відкладатися і в тканинах великих суглобів (найчастіше ліктьових, колінних та надп'ятково-гомількових) й в паренхімі

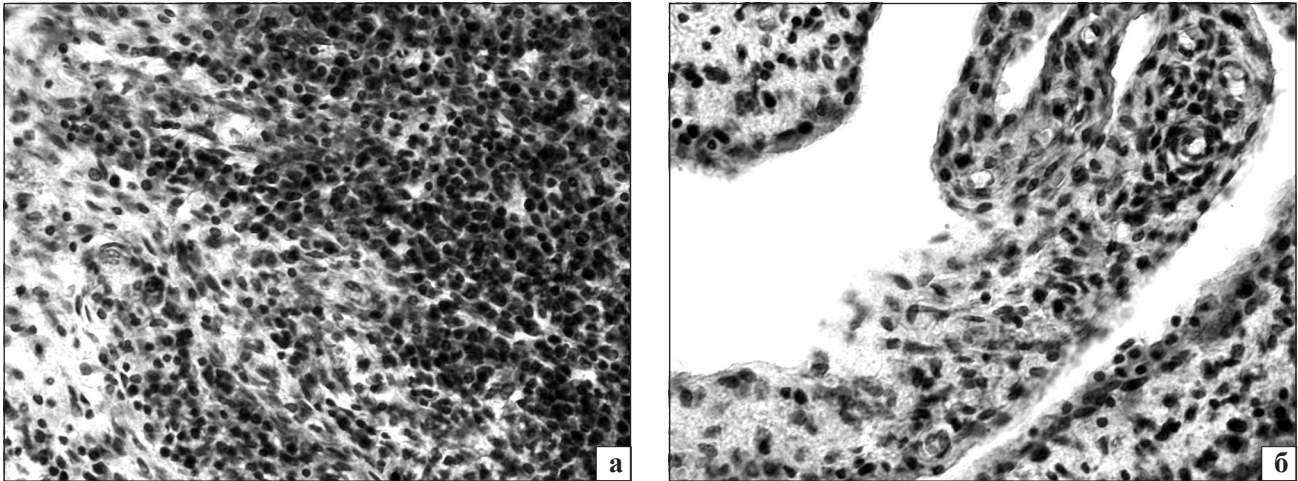


Рис. 1. Мікрофото гістопрепаратів. Нерівномірна дифузна мононуклеарна клітинна інфільтрація, набряк та крововиливи в синовіальному шарі (а); розростання та клітинна інфільтрація синовіальних ворсин (б). Загострення патологічного процесу. Гематоксилін та еозин. Зб. 40

внутрішніх органів (нирки, печінка тощо). Характерними морфологічними ознаками подагри є формування в тканинах тофусів (вузлів), які виявляють візуально, під час пальпації, соно- та рентгенографії, МРТ або КТ дослідженні. Кількість і розміри тофусів прямо залежать від клінічного перебігу, частоти загострень, тривалості захворювання, рівня сечової кислоти в сироватці крові і визначають ступінь морфологічних та функціональних змін. Ураження опорно-рухової системи клінічно найчастіше проявляються суглобовим больовим синдромом, гострим моно- або поліартритом з вираженими порушеннями опорно-рухової функції суглобів і кінцівок [1, 11, 12].

Діагностика подагричного ураження суглобів базується на анамнестичних даних, результатах клінічного, лабораторного, біохімічного, патоморфологічного досліджень, рентгенографії, сонографічної діагностики, комп'ютерної магнітно-резонансної томографії, поляризаційної мікроскопії. Особливості морфогенезу подагричного запалення в активній фазі (під час приступу) та в період між приступами висвітлені фрагментарно.

Мета роботи: уточнити морфологічні зміни в тканинах суглобів та періартикулярних структур у хворих з тофусним перебігом первинної подагри.

Матеріал та методи

Морфологічне дослідження операційного матеріалу, взятого під час хірургічних втручань з видалення тофусів та усунення деформацій виконано у 32 хворих на хронічну подагру (31 чоловік та 1 жінка) віком від 39 до 78 років (середній вік $(56,1 \pm 3,5)$ роки). У період між приступами взято матеріал у 18 хворих на первинну подагру з переважними

ураженнями ліктьового (6 хворих) колінного (2) і суглобів кисті (5) та стопи (5 хворих); а також у 14 хворих під час загострення подагричного процесу, серед них з ураженням ліктьового (2), надп'яtkовогомілкового (2), першого плесно-фалангового (6) та суглобів кисті (4). До хірургічного втручання всім хворим проведені за протоколом необхідні лабораторні, сонографічне та рентгенологічне дослідження уражених суглобів.

Результати та їх обговорення

Гістоморфологічне дослідження тофусів у хворих з гострою фазою подагричного артриту

Патофізіологічним та патоморфологічним підґрунтям гострого приступу подагричного артриту є асептичне запалення суглобової капсули, яке виникає внаслідок відкладення кристалів моноурату натрію, насамперед, в її синовіальному шарі. Запалення проявляється спочатку набряком і розладами мікроциркуляції та дифузно або осередковою мононуклеарною клітинною інфільтрацією синовіального та волокнистого шарів суглобової капсули (рис. 1). Синовіальний та волокнистий шари суглобової капсули потовщені внаслідок набряку, інфільтрації, активізації проліферації клітин, розростання фіброзної тканини та насичення тканинних структур кристалами сечової кислоти (рис. 1, а).

Гострий запальний процес у суглобі, що ініціюється кристалами уратів, клінічно перебігає з усіма класичними ознаками запалення, має схильність до хронізації, оскільки дія провідного етіопатогенетичного фактору (гіперурикемія) повністю не усувається (зниження рівня вмісту сечової кислоти в сироватці крові) або вміст сечової кислоти нормалізується тимчасово.

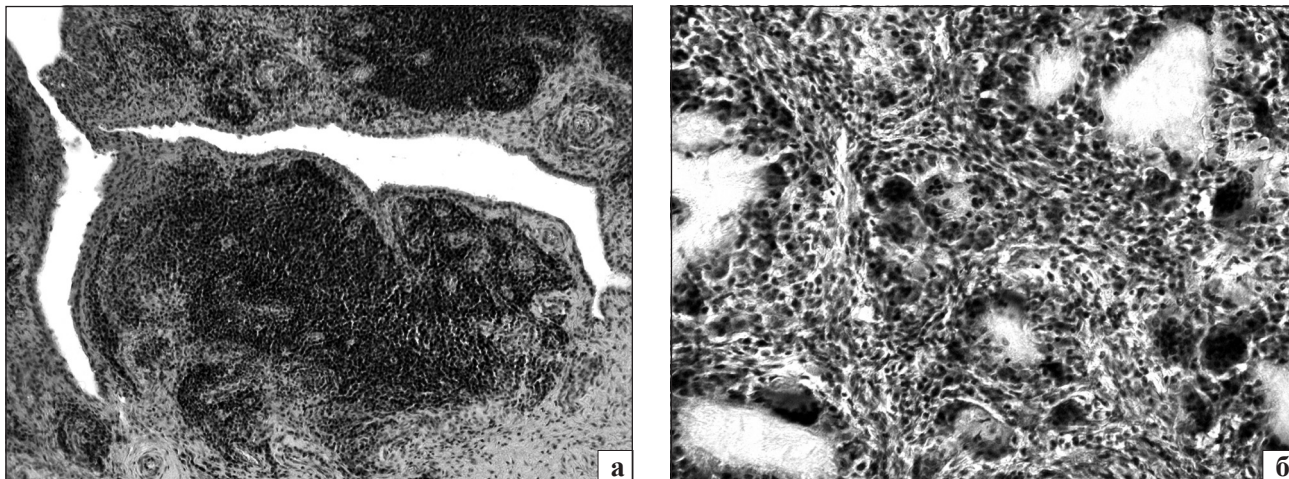


Рис. 2. Мікрофото гістопрепаратів. Потовщення суглобової капсули, виразна дифузна та осередкова клітинна інфільтрація, мікро-тофуси, крововиливи в синовіальних складках (а, б). Численні гігантські клітини (б). Гематоксилін та еозин. Зб. 5 (а), 20 (б)

Основу запальних клітинних інфільтратів складають макрофаги, лімфоцити, клітинні елементи сполучної тканини (фібробласти). В інфільтратах навколо тофусів, які формуються або вже сформовані, можна спостерігати гігантоклітинні утворення та лейкоцити, а також по периферії накопичення кристалів сечової кислоти — проліферацію фібробластичних клітинних елементів та утворення прошарків фіброзної тканини (рис. 2, б).

Відкладення уратів у тканинах суглоба відбувається нерівномірно та може супроводжуватися формуванням накопичень кристалів моноурату натрію — тофусів. Вони розташовуються в суглобах, суглобовій капсулі, позасуглобових тканинах та в підшкірній жировій клітковині. Патологічний процес починається з ураження синовіального шару та волокнистих структур суглобової капсули.

В основній речовині синовіального та волокнистого шарів суглобової капсули виявляють ділянки аморфних білкових мас, тобто явища гіалінізації. При цьому різко погіршується структурно-функціональна організація суглобової капсули не тільки безпосередньо навколо тофусу, а й в ділянках суглобової капсули та позасуглобових тканинах між тофусними утвореннями внаслідок розвитку грануляційної та рубцевої тканин.

У період зниження активності подагричної атаки в суглобовій капсулі явища набряку та клітинної інфільтрації поступово зменшуються, інфільтрат набуває переважно дифузного характеру, навколо тофусів формуються шари різної зрілості сполучної тканини (рис. 3).

Відкладення уратів супроводжується розвитком дистрофічних, некротичних та деструктивних змін тканин ураженого суглоба. Вираженість структурно-функціональних змін тканин суглоба та насам-

перед суглобової капсули залежить від тяжкості клінічного перебігу подагричного процесу, який характеризується рівнем вмісту сечової кислоти в сироватці крові, частими та тривалими загостреннями подагричного приступу в кожного хворого, особливо у випадках генералізації суглобового синдрому із залученням декількох суглобів різної локалізації. Саме від швидкості нормалізації вмісту сечової кислоти в крові, попередження повторних приступів подагри та зниження їх частоти залежить вираженість розвитку та відновлення тканинних структур суглоба після подагричного приступу. У період між приступами подагри, навіть коли вони нетривалі, повного відновлення структури суглобової капсули не відбувається.

У суглобовій капсулі явища нерівномірної клітинної інфільтрації зберігаються, вона залишається

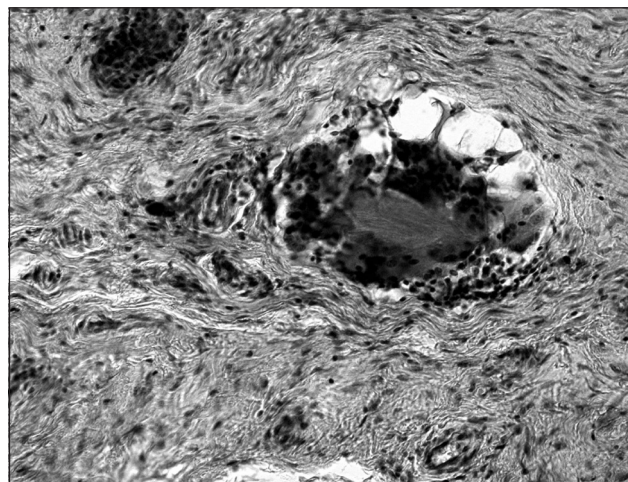


Рис. 3. Мікрофото гістопрепарату. Набряк, дифузна клітинна інфільтрація та формування фіброзної капсули навколо тофусів. Гігантські клітини. Період між приступами подагри. Гематоксилін та еозин. Зб. 20

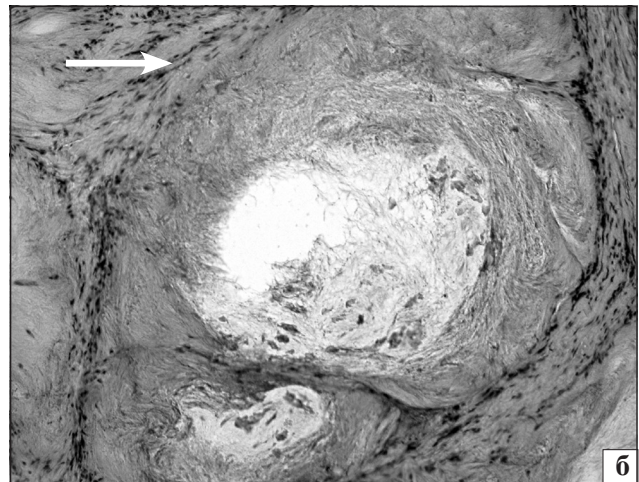
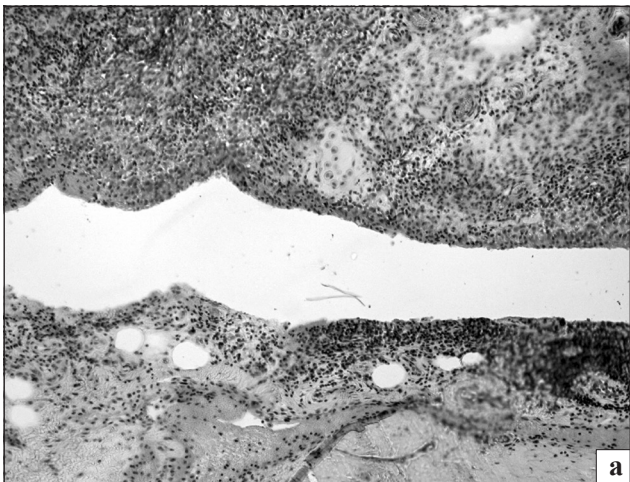


Рис. 4. Мікрофото. Стан суглобової капсули та її синовіального шару під час ремісії патологічного процесу (а) та тофуси в суглобовій капсулі, оточені фіброзною сполучною тканиною (б). Період між приступами. Гематоксилін та еозин. Зб. 10

потовщеною завдяки синовіальному і волокнистому шарам, у яких спостерігають розростання фіброзної тканини, особливо навколо тофусів (рис. 4, 5).

У всіх хворих на подагру під час патоморфологічного дослідження операційного матеріалу, вилученого в період між приступами захворювання, виявляють порушення не тільки судин мікроциркуляторного рівня, а й артерій та вен суглобової капсули і позасуглобових тканинних структур. У перші три роки тофуси утворюються рідко, за винятком тяжкого перебігу патологічного процесу, їх формування прямо залежить від рівня урикемії.

У період між приступами подагри тривалістю від декількох місяців до декількох років активність запального процесу в суглобі поступово знижується. На цьому фоні проліферативна активність сполучнотканинних клітин суглобової капсули знижується, а дегенеративно-некротичні процеси в тканинах зростають, охоплюючи не тільки суглобову капсулу, а й параартикулярні тканини.

Зі збільшенням терміну захворювання порушення структурно-функціональної організації суглобової капсули прогресують, при цьому переважають некротичні та деструктивні процеси. У тяжких випадках клінічного перебігу подагри з високим вмістом у сироватці крові сечової кислоти, частими (4–5 разів на рік) та тривалими приступами подагри з втягненням у патологічний процес понад трьох суглобів виявляють виражені дегенеративно-некротичні зміни не тільки з боку суглобової капсули, а й параартикулярних тканин, у першу чергу суглобового хряща та субхондральної кісткової тканини, які характеризуються активізацією ендохондральної осифікації або вираженими дистрофічними та некротичними ураженнями суглобового хряща та субхондральної кісткової тканини (рис. 6).

У субхондральній кістковій тканині виявляють потоншення кісткових трабекул, місця їх розгалуження (вузли сполучення) та вільні закінчення трабекул у кістковому мозку, які в нормі практично не трапляються. Важливим показником погіршення структурно-функціонального стану кісткової тканини в разі подагри є зміни субхондральної та насамперед підхрящової кісткової пластинки, яка значно потоншується та зберігається тільки ділянками (рис. 7).

Таким чином, результати проведених нами гістоморфологічних спостережень свідчать, що відкладення уратів у тканині суглоба є головним детермінативним фактором розвитку подагричного запалення, яке часто супроводжується формуванням тофусів. Вперше системно оцінена динаміка морфологічних змін у тканинах суглоба у випадку тофусної подагри, уточнені особливості перебігу

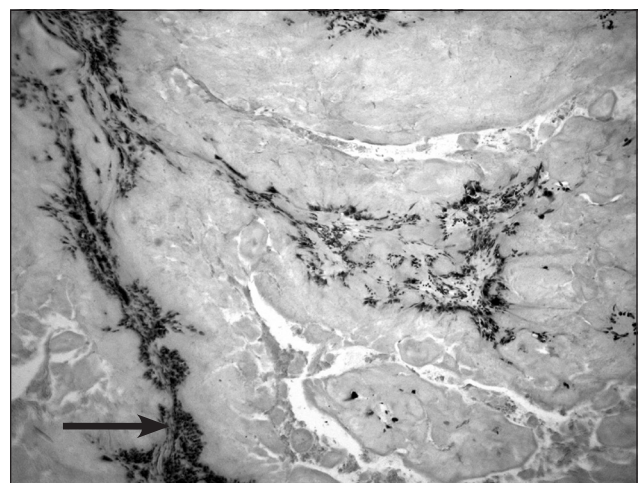


Рис. 5. Мікрофото гістопрепарату. Некроз фіброзних стінок та перемичок тофусів капсули над'ятково-гомількового суглоба. Період між приступами 2,5 роки. Гематоксилін та еозин. Зб. 10

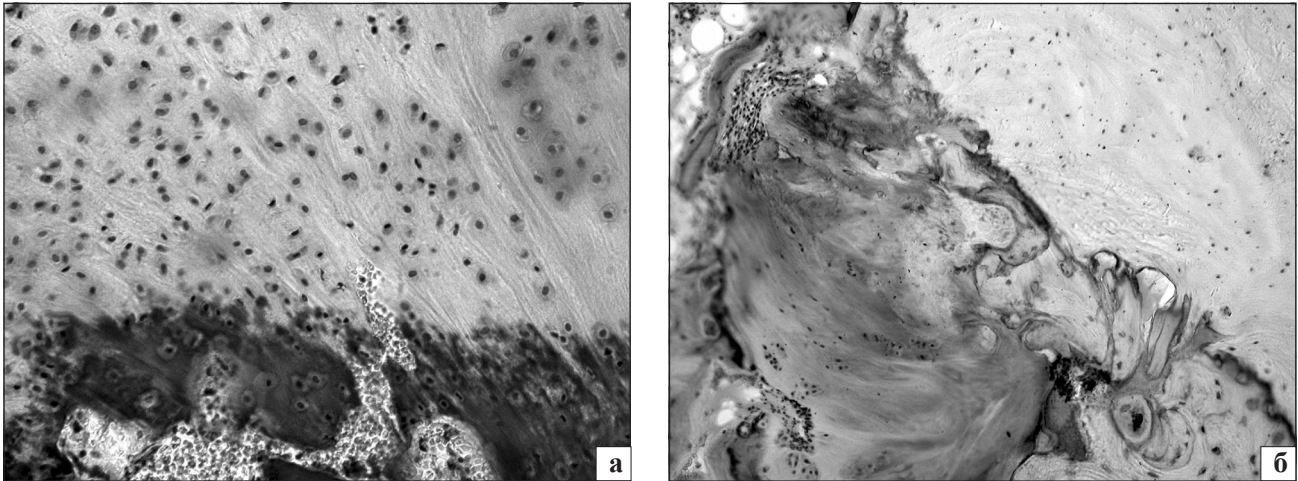


Рис. 6. Мікрофото гістопрепаратів. Ендохондральна осифікація, зб. 20 (а); дегенеративно-некротичні зміни суглобового хряща та субхондральної кісткової тканини, зб. 10 (б). Гематоксилін та еозин

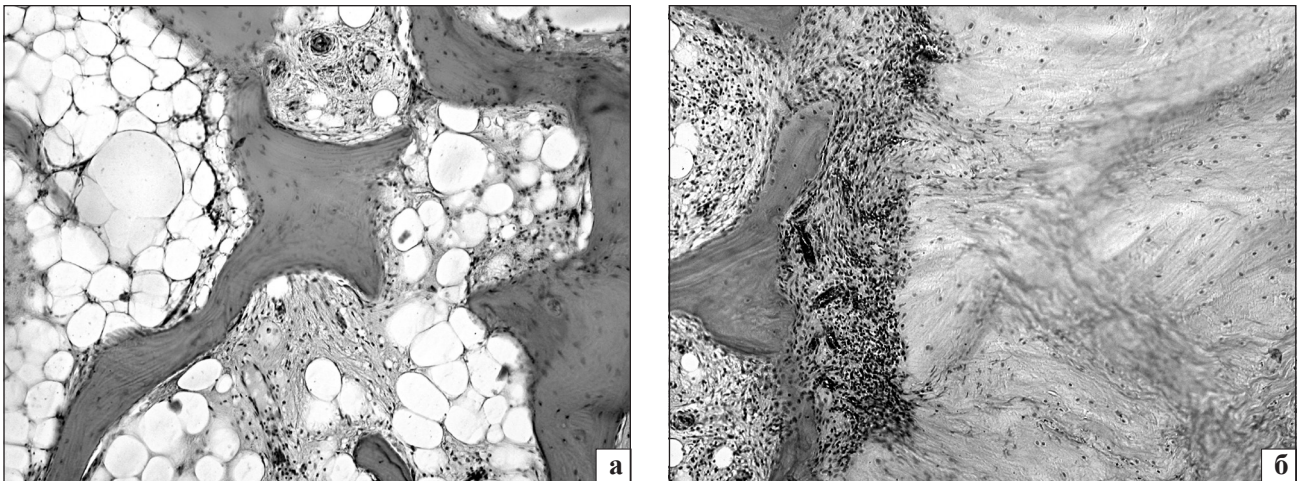


Рис. 7. Мікрофото гістопрепаратів. Виразений остеопороз субхондральної кістки. Вільні закінчення кісткових трабекул у кістковому мозку (а), відсутність підхрящової кісткової пластинки (б). Дистрофічні зміни кісткових трабекул та кісткового мозку. Пікрофуксин за Ван-Гізеном. Зб. 5

запального процесу, формування тофусів та визначені наслідки їх впливу на структурно-функціональний стан тканин ураженого суглоба.

Ми відмітили, що за легкого клінічного перебігу подагричного процесу (не більш двох приступів на рік, ураження не більш ніж двох суглобів, відсутність або наявність поодиноких тофусів без втягнення в процес внутрішніх органів) та під час його загострення на фоні порушень мікроциркуляції та патологічних змін з боку дрібних судин суглобової капсули виникають явища її фібротизації та розвиваються вторинні дегенеративно-некротичні процеси.

На підставі одержаних результатів ми уточнили стадійність розвитку морфологічних патологічних змін у тканинах суглоба:

– гостре запалення, у якому можна прослідкувати фази відкладення уратів сечової кислоти в ткани-

ни суглобової капсули; інфільтрації суглобових тканин макрофагами (моноцити та лімфоцити), гістіоцитами, плазматичними клітинами та іншими мононуклеарами, а також гігантськими клітинами; проліферації клітин суглобової капсули (синовіоцити, фібробласти та ін.);

- фібротизація тканин суглобової капсули;
- дегенеративно-некротичні та деструктивні зміни суглобової капсули з поступовим поширенням їх на інші структурно-функціональні суглобові та позасуглобові тканинні структури;
- розкриття тофусу з виходом назовні крейдоподібних мас.

У випадку подагри, яку слід розглядати як варіант хронічного запалення, характерним є перебіг захворювання з періодично рецидивуючими загостреннями, тісно пов'язаними з рівнем вмісту в сироватці крові сечової кислоти, що залежить

від численних внутрішніх та зовнішніх факторів. Ми показали, що на початковому етапі розвитку подагри переважає гострий запальний процес, який характеризується вираженою дифузною або локальною інфільтрацією макрофагів (моноцити та лімфоцити), гістіоцитів, плазматичних та інших моноклеарних клітин, а також великою кількістю гігантських клітин, які містять фагоцитовані кристали урату, та проліферацією сполучнотканинних клітинних елементів (фіброласти на різних етапах диференціації) суглобової капсули. Отримані у процесі гістологічного аналізу результати свідчать, що процес фібротизації суглобової капсули перебігає активніше в разі легкого клінічного перебігу подагри, водночас у випадку тяжкого перебігу захворювання процес фібротизації відбувається менш активно та з переважанням дегенеративно-некротичних проявів в тканинах суглоба. Це можна пояснити кислим рН внутрішнього середовища, яке спостерігається в ураженому суглобі [3, 4, 9].

Якщо відновні процеси на початкових етапах розвитку подагри перебігають активно, то в умовах частих та тривалих загострень починають переважати деструктивні зміни, які поступово охоплюють усі тканинні та органні суглобові структури, призводять до їх руйнування та порушення функції ураженого суглоба. Отримані результати свідчать, що особливістю подагричного запалення є розвиток та неухильне прогресування вторинних дегенеративно-некротичних та деструктивних змін у тканинах суглоба, які посилюються з кожним наступним загостренням захворювання, охоплюючи всі органні та тканинні структури суглоба, та прямо залежать від тяжкості перебігу подагричного процесу.

У випадку тяжкого клінічного перебігу подагри (понад 5 приступів на рік, особливо тривалі, множинні ураження суглобів, численні тофуси, ураження нирок та інших внутрішніх органів) спостерігають швидкий розвиток та виражені патологічні зміни структурно-функціональної організації органів та тканин опорно-рухової системи, у першу чергу суглобів, які характеризуються тяжкими дегенеративно-некротичними та деструктивними ушкодженнями не тільки суглобової капсули, але й незворотними змінами суглобового хряща та субхондральної кісткової тканини. Наслідком цих уражень є виражені деформації суглобів, анкілози дрібних суглобів кисті та стопи, порушення їх функції, які вже самі, без урахування ушкодження і розладів функції інших органів й систем організму, призводять до погіршення якості життя хворого та інвалідності.

Висновки

Подагричний артрит — це один із видів хронічного запалення, яке обумовлене відкладенням у суглобовій капсулі уратів сечової кислоти та характеризується на ранній стадії активною проліферацією фібробластичних клітинних елементів з утворенням фіброзної тканини, а на пізній, особливо в разі тяжкого перебігу, активно прогресуючим дегенеративно-деструктивним ураженням усіх тканин суглоба, які призводять до інвалідності.

Основу запальних клітинних інфільтрацій складають макрофаги, лімфоцити, клітинні елементи сполучної тканини (фіброласти) та гігантоклітинні утворення. Визначена морфологічна стадійність розвитку патологічних змін у тканинах суглоба дає змогу формувати тактику лікування хворих на хронічну тофусну подагру. Пряма залежність вираженості патологічних змін у тканинах суглоба від тяжкості клінічного перебігу подагри потребує активного попередження частоти та скорочення тривалості загострень патологічного процесу.

Список літератури

1. Симпозиум «Подагра» / А. И. Дядык, А. Л. Христуленко, Е. Л. Стуликова [и др.] // *Новости в мире медицины и фармации.* — 2012. — № 15 (425). — С. 28–31.
2. Коваленко В. Н. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / В. Н. Коваленко, Н. М. Шуба. — К.: ООО «Катран групп», 2004. — 212 с.
3. Максудова А. Н. Подагра / А. Н. Максудова, И. Г. Салихов, Р. Ф. Хабиров. — М.: МЕДпресс-информ., 2008. — 83 с.
4. Epidemiology of gout is the incidence rising? / E. Arromadee, C. J. Michet, C. S. Crowson [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2002. — № 29. — P. 2404–2406.
5. Dalbeth N. Hyperuricaemia and gout: state of the art and future perspectives / N. Dalbeth, A. So // *Ann. Rheum. Dis.* — 2010. — Vol. 69 (10). — P. 1738–1743.
6. Choi H. Pathogenesis of gout / H. Choi, D. Mount, A. Reginati // *Ann. Intern. Med.* — 2005. — Vol. 143. — P. 499–516.
7. Gout epidemiology: result from the UK general proactive research Database / T. Mikus, G. Farrar, W. Bilker [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2005. — Vol. 64. — P. 267–272.
8. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, T. Bardir [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65 (10). — P. 1301–1311.
9. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee For International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, T. Bardir [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — Vol. 65 (10). — P. 1312–1324.
10. Williams G. T. Granulomatous inflammation. A review / G. T. Williams, W. J. Williams. — *J. Clin. Pathol.* — 1983. — Vol. 36. — P. 723–733.
11. Синяченко О. В. Гиперурикемия, подагра и сердечно-сосудистые заболевания. Сообщение I / О. В. Синяченко, Г. А. Игнатенко, И. В. Мухин // *Кровообіг та гемостаз.* — 2007. — № 3. — С. 90–93.
12. Насонова В. А. Подагра в конце XX века / В. А. Насонова, В. Г. Барскова // *Consilium Medicum.* — 2002. — Т. 4, № 8. — С. 400–402.

THE MORPHOLOGICAL CHANGES IN JOINTS TISSUES IN CASES OF PRIMARY TOPHUS GOUT

A. T. Brusko, S. I. Gerasymenko, M. V. Polulyakh, M. S. Duda

SI «Institute of Traumatology and Orthopaedics, National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

В связи с тем, что журнал внесен в Перечень научных специализированных изданий, в которых могут публиковаться результаты диссертационных работ, обращаем ваше внимание на необходимость указывать на титульном листе статьи следующие сведения: 1) фамилию, инициалы; 2) название статьи; 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнена работа. Фамилия автора и учреждение, в котором он(она) работает, должны сопровождаться одним цифровым индексом.

Кроме того, на отдельном листе просим предоставить сведения о каждом из авторов: 1) фамилию, имя и отчество; 2) должность; 3) полный почтовый служебный адрес и e-mail; 4) номер служебного телефона и факса. Необходимо указать контактное лицо.

При подготовке статьи следует соблюдать публикуемые в журнале правила для авторов.