

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

УДК 616–092.12:611.018.3:611.728.3

Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ГИАЛИНОВОГО ХРЯЩА НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Е. В. Гладкова — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат биологических наук; **Н. А. Ромакина** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии, кандидат медицинских наук; **О. Е. Ананьева** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики; **С. В. Белова** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, доктор биологических наук; **И. В. Бабушкина** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат медицинских наук; **Е. А. Персова** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, младший научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии, кандидат медицинских наук; **Е. В. Карякина** — НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, главный научный сотрудник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, профессор, доктор медицинских наук.

PECULIARITIES OF REMODELING OF HYALIN CARTILAGE AT EARLY STAGES OF DEVELOPMENT OF DEGENERATIVE-DISTROPHIC PROCESSES OF KNEE JOINTS

E. V. Gladkova — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Candidate of Biological Sciences; **N. A. Romakina** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Innovation Projects in Traumatology and Orthopedics, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Sciences; **O. E. Ananyeva** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Radial Diagnosis; **S. V. Belova** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Senior Research Assistant, Doctor of Biological Sciences; **I. V. Babushkina** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Sciences; **E. A. Persova** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Innovation Projects in Traumatology and Orthopedics, Junior Research Assistant, Candidate of Medical Sciences; **E. V. Karyakina** — Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Fundamental, Clinical and Experimental Studies, Chief Research Assistant, Professor, Doctor of Medical Sciences.

Дата поступления — 29.12.2017 г.

Дата принятия в печать — 20.02.2018 г.

Гладкова Е. В., Ромакина Н. А., Ананьева О. Е., Белова С. В., Бабушкина И. В., Персова Е. А., Карякина Е. В. Особенности ремоделирования гиалинового хряща на ранних стадиях развития дегенеративно-дистрофических процессов коленных суставов. Саратовский научно-медицинский журнал 2018; 14 (1): 70–75.

Цель: разработка патогенетически обоснованных методов выявления нарушений метаболизма гиалинового хряща у лиц с начальными дегенеративно-дистрофическими изменениями коленных суставов. **Материал и методы.** Объект исследования: 50 женщин в возрасте 35–57 (49,1±2,4) лет, из которых 36 пациенток с ранними стадиями остеоартроза коленных суставов составили опытную группу, 14 женщин без клинических проявлений заболеваний опорно-двигательного аппарата — контрольную группу. Во всех группах обследуемых лиц проведено комплексное обследование, включавшее физикальную оценку, изучение ортопедического статуса, опрос с использованием шкалы KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score), рентгенографию и МРТ коленных суставов, а также ряд лабораторных тестов: определение методом твердофазного иммуноферментного анализа в сыворотке крови содержания показателей цитокинового профиля (ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6), маркеров метаболизма хрящевой (COMP) и костной (SerumCrossLaps и костного изофермента щелочной фосфатазы — ВАР) ткани. **Результаты.** У всех пациенток опытной группы рентгенологическая стадия остеоартроза определена как 0–1 по J. Lawrence и J. Kellgren, но в то же время дегенеративные изменения коленных суставов объективизированы на серии МР-томограмм в виде изменения МР-сигнала суставного хряща, наличия эрозий и кист, дегенерации менисков. В той же группе отмечено повышение содержания в сыворотке крови COMP, что характеризует активизацию деструкции гиалинового хряща. Выявлены также нарушения ремоделирования костной ткани в виде интенсификации костной резорбции (Serum CrossLaps), усиления костеобразования (ВАР) и активизации провоспалительного звена цитокиновой системы (ИЛ-1, ФНО-альфа). **Заключение.** Ведущими

патогенетическими звеньями ранних дегенеративных изменений коленных суставов являются гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-альфа), деструкция гиалинового хряща и нарушение ремоделирования костной ткани. Оценка биохимических предикторов деградации хрящевой и костной ткани, наряду с традиционными инструментальными методами исследования, имеет существенное научно-практическое значение в системе ранней диагностики начальных стадий остеоартроза.

Ключевые слова: ранние стадии гонартроза, патогенез, метаболизм гиалинового хряща, олигомерный матриксный белок хряща, цитокиновый профиль, метаболизм костной ткани.

Gladkova EV, Romakina NA, Ananyeva OE, Belova SV, Babushkina IV, Persova EA, Karyakina EV. Peculiarities of remodeling of hyalin cartilage at early stages of development of degenerative-dystrophic processes of knee joints. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2018; 14 (1): 70–75.

The aim is to develop methods for detection of hyaline cartilage metabolic imbalance in patients with initial degenerative dystrophic changes in the substantiated pathogenetically knee. *Material and Methods.* Subject of inquiry: 50 women aged from 35 up to 57 (49.1 ± 2.4), among them 36 patients with an early stage of knee osteoarthritis made up an experimental group, 14 women without any musculoskeletal disease clinical presentations made up a control group. We carried out a complex examination including physical assessment, study of orthopaedic status, interview with the use of KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) scale, roentgenography and MRI of the knee and also a number of laboratory tests: enzyme-linked immunosorbent assay determination of the content of cytokine profile indices (IL-1, TNF- α , IL-6), cartilage oligomeric matrix protein (COMP) and bone (Serum CrossLaps and bone isozyme of alkaline phosphatase (BAP)) tissue metabolism markers in blood serum in all the groups of patients. *Results.* In all the patients of the experimental group the roentgenologic stage of osteoarthritis was defined as 0–1 according to J. Lawrence and J. Kellgren, but at the same time knee degenerative changes were objectivized on the series of MR images in the form of MR signal changes of the articular cartilage, erosions and cysts, degenerative meniscus. We observed increased serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in the same group and that is characteristic of hyaline cartilage destruction activation. We also detect disorders in bone tissue remodeling in the form of bone resorption intensification (Serum CrossLaps), osteogenesis increase (BAP) and activation of proinflammatory cytokine system link (IL-1, TNF- α). *Conclusion.* The leading pathogenetic links of the early degenerative changes of the knee are hyperproduction of proinflammatory cytokines (IL-1, TNF- α), destruction of the hyaline cartilage and disorder in bone tissue remodeling. Assessment of biochemical predictors of cartilage and bone tissue degradation along with the instrumental methods of diagnosis is of great theoretical and practical importance in the system of early detection of incipient osteoarthritis.

Key words: incipient gonarthrosis, pathogenesis, hyaline cartilage metabolism, cartilage oligomeric matrix protein, cytokine profile, bone tissue metabolism.

Введение. Остеоартроз (ОА) коленного сустава представляет собой существенную медико-социальную проблему, что обусловлено широкой распространенностью заболевания, инвалидизацией работоспособных слоев населения, существенными экономическим ущербом, связанным как с прямыми, так и с косвенными затратами, направленными на лечение, реабилитацию и оплату нетрудоспособности данного контингента пациентов. По данным эпидемиологического исследования, встречаемость ОА коленных суставов среди женщин старше 45 лет существенно выше, чем среди мужчин, и составляет в среднем 22800 на 100000 населения. Согласно литературным источникам, к 2020 г. ОА будет страдать 71% населения в возрасте старше 65 лет [1]. Среди основных факторов риска развития ОА выделяются следующие: женский пол, возраст, повышенный индекс массы тела, тяжелая физическая работа, спортивные перегрузки, применение заместительной гормональной терапии, курение, пищевые привычки и пр. [2].

Несмотря на мультифакториальность заболевания, ведущая этиопатогенетическая роль в прогрессировании локальных деструктивных изменений, локализующихся в субхондральной кости и гиалиновом хряще, а также затрагивающих капсульно-связочный аппарат, принадлежит гиперпродукции провоспалительных цитокинов и простагландина E_2 , поддерживающих преобладание катаболических процессов в матриксе хрящевой ткани с формированием стойкого дефицита синтеза протеогликанов и нарушением их пространственной ориентации. В условиях выраженного оксидативного стресса и повышенной активности протеолитических ферментов, сопровождающих воспалительно-деструктивные изменения

в суставных тканях, страдает процесс формирования молекул гиалуроновой кислоты с необходимой пространственной ориентацией, что приводит к существенным нарушениям биомеханических свойств суставного хряща и является дополнительным неблагоприятным фактором, ведущим к прогрессированию деструктивных процессов [2].

Главные причины обращения к специалистам пациентов с заболеваниями коленного сустава: болевой синдром различной степени выраженности, возникающий преимущественно при длительных физических нагрузках, а впоследствии и в покое; снижение функциональных возможностей в виде ограничения амплитуды как активных, так и пассивных движений; нарушения опороспособности конечности.

Основным методом инструментальной диагностики остеоартроза является рентгенологический. Характерные признаки ОА: сужение суставной щели, остеосклероз суставных поверхностей, формирование остеофитов. При проведении диагностических мероприятий следует учитывать возможное наличие расхождений между рентгенологической картиной и клиническими проявлениями заболевания. Так, до 40% случаев ранних стадий ОА коленного сустава характеризуются асимптомным течением, а рентгенологически диагноз подтверждается лишь у 53% лиц, испытывающих боль в коленном суставе. Как правило, боль в суставе коррелирует у большинства обследуемых с наличием воспалительных изменений в виде реактивного синовита и/или периартрита, образованием остеофитов, а также выраженными дефектами гиалинового хряща, что характерно для более поздних стадий заболевания [3]. В ряде исследований отмечается, что наиболее высока частота встречаемости «манифестного» варианта ОА (80%) с ярко выраженной клинической симптоматикой и рентгенологической картиной в старшей возрастной группе, у лиц с повышенным индексом массы тела (ИМТ).

Ответственный автор — Gladkova Екатерина Вячеславовна
Тел. (сот.) +79093377357
E-mail: gladkova.katya@yandex.ru

В качестве дополнительного метода инструментальной диагностики ОА в клинической практике используется ультразвуковое исследование коленного сустава, позволяющее визуализировать характерные изменения мягкотканых структур в виде расширения верхнего заворота, наличия более или менее выраженного синовита, утолщения синовиальной оболочки, признаков дегенерации гиалинового хряща, проявляющихся его неоднородной структурой, наличия нечетких и неровных контуров, неоднородность менисков. Но более информативным методом объективизации анатомо-морфологического состояния коленных суставов, в том числе дегенеративных изменений хряща, является МРТ-исследование, чувствительность которого при выполнении в сагиттальной и фронтальной плоскостях приближается к 94%, а специфичность находится в диапазоне 98–99% [1].

Однако, несмотря на широкие диагностические возможности, разработка комплекса лабораторно-инструментальных методов объективизации состояния суставных структур, в том числе с использованием высокочувствительных и специфичных предикторов нарушения метаболизма гиалинового хряща и субхондральной кости, остается актуальным направлением диагностического поиска. Кроме того, уточнение основных патогенетических механизмов первичного ОА коленного сустава, особенно в группах повышенного риска его возникновения, может способствовать раннему выявлению группы лиц, нуждающихся в проведении патогенетически обоснованных лечебных мероприятий.

Цель: разработка патогенетически обоснованных методов выявления нарушений метаболизма гиалинового хряща у лиц с ранними дегенеративными изменениями коленных суставов.

Материал и методы. Обследованы 36 женщин в возрасте 35–57 (49,1±2,4) лет с ранними стадиями гонартроза (опытная группа). У всех пациенток опытной группы рентгенологическая стадия остеоартроза определена как 0–1 по J. Lawrence и J. Kellgren. Контрольную группу составили 14 женщин без клинических проявлений дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Проведены сбор анамнеза, физикальный осмотр, оценка ортопедического статуса. Интенсивность болевых ощущений объективизировали по 100-миллиметровой визуально-аналоговой шкале (ВАШ). При проведении оценки функционального состояния коленных суставов учитывали показатели Оксфордской шкалы для изучения ортопедического статуса коленного сустава KOSS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score), принимая во внимание симптомы и ограничения в функционировании коленного сустава в оценке самих пациенток. Результат оценивали исходя из 40 пунктов, отнесенных к пяти основным блокам опросника, характеризующим состояние коленного сустава, оцененное непосредственно испытуемыми. При проведении оценки состояния коленных суставов на основании показателей Оксфордской шкалы для изучения ортопедического статуса коленного сустава принимали во внимание симптомы и ограничения в функционировании коленного сустава в оценке самих пациенток. Результат оценивали исходя из 40 пунктов, отнесенных к пяти основным блокам опросника, характеризующим QO — общее качество жизни; S — симптоматику, связанную непосредственно с состоянием коленного сустава; P — боль; ADL — особенности активности в быту, повседневной жизни; SP — функциональную активность при занятиях

спортом, активном отдыхе. Данный опросник имеет расширенные показатели валидности для различных по активности групп пациентов за счет включения подшкал для оценки как повседневной активности, так и при занятиях спортом. Оценка полученных результатов производили в диапазоне от 0 до 100 баллов (что отражает градацию состояния коленных суставов от максимальной выраженности проблем до полного их отсутствия соответственно), присваивая каждому признаку 5-балльную оценку в диапазоне от 0 (отсутствие симптоматики) до 4 баллов (максимальные затруднения).

Инструментальное исследование состояния коленных суставов проведено с использованием магнитно-резонансного томографа Hitachi Echelon 1.5T, позволяющего визуализировать анатомо-морфологическое состояние коленных суставов по серии МР-томограмм, выполненных в трех проекциях, взвешенных по T1 и T2, в том числе с сатурацией жировой ткани.

У всех участников исследования осуществляли взятие крови из периферической вены локтевого сгиба для определения методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием многофункционального спектрофотометра EPOCH™ (BioTek, США) в сыворотке крови олигомерного матриксного белка хряща COMP ELISA. Кроме того, оценивали отдельные показатели цитокинового профиля сыворотки крови по содержанию ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6 («Вектор Бест», Россия). Направленность процессов метаболизма костной ткани оценивали также методом твердофазного ИФА с использованием наборов для определения костного изофермента щелочной фосфатазы (BAP) — BCM Diagnostics и Serum CrossLaps One Step (определение C-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена I типа в сыворотке) — 96 Nordic Bioscience.

Об изменениях в состоянии клеточного иммунитета судили на основании абсолютного и относительного состава субпопуляций лимфоцитов периферической крови, идентифицированных с помощью 6-цветных моноклональных антител к CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD45+, CD56+ методом проточной цитометрии на цитофлуориметре BD FACSCanto II (США).

Пациентки опытной и контрольной групп предварительно дали письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое проведено в соответствии с основными положениями Хельсинкской декларации и не противоречило требованиям Good Clinical Practice.

Полученные результаты статистически обработаны с использованием программы Medstat. На основании предварительного анализа мощности по O'Brien с применением Unif Pow и SAS Macro определен размер выборки. С использованием критерия согласия Колмогорова — Смирнова подтверждена нормальность распределения вариационных рядов. О достоверности различия между двумя выборками судили по t-критерию Стьюдента о равенстве средних, достоверными считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Оценка ортопедического статуса позволила выявить практически у всех пациенток опытной группы отдельные признаки нарушения функции коленных суставов в виде артикулярной крепитации, незначительного ограничения подвижности. У части пациенток выявлено умеренное ограничение (21,9±5,6%) амплитуды движений в коленном суставе,

Таблица 1

Результаты исследования состояния коленных суставов с применением опросника KOSS (M±m)

Показатель	Опытная группа (n=36)	Группа контроля (n=14)
Симптомы	88,10±10,22	98,40±1,25
Боль	92,50±5,19	97,13±2,72
Функционирование в повседневной жизни	90,05±3,97	97,42±2,41
Функционирование при занятиях спортом и активном отдыхе	77,20±6,95	97,16±2,44* p=0,009366
Общее качество жизни	85,85±3,46	99,40±0,60* p=0,000347

Примечание: * p — достоверность различий между группами.

Таблица 2

Показатели цитокинового профиля сыворотки крови у пациенток с ранними дегенеративными изменениями коленных суставов (M±m)

Показатель	Опытная группа (n=36)	Группа контроля (n=14)
ИЛ-1β, пг/мл	9,10±1,34	4,85±1,33 p=0,027*
ФНО-α, пг/мл	7,29±1,21	3,40±1,12 p=0,023*
ИЛ-6, пг/мл	2,87±0,19	5,19±1,16

Примечание: * p — достоверность различий между группами.

не сопровождавшееся нарушениями опорной функции конечности. Оценка по ВАШ демонстрировала диапазон оценок до 0 до 30 мм, что соответствовало отсутствию или слабой степени боли. Жалоб на выраженный болевой синдром, а также на наличие значимого дискомфорта, приведшего к изменению образа жизни, при опросе пациентки не предъявляли.

Подводя итоги анкетирования пациенток с использованием Оксфордского опросника (KOSS), следует отметить отдельные признаки функциональных нарушений со стороны коленных суставов, которые в большей степени отражали затруднения при занятиях спортом и активном отдыхе и оказывали, по оценке испытуемых, определенное негативное влияние на общее качество жизни (табл. 1).

Несмотря на отсутствие жалоб со стороны пациенток опытной группы на интенсивный болевой синдром или функциональные нарушения, при физикальном осмотре и проведении многоступенчатого тестирования выявлен ряд симптомов, косвенно указывающих на признаки ранних дегенеративных изменений структур коленных суставов.

С целью объективизации морфофункционального состояния коленных суставов выполнено МРТ-исследование в трех проекциях, взвешенных по T1 и T2, в том числе с сатурацией жировой ткани, по результатам которого у большинства женщин опытной группы выявлено наличие начальных дегенеративных изменений гиалинового хряща в виде мелких участков измененного MP-сигнала преимущественно в медиальных отделах сустава. Кроме того, у ряда пациенток отмечали отдельные признаки повреждения тела и заднего рога внутреннего мениска IIIa-IIIb степени (по Stoller). У 4 лиц опытной группы MP-картина свидетельствовала о наличии отдельных признаков лигаментита внутренних боковых связок.

Учитывая ведущую роль дисбаланса цитокинов в формировании неблагоприятного метаболического окружения, способствующего нарушению ремоделирования гиалинового хряща и субхондральной кости,

определили концентрации ключевых интерлейкинов в сыворотке крови (табл. 2). По результатам проведенных исследований выявлены явные признаки гиперпродукции цитокинов провоспалительного звена (ИЛ-1β и ФНО-α) у лиц опытной группы по сравнению со значениями, зарегистрированными у женщин группы контроля. Разница в содержании ИЛ-6 между двумя группами не была статистически достоверной (см. табл. 2).

Определенный интерес в плане изучения особенностей состояния иммунной системы на ранних стадиях развития ОА коленного сустава представляет количественный состав иммунокомпетентных клеток периферической крови, в том числе субпопуляционного состава лимфоцитов. Результаты данного исследования представлены в табл. 3.

Существенных различий в количественном составе лимфоцитов периферической крови, касающихся абсолютного и относительного содержания В-лимфоцитов, NK-клеток, Т-лимфоцитов, между контрольной группой и группой пациенток с начальными дегенеративными изменениями коленных суставов нами отмечено не было.

Учитывая наличие признаков дегенеративных изменений гиалинового хряща коленных суставов, выявленных при выполнении МРТ-исследования, изучена концентрация в сыворотке крови маркеров ремоделирования хрящевой и костной ткани.

При проведении углубленного биохимического исследования, направленного на выявление фрагментов олигомерного матриксного белка хряща, отмечали существенное повышение содержания данного кальцийсвязывающего белкового пентамера. В то же время у пациенток опытной группы выявлены признаки нарушения ремоделирования костной ткани в виде интенсификации как костной резорбции, так и костеобразования (табл. 4).

Обсуждение. Раннее выявление дегенеративных изменений коленных суставов лежит в основе своевременного применения нехирургических способов сниже-

Таблица 3

Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у пациенток с начальными дегенеративными изменениями коленных суставов (M±m)

Показатель	Опытная группа (n=36)	Группа контроля (n=14)
Lymph Events	3485,57±312,36	3261,22±370,94
Bead Events	1455,37±178,19	1381,00±225,79
CD3+ (AbsCnt)	1682,37±271,27	1588±243,67
CD3+ (percent)	78,82±11,91	68,82±12,73
CD3+CD8+ (percent)	25,406±8,89	28,75±6,67
CD3+CD8+ (AbsCnt)	624,958±140,19	662,71±105,55
CD3+CD4+ (percent)	39,66±7,88	40,94±8,06
CD3+CD4+ (AbsCnt)	999,86±163,71	967,69±128,27
CD16+CD56+ (percent)	19,18±7,14	22,31±8,42
CD16+CD56+ (AbsCnt)	404,50±74,10	217,44±65,19
CD19+ (percent)	11,39±3,80	11,53±2,76
CD19+ (AbsCnt)	270,11±59,20	253,63±69,01
CD45+ (AbsCnt)	2458,66±300,87	2281,53±128,98

Таблица 4

Содержание маркеров метаболизма хрящевой и костной ткани у пациенток с начальными дегенеративными изменениями коленных суставов (M±m)

Показатель	Опытная группа (n=36)	Группа контроля (n=14)
COMP, нг/мл	946,34±52,28	560,34±36,92* p=0,000001
Костный изофермент щелочной фосфатазы (BAP), ед/л	30,66±0,87	25,29±1,22* p=0,000802
SerumCrossLaps, нг/мл	0,417±0,012	0,282±0,010* p=0,000001

Примечание: * p — достоверность различий между группами.

ния выраженности клинической симптоматики, устранения выраженности метаболических нарушений и отсрочки оперативного вмешательства [4]. Разработка патогенетически обоснованной коррекции, доказавшей свою эффективность в виде существенного улучшения функционального состояния, является актуальным направлением современных исследований.

Своевременная объективизация дегенеративных изменений соединительнотканых компонентов коленных суставов в дебюте ОА коленных суставов сопряжена со значительными трудностями, что обусловлено скудной клинической симптоматикой и неоднозначными результатами инструментальных методов обследования данной категории пациентов. Согласно данным литературы, появление рентгенологически подтвержденных признаков в виде существенного сужения суставной щели достаточно субъективно и сопровождается значимые потери (до 15%) от общего объема тибиаляного хряща, что заметно ограничивает диагностическую ценность данного метода визуализации состояния суставных структур.

В диагностической практике в настоящее время происходит активная разработка комплексных подходов к раннему выявлению дегенеративно-дистрофических изменений коленных суставов, основанных как на высокочувствительных инструментальных методах объективизации состояния соединительнотканых компонентов суставов, так и на определении содержания в биологических средах организма био-

маркеров деструкции гиалинового хряща и показателей ремоделирования костной ткани [5].

Значительная роль в поддержании биомеханических свойств гиалинового хряща в целом принадлежит олигомерному матричному белку хряща, обеспечивающему целостность и необходимое пространственное расположение коллагеновой сети. Согласно данным многочисленных исследований, именно уровень данного матричного белка, определяемого в сыворотке крови и синовиальной жидкости пациентов, коррелирует с активностью процессов деструкции хряща суставов и может служить ранним предиктором его разрушения, во многом опережая рентгенологически выявляемые изменения. Высокая информационная ценность определения концентрации данного белка связана с высоким уровнем его специфичности и чувствительности метода твердофазного иммуноферментного определения содержания данного пентамера в биологических субстратах. Доказано наличие выраженной корреляционной взаимосвязи между повышением концентрации COMP и степенью поражения хрящевой ткани при ОА крупных суставов. Несомненным в настоящее время остается тот факт, что метаболизм данного биомаркера в большей степени ассоциирован с состоянием гиалинового хряща, что позволяет использовать изучение его содержания в биологических жидкостях с целью объективизации состояния суставных структур при ОА коленного сустава [6].

Согласно полученным нами в ходе проведения исследования данным, существенное повышение СОМР в сыворотке крови пациенток опытной группы сопровождало уже ранние признаки дегенеративных изменений гиалинового хряща, что подтверждено данными МРТ-исследования и позволяет рассматривать основной пентамер матрикса гиалинового хряща в качестве основного предиктора деструкции хрящевой ткани. Кроме того, при проведении исследования обнаружены изменения процессов ремоделирования костной ткани, которые характеризовались как активизацией костной резорбции, так и интенсификацией костеобразования, носящего, на наш взгляд, на данном этапе компенсаторный характер.

Результатом процессов деструкции при заболеваниях крупных суставов становится активное поступление в синовиальную среду и системный кровоток объектов с повышенными антигенными свойствами (коллаген, фрагменты хондроцитов, протеогликаны), а также выработка антител, запускающих каскад воспалительно-деструктивных реакций, сопровождающихся активацией иммунных реакций. Известно, что ОА как коленных, так и тазобедренных суставов характеризуется признаками активизации клеточного иммунитета и изменениями цитокинового состава сыворотки крови [7, 8]. Происходят изменения количественного и качественного состава лимфоцитов периферической крови, в первую очередь за счет численности естественных киллеров / Т-лимфоцитов (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), а также CD25-позитивных лимфоцитов, что, возможно, связано с системным ответом в виде активации данного клеточного пула в условиях выработки собственных антигенов к соединительной ткани и антигенов к эндогенным пептидам [9, 10].

Согласно собственным исследованиям, ранние стадии дегенеративно-дистрофических изменений коленных суставов не сопровождались существенными изменениями как абсолютного, так и относительного числа субпопуляций лимфоцитов периферической крови. В то же время полученные данные свидетельствовали о признаках гиперпродукции цитокинов провоспалительного звена, играющих ведущую роль в инициации и прогрессировании процессов дегенерации хрящевой ткани, развивающихся на фоне иммуновоспалительных сдвигов даже на ранних стадиях развития ОА. Учитывая роль провоспалительных цитокинов в обеспечении межклеточных взаимодействий, можно предположить их иницирующее влияние на деструктивно-воспалительные изменения в гиалиновом хряще и субхондральной кости.

Заключение. Ведущими патогенетическими звеньями ранних дегенеративных изменений коленных суставов являются: гиперпродукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α), деструкция гиалинового хряща и нарушение ремоделирования костной ткани.

Оценка биохимических предикторов дегенерации хрящевой и костной ткани, наряду с традиционными инструментальными методами исследования, имеет существенное научно-практическое значение в системе ранней диагностики начальных стадий остеоартроза.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках государственного задания НИИТОН ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка комплексной методики раннего выяв-

ления нарушений ремоделирования суставного хряща у лиц с повышенным риском развития остеоартроза крупных суставов». Регистрационный номер АААА-А18-118020290176-9.

Авторский вклад: концепция и дизайн исследования — Е.В. Гладкова; получение данных — О.Е. Ананьева, С.В. Белова, Е.А. Персова; интерпретация результатов — И.В. Бабушкина, Е.В. Карякина; написание статьи — Е.В. Гладкова, Н.А. Ромакина; утверждение рукописи для публикации — Е.В. Гладкова.

References (Литература)

1. Kashevarova NG, Alekseeva LI. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Rheumatology Science and Practice* 2014; 52 (5): 553–561. Russian (Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология* 2014; 52 (5): 553–561).
2. Norkin IA, Adamovich GA, Reshetnikov AN, et al. *Diagnostic Roentgenology of Bone and Joint Diseases*. Saratov, 2016; 134 p. Russian (Норкин И.А., Адамович Г.А., Решетников А.Н. и др. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. Саратова, 2016; 134 с.).
3. Henrotin Y. Osteoarthritis year 2011 in review: biochemical markers of osteoarthritis: an overview of research and initiatives OARS, Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthr Cartilage* 2012 Mar; 20 (3): 215–7. DOI: 10.1016/j.joca.2012.01.008. Epub 2012 Jan 13.
4. Zaytseva EM, Alekseeva LI. Pain reasons during osteoarthritis and disease progression factors (literature review). *Rheumatology Science and Practice* 2011; (1): 50–57. Russian (Зайцева Е.М., Алексеева Л.И. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы). *Научно-практическая ревматология* 2011; (1): 50–57).
5. Kabalyk MA. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. *Pacific Medical Journal* 2017; (1): 36–41. Russian (Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2017; (1): 36–41).
6. Gladkova EV, Karyakina EV, Tsareva EE, et al. The peculiarities of bone and cartilage tissue remodeling in patients after hip joint replacement. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2017; 13 (3): 723–727. Russian (Гладкова Е.В., Карякина Е.В., Царева Е.Е. и др. Особенности ремоделирования костной и хрящевой ткани у пациентов после эндопротезирования крупных суставов. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2017; 13 (3): 723–727).
7. Shevela EYa, Nitsa NA, Starostina NM, et al. Preliminary clinical results with lipoaspirate stromal vascular cell fraction in treatment of patients with knee osteoarthritis. *Medical Immunology* 2017; 19 (6): 779–788. Russian (Шевела Е.Я., Ница Н.А., Старостина Н.М. и др. Первые клинические результаты применения клеток стромально-васкулярной фракции липоаспирата у пациентов с гонартрозом. *Медицинская иммунология* 2017; 19 (6): 779–788).
8. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, et al. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7 (1): 33–42.
9. Gladkova EV, Karyakina EV, Mamonova IA, et al. Bone tissue immune reactivity in patients with osteoarthritis. *Medical Immunology* 2015; 17 (S): 329. Russian (Гладкова Е.В., Карякина Е.В., Мамонова И.А. и др. Иммунная реактивность костной ткани у пациентов с остеоартрозом. *Медицинская иммунология* 2015; 17 (S): 329).
10. Karyakina EV, Norkin IA, Gladkova EV, et al. Structural and functional characteristics of bone tissue and blood cytokines in health and disease of the joints. *Russian journal of physiology* 2014; 100 (2): 238–247. Russian (Карякина Е.В., Норкин И.А., Гладкова Е.В. и др. Структурно-функциональные особенности костной ткани и цитокины крови в норме и при патологии суставов. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова* 2014; 100 (2): 238–247).