

© ГЛАДКОВА Е.В., 2020

Гладкова Е.В.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ В ДИАГНОСТИКЕ РАННИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ОСТЕОАРТРОЗА

НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава РФ, 410002, Саратов, Россия

Проведено комплексное лабораторное и клинично-инструментальное обследование, включающее определение олигомерного матричного белка хряща СОМР в сыворотке крови, суточной экскреции С-концевых телопептидов коллагена II типа Urine CartiLaps (CTX II) и выполнение T2 релаксометрии у 29 пациентов обоего пола основной группы с ранними (0-I) рентгенологическими стадиями остеоартроза, 30 человек группы сравнения без рентгенологических признаков остеоартроза в возрасте 44,7±5,9 лет и 25 здоровых лиц 26,3±2,6 лет группы контроля. Выявлено повышение ($p<0,05$) содержания СОМР и Urine CartiLaps, повышение сигнала T2 релаксации при ранних проявлениях остеоартроза. Доказано наличие ($p<0,01$) связи ($R=0,8$) между концентрацией СОМР и Urine CTX II, а также ($p<0,05$) результатами T2 релаксометрии ($R=0,8$). Доказано, что анизотропия коллагена и образование участков хондромалиции по данным T2 релаксометрии у пациентов с ранними проявлениями остеоартроза связаны с накоплением уровня СОМР в сыворотке крови, а также повышением уровня суточной экскреции телопептидов коллагена II типа с мочой. Комплекс лабораторных и лучевых методов оценки суставного гиалинового хряща можно использовать для выявления ранних стадий остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз; ранние проявления; гиалиновый хрящ; олигомерный матричный белок хряща; коллаген II типа; T2 релаксометрия.

Для цитирования: Гладкова Е.В. Биохимические предикторы нарушений метаболизма хрящевой ткани в диагностике ранних проявлений остеоартроза. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 155-162. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-155-162>

Gladkova E.V.

BIOCHEMICAL PREDICTORS OF CARTILAGINOUS TISSUE METABOLIC DISORDERS FOR EARLY OSTEOARTHRISIS EVIDENCE DIAGNOSTICS

Head of the Fundamental, Clinical and Experimental Research Department; Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University n.a. V.I.Razumovsky of the Ministry of Public Health of the Russian Federation, 410002, Saratov, Russia

The complete laboratory and clinical instrumental examination was conducted, it included serum COMP test, circadian excretion of type II collagen C-terminal telopeptides Urine CartiLaps (CTX II) and T2 relaxometry in 29 patients of both sexes of the main group with early (0-I) X-ray osteoarthritis stages, 30 subjects of comparison group with no X-ray osteoarthritis evidences aged 44.7±5.9 years and 25 healthy subjects aged 26.3±2.6 years of the control group. The increase ($p<0,05$) of COMP and Urine CartiLaps levels as well as the increase of T2 relaxation signal was found at early osteoarthritis evidences. It was proven that there was ($p<0.01$) a connection ($R=0.8$) between COMP and Urine CTX II levels as well as ($p<0.05$) results of T2 relaxometry ($R=0.8$). It was proven that collagen anisotropy and formation of chondromalacia areas as T2 relaxometry showed in patients with early OA evidences were connected with accumulation of serum COMP and increase of type II collagen circadian renal excretion. The combination of laboratory and radiological methods of articular hyaline cartilage assessment may be used for finding early osteoarthritis stages.

Key words: osteoarthritis; early evidences; hyaline cartilage; cartilage oligometric matrix protein; type II collagen; T2 relaxometry.

For citation: Gladkova E.V. Biochemical predictors of cartilaginous tissue metabolic disorders for early osteoarthritis evidence diagnostics. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (3): 155-162 (in Russ.) DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-3-155-162>

For correspondence: Gladkova E.V., Cand. Biol. Sci, Head of the Fundamental, Clinical and Experimental Research Department; e-mail dladckowa.katya@yandex.ru

Information about author:

Gladkova E.V. <http://orcid.org/0000-0002-6207-2275>

Acknowledgments. The author thanks her colleges at Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery (Saratov) for their help with the experiments.

Conflict of interests. The author has no conflict of interests to declare.

Funding. The research is performed within the State Assignment N154018-05 for applied scientific research Designing complex technique for early detection of articular cartilage remodeling disorders in patients with higher risk of osteoarthritis in major joints (Registration No. AAAA-A18-118020290176-9).

Received 21.01.2020
Accepted 05.02.2020

Для корреспонденции: Гладкова Екатерина Вячеславовна, канд. биол. наук, нач. отдела фундаментальных и клинично-экспериментальных исследований; e-mail gladckowa.katya@yandex.ru

Введение. Остеоартроз (ОА), являющийся полиэтиологическим заболеванием опорно-двигательного аппарата (ОДА), характеризуется глубокими метаболическими и структурными нарушениями, затрагивающими как хрящевую, так и костную ткани, что в совокупности формирует неспецифический симптомокомплекс, обусловленный наличием выраженного болевого синдрома, синовита, воспалительной активности, изменениями биомеханических соотношений в суставных структурах, ведущими к ограничению функции пораженных конечностей и стойкой утрате трудоспособности пациентами [1]. В основе прогрессирования дегенеративно-дистрофических изменений хрящевой ткани при ОА лежит нарушение баланса конкурентных по направленности процессов: с одной стороны – компенсаторной активизации биосинтетической функции, характеризующейся клеточной активностью, направленной на восстановление утраченного внеклеточного матрикса, с другой – повышения хондроцитами экспрессии протеолитических энзимов, непосредственно участвующих в деструкции внеклеточного матрикса хряща [2, 3]. Поздние проявления заболевания характеризуются угнетением, вплоть до полной блокировки, синтеза структурных биополимеров хрящевое матрикса. Несмотря на разнонаправленный характер основных паттернов патогенетических процессов при различных формах ОА, направленных на поддержание дегенеративных изменений скелетных тканей, к основным проявлениям относят: пролиферацию и фенотипические изменения хондроцитов с выраженными нарушениями их синтетической активности, апоптоз клеточных элементов, приводящие к анатомо-морфологическим изменениям суставных тканей [4]. Возникновение боли, синовита, функциональной недостаточности суставов, т.н. «манифестные» стадии ОА как правило, обусловлены уже необратимыми процессами, характеризующимися нарушениями структурной целостности суставного гиалинового хряща, что существенно снижает эффективность хондропротекторной и противовоспалительной терапии, ухудшая общий прогноз заболевания.

Для выявления и определения степени воспалительно-деструктивных изменений суставных структур разработаны и широко внедрены диагностические протоколы, основанные на комплексе мероприятий, объединяющих в себе общеклиническое обследование со сбором анамнеза, опросом, оценкой ортопедического статуса, проведение инструментальных лучевых методов обследования (рентгенографии, УЗИ, МРТ – картирования, денситометрии), лабораторной оценки системных проявлений активности воспалительного процесса, состояния минерального обмена, а также содержания в сыворотке крови других метаболитов, характеризующих состояние внутренних органов и особенности основных обменных процессов. Однако, использование в клинической практике рутинных лабораторных тестов, имеющих низкую чувствительность, существенно ограничивает возможности объективизации состояния метаболизма суставных структур, не позволяет в полной мере реализовывать контроль за эффективностью проводи-

мых лечебных мероприятий [5, 6]. Учитывая гетерогенный характер заболевания, разработка новых диагностических подходов основывается на следующих основных направлениях: определение метаболитов, отражающих дегенеративно-дистрофические изменения скелетных соединительных тканей, а также изучение маркеров воспаления [7].

Перспективным направлением исследований, активно развивающимся в последние годы является поиск специфических диагностических показателей, позволяющих объективизировать состояние суставного гиалинового хряща, подлежащего постепенному истончению и деструкции при ОА. Основные свойства хрящевой ткани, такие как эластичность и прочность обеспечиваются адекватным составом биополимеров и их упорядоченностью в структуре экстрацеллюлярного матрикса. Однако, известно, что по мере старения организма происходит существенное снижение синтеза хондроцитами неколлагеновых белков и ПГ, что является одним из ведущих факторов деструкции суставного гиалинового хряща, что создает существенные сложности в понимании нормы и патологии, и оставляет нерешенным вопрос о том, можно ли считать данные процессы проявлениями физиологических инволютивных изменений опорно-двигательного аппарата. В этой связи научный поиск ориентирован на выявление и определение уровней содержания в биологических средах биополимеров, входящих в состав внеклеточного матрикса хрящевой ткани, которые могли бы стать высокочувствительными маркерами ее патологических изменений при ОА и соотнесение их с возрастными нормативами. Особое внимание исследователей в настоящее время обращено на продукты метаболизма коллагена II типа. Изучение особенностей синтетической активности коллагена II типа, составляющего до 95% всего объема коллагеновых белков суставного гиалинового хряща проводилось на основании определения интенсивности накопления проколлагена с карбоксильными – С (Р1СР или СР1) и аминокислотными N-терминальными группами (Р1АНР или Р11НР) как в синовиальной жидкости, так в плазме и сыворотке крови [8]. Однако, более чувствительными маркерами деструкции суставных структур были признаны белки, накапливающиеся в биологических жидкостях организма вследствие дегградации данного доминирующего структурного биополимера хрящевой ткани. Известно, что у пациентов с ОА, как правило, отмечается возрастание концентрации в моче С – терминальных телопептидов (СТХ-II), что соответствует выраженности синовита и сопровождается снижением минерализации костной ткани. В то же время, согласно результатам проведенных гистологических исследований, (СТХ-II) может быть выявлен не только в суставной хрящевой ткани, но и в кальцифицированных участках субхондральной кости, что не позволяет однозначно трактовать его происхождение [9]. В то же время, имеется ряд работ, посвященный оценке эффективности различных терапевтических подходов при ОА, в которых в качестве основного показателя эффективности проводимого лечения используется данный лабораторный маркер [10, 11, 12].

С целью оценки состояния коллагена II типа рассматривалась также возможность оценки методом иммуноферментного анализа (ИФА) содержания таких продуктов деградации как (Coll 2-1 и Coll 2-1NO₂), однако, данные методы оказались практически не востребованными на сегодняшний день и не получили распространения в российской клинической практике [13].

Среди неколлагеновых белков хрящевого экстрацеллюлярного матрикса, играющего ведущую роль в осуществлении пространственной стабилизации трехмерной организации молекул коллагена II типа, выполняющих также кальций-связывающую функцию, определенным интерес вызывает олигомерный матриксный белок хряща (COMP). Являясь пентамером семейства тромбоспондинов, он является важнейшим структурным компонентом менисков, синовиальной оболочки, связочного аппарата. Диагностическая ценность данного маркера обусловлена не только участием в обеспечении структурной организации хрящевой ткани, но и значительной продолжительностью жизни в биологических жидкостях, что позволяет судить о направленности метаболических процессов. Согласно результатам многочисленных исследований, повышение его уровня в сыворотке крови коррелирует со степенью поражения суставных структур как при ревматоидном артрите, так и при ОА. Имеются лишь единичные сообщения о возможности использования COMP в качестве предиктора развития ОА [14], в том числе – в комплексе с медиаторами воспаления [15].

Однако, единого мнения относительно предикторов развития ОА в настоящее время не выработано, что послужило основанием для проведения данной работы.

Цель работы – изучить возможности использования маркеров метаболизма хрящевой ткани в качестве предикторов ранних проявлений ОА.

Материал и методы. Для решения поставленных задач осуществили комплексное клинично-инструментальное и лабораторное обследование 29 пациентов обоего пола (основная группа) с ранними (0-1) рентгенологическими стадиями ОА согласно классификации Kellgren и Lawrence [16] и функциональным состоянием коленных суставов, соответствующим 90-96 баллам согласно опросника KOSS (Knee injuri and Osteoarthritis Outcome Score); 30 человек группы сравнения без рентгенологических признаков ОА и состоянием коленных суставов, соответствующим 97 – 99 баллам (KOSS). Средний возраст пациентов основной группы и группы сравнения составил 44,7±5,9 лет. Критериями включения в исследование явилось добровольное согласие участников. В качестве группы контроля использовали результаты, полученные у 25 здоровых лиц в возрастной группе 26,3±2,6 лет. Критериями исключения из исследования явились наличие онкологической патологии, состояний после хирургических вмешательств и других заболеваний, способных оказать влияние на изучаемые показатели.

Во всех группах проводили стандартное лабораторное обследование, включающее определение СОЭ, клеточного состава крови на анализаторе МЕ-

К8222К (Nihon Kohden, Япония), биохимического изучения содержания С-реактивного протеина (СРБ), общего кальция, фосфора неорганического, активности щелочной фосфатазы с использованием наборов реактивов «Cormay» (Польша) и «ДиаС» (Россия/Германия) на анализаторе «Sapphire-400» (Япония). Кроме того, на анализаторе электролитов и газового состава крови «RapidLab-348» (США) проводили измерение ионизированного кальция в сыворотке крови.

Для оценки состояния метаболизма хрящевой ткани методом твердофазного ИФА изучали содержание основного олигомерного белка хряща (COMP) в сыворотке крови, полученной из срединной локтевой вены и подвергшейся, согласно протоколу выполнения исследования предварительному разведению х 50 Dilution Buffer, используя коммерческие наборы COMP (Elisa), определяя оптическую плотность реакционной смеси при длинах волн 620 нм и 540 нм на фотометре «Anthos 2020» (Австрия). Взятие крови для исследования проводили в утреннее время (8.00-10.00) натощак. Для получения сыворотки крови использовали пробирки вакуумные с сухим мелкодисперсным активатором образования сгустка (SiO₂). Образцы сыворотки для проведения иммуноферментного анализа хранили при t = -20° С. С целью получения плазмы крови для проведения общеклинического исследования применяли вакуумные пробирки с антикоагулянтом ЭДТА К3.

Об особенностях воспалительно-деструктивных изменений в соединительнотканых структурах опорно-двигательного аппарата (ОДА) судили на основании изучения суточного уровня экскреции С-концевых телопептидов коллагена II типа Urine CartiLaps эпителин (СТХ II), в моче при помощи наборов производства EIA, определяемых также методом ИФА.

Полученные результаты измерений уровней содержания в биологических средах биохимических маркеров, отражающих состояние метаболизма хрящевой ткани были сопоставлены с результатами инструментальных методов визуализации анатомо-морфологических изменений тканей коленных суставов, осуществляемых на основании проведения МРТ – исследований на высокопольном 1,5 Т томографе Hitachi Eshelon (Япония). В качестве дополнительного инструмента оценки суставного гелинивого хряща использовали Т2 релаксометрию, позволяющую реконструировать цветное морфометрическое изображение. Картирование RelaxMap проводилось на основании изменения сигнала Т2-релаксации, результаты измерения которого оценивались в зависимости от степени гидратации в участках хондромалиции. С целью объективизации полученных данных на полученном изображении были осуществлены количественные измерения хрящевой ткани в наиболее нагружаемых участках (области медиального и латерального мыщелков, а также пателлофemorального сочленения). В каждой из зон интереса (ROI) проводили измерения в 6 точках, выражая полученные результаты в условных единицах (у.е). Выполнение T1, T2 и Pdc-импульсных

последовательностей, выполненных с насыщенностью жировой ткани, позволяет объективизировать особенности распределения коллагена в суставной хрящевой ткани. Данный метод основан на изменении времени T2-релаксации, находящимся в прямой зависимости от степени гидрофильности тканей и анизотропии распределения коллагена [17].

С целью получения дополнительных характеристик состояния компонентов коленных суставов (мягких тканей, синовиальной оболочки, менисков, толщины и оценки поверхности суставного гиалинового хряща, наличие выпота в суставе) проводили УЗИ – исследование на аппарате «Siemens-2000», оснащенном линейным датчиком (9 МГц).

Статистическая обработка полученного материала проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0. Учитывая то, что большинство полученных данных не соответствовало закону нормального распределения, что подтверждено на основании определения критерия Шапиро-Уилка, в работе использовали непараметрические методы статистического анализа, в частности – U-критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного диапазона (25% и 75% процентилей). Направление и сила связи между изучаемыми параметрами оценивалась на основании вычисления коэффициента ранговой корреляции

Спирмена (R). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Следует отметить, что все пациенты, отобранные в основную группу, не отмечали какой-либо выраженной симптоматики, указывающей на наличие суставной патологии и были выявлены из группы потенциального риска возникновения ОА (высокий индекс массы тела (ИМТ), возраст, особенности трудовой деятельности, наличие вредных привычек и т.д.) при проведении комплексного обследования состояния суставных структур данной группы обследуемых на базе клинично-диагностического отделения НИИТОН СГМУ в 2017-2019 гг. Оценивая результаты анкетирования, полученные при оценке самими обследуемыми функциональных возможностей коленных суставов с применением опросника (KOSS), обращало на себя внимание наличие лишь незначительных затруднений и дискомфорта в области коленных суставов, возникающих при занятиях спортом и выполнении ряда действий, связанных с увеличением нагрузки на ОДА. Следует отметить, что сложность ранней диагностики ОА вызвана преимущественно поздней обращаемостью пациентов в специализированные медицинские учреждения, что обусловлено отсутствием значительного болевого синдрома, синовита и признаков функциональной недостаточности суставных структур, что не оказывает

Таблица 1

Результаты общеклинических исследований крови пациентов с ранними проявлениями остеоартроза (M±m)

Показатели	Основная группа (n=27)	Группа сравнения (n=28)	Группа контроля (n=25)
Нейтрофилы, %	73,9 (64,3; 81,0)	66,4 (56,4; 73,6)	56,8 (48,7; 69,9)
Лимфоциты, %	34,7 (28,5; 39,3)	36,10 (31,3; 40,1)	29,6 (27,3; 35,2)
Моноциты, %	1,72 (1,13; 2,19)	1,16 (0,98; 2,04)	1,05 (0,86; 1,19)
Эозинофилы, %	0,34 (0,11; 0,38)	0,49 (0,27; 0,88)	1,09 (0,81; 1,23)
Базофилы, %	0,68 (0,29; 0,96)	0,94 (0,44; 1,02)	0,53 (0,12; 0,61)
Эритроциты, 10^{12} /л	4,57 (4,39; 4,86)	4,71 (4,60; 5,01)	5,12 (4,65; 5,49)
Гемоглобин, г/л	123,0 (110,7; 135,8)	126,3 (113,6; 139,1)	135,2 (117,4; 144,9)
Тромбоциты, 10×9 /л	282,9 (191,3; 305,4)	279,9 (216,8; 322,4)	315,5 (265; 360,3)

Примечание. Здесь и в табл. 2,3 – (Me) медиана, (25%) нижний и (75%) верхний квартили.

Таблица 2

Биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с ранними проявлениями ОА

Показатели	Основная группа (n=28)	Группа сравнения (n=29)	Группа контроля (n=25)
Общий белок, ммоль/л	74,3 (65,2; 79,1)	70,2 (62,4; 73,2)	78,5 (66,9; 82,3)
Глюкоза, ммоль/л	4,1 (3,3; 5,2)	4,6 (3,9; 5,0)	3,5 (2,83; 7,11)
Мочевина, ммоль/л	6,2 (5,3; 7,1)	5,5 (4,0; 6,4)	4,8 (3,9; 5,4)
Креатинин, ммоль/л	54,9 (48,6; 69,2)	56,8 (52,1; 77,2)	60,3 (52,4; 71,2)
Билирубин общий, ммоль/л	14,6 (10,2; 19,1)	16,7 (15,8; 19,3)	13,0 (9,1; 18,2)
АЛТ, ед/л	17,3 (10,2; 22,4)	18,6 (16,0; 23,3)	19,4 (11,2; 28,1)
АСТ, ед/л	30,2 (17,9; 33,9)	24,8 (19,3; 29,5)	17,4 (10,3; 26,1)
ГГТ, ед/л	25,6 (17,3; 31,5)	20,8 (19,6; 27,2)	23,9 (19,0; 28,4)
Щелочная фосфатаза, ед/л	118,9 (96,3; 171,4)	165,1 (114,2; 205,4)	137,4 (92,2; 166,3)
КФК, ед/л	63,1 (40,9; 72,6)	78,8 (56,0; 99,4)	58,9 (22,4; 86,2)
СРБ, мг/л	4,2 (2,0; 4,8)	5,5 (3,2; 5,9)	3,8 (2,7; 4,0)
Кальций общий, ммоль/л	2,33 (2,09; 2,61)	2,40 (2,11; 2,51)	2,44 (2,12; 2,50)
Фосфор неорг., ммоль/л	0,88 (0,85; 1,17)	0,89 (0,84; 1,08)	0,97 (0,86; 1,00)
Ca ²⁺ , ммоль/л	1,28 (1,18; 1,30)	1,22 (1,16; 1,23)	1,19 (1,17; 1,26)

Таблица 3

Содержание маркеров метаболизма хрящевой ткани у пациентов с ранними проявлениями остеоартроза с преимущественным поражением коленных суставов

Группы	СОМР, пг/мл	Urine CartiLaps (CTX II), µг/сут
Группа контроля (n=25)	5,5 (3,5;8,0)	1,6805 (1,200; 2,050;)
Группа сравнения (n=26)	14,39 (8,03; 18,73) <i>p</i> <0,01*	3,241 (2,480; 4,476) <i>p</i> <0,05*
Основная группа (n=24)	21,68 (16,26; 29,72) <i>p</i> <0,001** <i>p</i> <0,05***	10,22 (6,413; 11,02) <i>p</i> <0,001** <i>p</i> <0,001***

Примечание. *p* — показатель значимости различий исследуемых показателей. * — между группой сравнения и группой контроля; ** — между основной группой и группой контроля; *** — между основной группой и группой сравнения.

Таблица 4

Оценка корреляционных взаимосвязей между показателями метаболизма хрящевой ткани и данными лучевых методов исследования при ранних проявлениях остеоартроза

Показатели метаболизма хрящевой ткани	T2 релаксометрия коленных суставов, у.е.	Толщина суставного гиалинового хряща по данным УЗИ-исследования коленных суставов, мм
СОМР, пг/мл	R=0,83*	R=-0,63*
Urine CartiLaps (CTX II), µг/сут	R=0,79*	R=-0,59*

Примечание. R— величина коэффициента ранговой корреляции Спирмена; * — уровень значимости (*p*<0,05);

влияния на качество жизни пациентов и не побуждает данную категорию лиц объективизировать состояние суставных структур.

Стандартное лабораторное обследование, применяющееся в рутинной практике травматолого-ортопедических стационаров, включающее общеклиническое исследование крови не позволило выявить каких-либо статистически значимых различий показателей между группами (табл. 1).

Проведение биохимического исследования основных метаболитов сыворотки крови, отражающих функции основных органов и направленность обменных процессов, включающее также определение ряда показателей минерального обмена не позволило выявить значимых различий между группами (табл. 2).

Таким образом, у пациентов с ранними проявлениями ОА основные биохимические метаболиты, определяемые в сыворотке крови, включая ряд показателей минерального обмена, не позволили с достаточной степенью достоверности доказать наличие существенных отличий от значений, полученных у лиц группы сравнения и лиц группы контроля, что является предпосылкой для пересмотра имеющихся протоколов обследования данной категории лиц.

При изучении биохимических маркеров у пациентов основной группы обнаруживали существенное повышение содержания СОМР в сыворотке крови по сравнению с лицами групп сравнения и контрольной группы (табл. 3), что косвенно подтвердило наличие у них дегенеративно-дистрофических процессов в суставном гиалиновом хряще.

При оценке полученных результатов отмечали существенную (*p*<0,01) разницу концентраций в сыворотке крови олигомерного матриксного белка хряща

между группой сравнения и контрольной группой, что могло указывать на возрастные особенности ремоделирования гиалинового хряща или стать основанием для предположения о наличии латентных признаков заболевания и не выявлялось при проведении других исследований.

Нами было выявлено существенное увеличение интенсивности суточной экскреции с мочой телопептидов коллагена II типа как у пациентов основной группы, так и у лиц группы сравнения в отличие от результатов, полученных у пациентов контрольной группы. При этом, следует отметить, что в условиях ранних стадий ОА потери данного метаболита с мочой достигали более существенных значений (*p*<0,001), чем у лиц группы сравнения.

При оценке результатов исследования, обращал на себя внимание тот факт, что у трех пациентов основной группы, наличие рентгенологических признаков, соответствующих 0-I ст. ОА не сопровождалось повышением содержания СОМР и Urine CTX II, что возможно было обусловлено низкой интенсивностью патологического процесса. В то же время, у двух пациентов группы сравнения без признаков суставной патологии по данным рентгенографии, МРТ и УЗИ — исследования показатели Urine CTX II оказались существенно (*p*<0,05) выше средних показателей в данной группе при сопоставлении со средне-групповыми значениями концентраций СОМР, что, возможно было ассоциировано с потерями коллагена II типа структурами ОДА за пределами коленных суставов.

Результаты T2 релаксометрии подтверждали повышение суммарной интенсивности сигнала (*p*<0,05) у пациентов основной группы на 13,4 % по сравнению с данными, имевшимися в контрольной группе.

Полученные сведения явились подтверждением потери хрящевой ткани коллагена и ПГ, результатом чего стало нарушение иммобилизации водных протонов. Следует отметить, что морфологические изменения у лиц основной группы носили более выраженный характер в проекции медиальных мыщелков бедренных костей. В группе сравнения в отличие от пациентов с ранними проявлениями ОА значения уровня сигнала были ниже, что соответствовало наличию относительно стабильных комплексов, состоящих из высокомолекулярных белков экстрацеллюлярного матрикса, однако данная тенденция не достигала уровня статистической значимости.

Наличие взаимосвязей между рядом биохимических параметров метаболизма хрящевой ткани и результатами морфометрии суставного гиалинового хряща, выполненных с использованием лучевых методов исследования, подтверждено при проведении корреляционного анализа (табл.4).

Согласно данным, приведенным в табл. 4, зависимость между СОМР и результатами Т2 релаксометрии в основной группе характеризовалась ($p < 0,05$) как положительная сильная ($R = 0,83$), между СОМР и толщиной суставного гиалинового хряща по данным УЗИ-исследования – как отрицательная связь средней силы ($R = -0,63$). Взаимосвязи той же направленности, но с меньшей степенью выраженности выявлены между уровнем суточной экскреции коллагена II типа с мочой (Urine CartiLaps (СТХ II)) и результатами морфометрии суставного гиалинового хряща по данным лучевых методов обследования: ($R = 0,79$) и ($R = -0,59$) соответственно. Следует отметить, что у большинства пациентов с ранними проявлениями ОА выявлена зависимость ($p < 0,05$) между суммарной толщиной суставного гиалинового хряща, измеренной при проведении УЗИ-исследования и результатами оценки зон ROI при осуществлении Т2 релаксометрии ($R = 0,7$). Кроме того, доказано наличие ($p < 0,01$) положительной сильной корреляционной связи ($R = 0,8$) между СОМР и Urine СТХ II у пациентов основной группы, а также менее выраженной связи ($p < 0,05$) между данными показателями ($R = 0,6$) в группе сравнения.

Результаты корреляционного анализа подтвердили с высокой степенью достоверности, что анизотропия коллагена и образование участков хондромалиции, подтвержденных на основании данных МРТ – исследования у пациентов с ранними проявлениями ОА связаны с накоплением уровня СОМР в сыворотке крови, а также повышением уровня суточной экскреции телопептидов коллагена II типа с мочой.

Обсуждение. Сбалансированность клеточных и метаболических процессов регуляции ремоделирования соединительнотканых структур, в том числе – суставного гиалинового хряща, обеспечивает функциональную состоятельность скелетных соединительных тканей в составе единой системы опорно-двигательного аппарата. Неспособность суставного гиалинового хряща в силу изменения его резистентности противостоять механической нагрузке способствует высвобождению в синовиальную среду и системный кровоток продуктов его деградации (протеогликанов (ПГ), коллагена), обладающих выражен-

ными антигенными свойствами, что приводит к прогрессированию ОА [18].

Низкий регенераторный потенциал хрящевой ткани при ОА обусловлен возникновением комплекса патологических мультифакторных изменений, характеризующихся существенным снижением синтетической активности хондроцитов вследствие их ультраструктурных фенотипических изменений. Результатом локальных дегенеративно-дистрофических изменений при ОА становится синтез неполноценных ПГ с низкой молекулярной массой и короткого коллагена, не обладающих способностью формировать стабильные структурные компоненты и выраженная деструкция экстрацеллюлярного матрикса, что способствует наступлению необратимых изменений суставного гиалинового хряща [19]. Согласно данным литературы, распространенность ОА коррелирует с возрастными характеристиками популяции, частота его в 30–39 лет составляет 42,1 на 1 000 человек, 40–49 лет – 191,9 на 1000 человек, 50–59 лет – 297,2 на 1 000 человек [20], что побудило нас включить в исследование в качестве группы контроля лиц более молодого, чем пациенты основной группы возраста с целью объективизации физиологических возраст-ассоциированных изменений в ОА.

О наличии дисбаланса катаболических и анаболических процессов в суставном гиалиновом хряще при ОА судят на основании активизации пространственной дезорганизации и поступления в биологические среды высокомолекулярных метаболитов, составляющих суставной гиалиновый хрящ. Полученные результаты позволили выявить существенное увеличение концентрации СОМР в сыворотке крови и нарастание уровня суточной экскреции Urine CartiLaps (СТХ II) уже на этапе ранних проявлений ОА.

Высокоспециализированный белок СОМР, являясь основным стабилизирующим компонентом хрящевой ткани и чувствительным маркером суставной деструкции, демонстрирует активизацию поступления макромолекул в кровь задолго до наступления анатомо-морфологических изменений в суставных тканях. Учитывая ведущую роль данного белка в пространственной организации коллагеновой сети в условиях физиологической нормы, можно предположить, что повышенные его значения в сыворотке крови может быть ассоциировано с дезорганизацией других структурных компонентов суставного хряща. В связи с вышеизложенным, определенный интерес исследователей вызывает изучение особенностей метаболизма фибриллярного коллагена II типа, образующего до 50% экстрацеллюлярного матрикса хрящевой ткани суставов [21].

Известно, что на изменения содержания большинства специфических белков, являющихся биомаркерами ОА существенное влияние оказывают циркадные ритмы [22], что послужило основанием для изучения нами суточной экскреции коллагена II типа и позволило нивелировать эффект от суточных колебаний потерь фрагментов коллагена. Выявленные нами параметры величин суточной экскреции фрагментов молекул коллагена II типа позволяют объективизировать интенсивность дезорганизации

соединительнотканых компонентов патологически измененных суставных структур, что подтверждается результатами высокочувствительных лучевых методов обследования. Так, согласно данным литературы ранние проявления ОА характеризуются повышением временем T2 релаксации до 38-39 мс. по сравнению с нормой – 33-34 мс. [23]. Полученные нами результаты, представленные в виде условных единиц (у.е.), являющиеся производными обобщенных данных при обработке цветowych изображений T2 релаксометрии подтверждали анизотропию распределения коллагена в экстрацеллюлярном матриксе коленных суставов в условиях ранних проявлений дегенеративно-дистрофических изменений.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о том, что ранние стадии ОА характеризуются дегенеративно-деструктивными изменениями экстрацеллюлярного матрикса суставного гиалинового хряща, что сопровождается потерей значимых структурных биополимеров и может быть определено до проявления первых клинических симптомов заболевания на основании повышения содержания в сыворотке крови СОМР, а также увеличения экскреции с мочой тепепептидов коллагена II типа CartiLaps Urine (СТХ II). Наличие участков хондромалиции и анизотропии коллагена в суставном гиалиновом хряще может быть визуализировано при помощи проведения МРТ исследования с использованием T2 релаксометрии.

Выявление пациентов с ранними стадиями ОА до появления клинической симптоматики и рентгенологических признаков заболевания возможно на основании проведения комплексного инструментально-лабораторного обследования, включающего в себя как лабораторные, так и инструментальные методы объективизации состояния суставных структур.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках реализации государственного задания на осуществление прикладных научных исследований и разработок Минздрава РФ №154018-05 «Разработка комплексной методики раннего выявления нарушений ремоделирования суставного хряща у лиц с повышенным риском развития остеоартроза крупных суставов» (регистрационный номер АААА-А18-118020290176-9).

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 5, 8, 12–16
см. REFERENCES)

2. Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты. *Российский медицинский журнал*. 2016; 24(7): 464-8.
3. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2016; 8(2):116-25.
4. Забелло Т.В., Миromanов А.М., Миromanова Н.А. Генетические аспекты развития остеоартроза. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1(9): 1970-6.
6. Филиппенко В.А., Леонтьева Ф.С., Морозенко Д.В., Корж В.И.. Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния

- больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2013; 2: 122-6.
7. Стогов М.В., Овчинников Е.Н. Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. (Аналитический обзор). *Гений ортопедии*. 2016; 1: 96-103.
9. Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017; 1: 37-41.
10. Поворознюк В.В., Дедух Н.В., Яковенчук Н.М. Витамин D та остеоартроз. *Боль, суставы, позвоночник*. 2018; 8(1): 7-16.
11. Чичасова Н.В. Современная терапия остеоартроза Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные. *Медицинский совет*. 2017; 17:138-45.
17. Мазуров В.И., Трофимова А.С. Применение методики цветowego картирования хрящевой ткани для оценки эффективности терапии остеоартрита. *Вестник Новгородского государственного университета*. 2016; 6(97): 44-8.
18. Казюлин А.Н. Воздействие современных хондропротекторов на различные звенья патогенеза остеоартроза. *Эффективная фармакотерапия*. 2015; 21: 26-33.
19. Мозговая Е.Э., Зборовская И.А. Остеоартроз-самое частое заболевание суставов. *Лекарственный вестник*. 2012; 6 (7): 34-9.
20. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Эффективность препарата ТерафлексАдванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов. *Здоровье Украины*. 2007; 21(1): 74-5.
21. Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). М.: «Известия»; 2010.
22. Стародубцева И. А. Проблемы диагностики и лечения больных остеоартрозом: обзор литературы. *Вестник новых медицинских технологий*. 2012; 19 (2): 391-2.
23. Морозов С.П., Терновой С.К., Насникова И.Ю., Королев А.В., Филистеев П.А., Ильин Д.О. Диагностические возможности и перспективы МРТ коленного сустава: результаты многоцентрового исследования. *Медицинская визуализация*. 2010; 1: 58-65.

REFERENCES

1. Franz A., Joseph L., Mayer C., Harmsen J.F., Schrupf H., Fröbel J. et al. The role of oxidative and nitrosative stress in the pathology of osteoarthritis: Novel candidate biomarkers for quantification of degenerative changes in the knee joint. *Orthop Rev (Pavia)*. 2018;10(2):7460. Published 2018 Jun 14. doi:10.4081/or.2018.7460]
2. Pilipovich A.A. Osteoarthritis: pathogenetic and therapeutic aspects. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 24(7): 464-8. (in Russian)
3. Mazurov V.I., Trofimova A.S., Trofimov E.A. Risk factors and some osteoarthritis pathogenesis aspects. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. II Mechnikova*. 2016; 8(2):116-125. (in Russian)
4. Zabello T.V., Miromanov A.M., Miromanova N.A. *Genetic aspects of osteoarthrosis development Fundamental'nye issledovaniya*. 2015; 1(9): 1970-6. (in Russian)
5. Silvestri E., Corazza A., Molfetta L., Garlaschi G. Metabolic bone changes in osteoarthritis: the role of imaging and pathogenetic interpretation. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2015; 29(3): 737-43.
6. Filippenko V.A., Leont'eva F.S., Morozenko D.V., Korzh V.I. Laboratory diagnostic markers at assessment of condition of osteoarthrosis patients requiring large joint replacements (literature review). *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 2013; 2: 122-6. (in Russian)
7. Stogov M.V., Ovchinnikov E.N. Laboratory tests for preclinical osteoarthrosis diagnosis. An analytical review. *Geniy ortopedii*.-2016; 1: 96-103. (in Russian)
8. Ourradi K., Sharif M. Opportunities and challenges for the discovery and validation of biomarkers for common arthritic diseases.

BIOCHEMISTRY

- Biomarkers in Medicine*. 2017. <https://doi.org/10.2217/bmm-2016-0374>
9. Kabalyk M.A. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*.2017; 1: 37-41. (in Russian)
 10. Povoroznyuk V.V., Dedukh N.V., Yakovenchuk N.M. Vitamin D and osteoarthritis. *Bol', sustavy, pozvonochnik*.2018; 8(1): 7-16.
 11. Chichasova N.V. Modern osteoarthritis therapy: Alflutop in clinical practice, experimental and clinical data. *Meditsinskiy sovet*. 2017; 17:138-45. (in Russian)
 12. Bai Z., Guo X.H., Tang C., Yue S.T., Shi L., Qiang B. Effects of artesunate on the expressions of insulin-like growth Factor-1, osteopontin and C-Telopeptides of type II collagen in a rat model of osteoarthritis. *Pharmacology*. 2018; 101(1-2): 1-8.
 13. Mobasheri A., Henrotin Y. Biomarkers of (osteo)arthritis. *Biomarkers*. 2015; (20:8): 513-518, DOI: 10.3109/1354750X.2016.1140930.
 14. Styrkarsdottir U., Sigurdsson A., Helgason H., Norddahl G. Whole-genome sequencing identifies rare genotypes in COMP and CHADL associated with high risk of hip osteoarthritis. *Nature genetics*. 2017; 49(5): 801.
 15. Gupta E.D., Ng W.R., Wong S.F., Bhurhanudeen A.K., Yeap S.S. Correlation of serum cartilage oligometric matrix protein (COMP) and interleukin-16 (IL-16) levels with disease severity in primary knee osteoarthritis: a pilot study in a Malaysian population. *PloS one*. 2017; 12 (9): e0184802. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184802>.
 16. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec; 16(4): 494-502.
 17. Mazurov V.I., Trofimova A.S. Using the color mapping of cartilage to assess the effectiveness of osteoarthritis treatment. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2016; 6(97): 44-8. (in Russian)
 18. Kazyulin A.N. Influence of modern cartilage protectors on various components of osteoarthritis pathogenesis. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2015; 21: 26-33. (in Russian)
 19. Mozgovaya E.E., Zborovskaya I.A. Osteoarthritis – the most common joint disease. *Lekarstvennyy vestnik*. 2012; 6 (7): 34-9. (in Russian)
 20. Povoroznyuk V.V., Dzerovich N.I. Theraflex® Advance efficiency for pain management at knee osteoarthritis. *Zdorov'e Ukrainy*. 2007; 21(1): 74-5.
 21. Omel'yanenko N.P., Slutskiy L.I. Connective tissue (histophysiology and biochemistry). Moscow: Izvestiya; 2010. (in Russian)
 22. Starodubtseva I.A. The problems of diagnosis and therapy of patients with osteoarthritis: review of the literature. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*.2012; 19 (2): 391-2. (in Russian)
 23. Morozov S.P., Ternovoy S.K., Nasnikova I.Yu., Korolev A.V., Filisteev P.A., Il'in D.O. Diagnostic capabilities and perspectives of knee MRI: results of the multicenter trial. *Meditsinskaya vizualizatsiya*. 2010; 1: 58-65. (in Russian)

Поступила 21.01.20
Принята к печати 05.02.20