

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННЫХ КОМПОНЕНТОВ КОЛЕННОГО СУСТАВА ПРИ ПЕРВИЧНОМ ОСТЕОАРТРОЗЕ

Белова С.В.<sup>1</sup>, Гладкова Е.В.<sup>1</sup>, Персова Е.А.<sup>1</sup>, Бабушкина И.В.<sup>1</sup>, Карякина Е.В.<sup>1</sup>,  
Ульянов В.Ю.<sup>1,2</sup>, Блинникова В.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, e-mail: sarniito\_bsv@mail.ru;

<sup>2</sup>Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз», Саратов

Остеоартроз коленных суставов является причиной ранней инвалидности значительного числа лиц трудоспособного возраста. Существующие диагностические критерии, нашедшие широкое применение в клинической практике, основаны, как правило, на характерных рентгенологических признаках поражения субхондральной кости и сужения суставной щели, а также клинической картине, сопровождающейся выраженным болевым синдромом, что снижает возможность раннего выявления заболевания. Данные проведенного исследования показали, что у пациентов на ранних стадиях остеоартроза коленных суставов (до появления клинических и рентгенологических признаков заболевания) отмечается активизация процессов перекисного окисления липидов (повышение уровня малонового диальдегида) и признаки относительной несостоятельности антиоксидантной системы защиты (повышенное содержание церулоплазмينا). У данного контингента пациентов установлено наличие существенных метаболических сдвигов в соединительнотканых компонентах суставов в виде интенсификации гидролитического распада белков и повышения содержания в биологических средах продуктов деструкции гиалинового хряща (возрастание уровня олигомерного матриксного белка хряща в сыворотке крови). Наличие локальных дегенеративно-дистрофических процессов в суставных структурах подтверждено результатами ультразвукового обследования коленных суставов, констатирующего наличие эхографической картины минимального синовита, дегенеративных изменений медиального мениска и гиалинового хряща. Полученные в результате проведенного исследования данные могут быть использованы в разработке диагностических и лечебных протоколов, направленных на раннее выявление пациентов с остеоартрозом коленных суставов, в назначении патогенетически обоснованной терапии, создании системы оценки эффективности проводимой противовоспалительной и хондропротекторной терапии.

Ключевые слова: соединительнотканые компоненты сустава, доклинические признаки остеоартроза.

## SOME ASPECTS OF REMODELING OF KNEE CONNECTIVE TISSUE COMPONENTS IN CASES OF PRIMARY OSTEOARTHRISIS

Belova S.V.<sup>1</sup>, Gladkova E.V.<sup>1</sup>, Persova E.A.<sup>1</sup>, Babushkina I.V.<sup>1</sup>, Karyakina E.V.<sup>1</sup>,  
Ulyanov V.Yu.<sup>1,2</sup>, Blinnikova V.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: sarniito\_bsv@mail.ru;

<sup>2</sup>Private educational oh higher education «Medical university «Reaviz», Saratov

Knee osteoarthritis is a cause of early disability of a considerable number of working-age people. The current diagnostic criteria become widely used in clinical practice are based, as a rule, on specific radiographic appearances of subchondral bone lesion and joint space narrowing, as well as clinical evidence accompanied by severe pain syndrome that reduces the possibility of early detection of the disease. The experimental results showed that in patients with early stage of knee osteoarthritis (before radiographic and clinical features of the disease are evident) lipid peroxidation process activation (increase in malondialdehyde level) and signs of relative failure of antioxidant protection system (elevated caeruloplasmin) are detected. The presence of significant metabolic changes in knee connective tissue components in the form of hydrolytic protein breakdown intensification and increase in content of degradation products of hyaline cartilage in biological media (increased cartilage oligometric matrix protein level in blood serum) is determined in the specified patient population. The existence of local degenerative dystrophic processes in articular formations is substantiated by the results of knee ultrasound examination that identify the occurrence of the sonographic picture of minimal synovitis, medial meniscus and hyaline cartilage degenerative changes. The data resulting from the study can be applied in development of diagnostic and treatment protocols focused on early diagnosis of knee osteoarthritis, prescriptions for pathogenetically substantiated therapy, creation of the evaluation system of the effectiveness of the administered antiinflammatory and chondroprotective therapy.

Keywords: knee connective tissue components, preclinical signs of osteoarthritis.

Остеоартроз (ОА) - широко распространенное заболевание костно-мышечной системы, приводящее к снижению качества жизни пациентов и в дальнейшем к их инвалидизации [1]. Согласно данным, представленным в литературе, распространенность данной патологии в группе лиц пожилого и старческого возраста может достигать 70% и более. Основной мишенью ОА являются все компоненты сустава: костные структуры, капсульно-связочный аппарат, субхондральная кость.

Отличительной чертой первичного ОА является быстро прогрессирующее течение с преимущественным поражением суставных структур. Несмотря на гетерогенность ОА коленных суставов, среди основных факторов его возникновения и прогрессирования выделяют следующие аспекты: генетические, биомеханические и биохимические. В основе влияния механического стресса лежит активация механорецепторов и выработка ядерного фактора каппа- $\beta$ , синтез хондроцитами ключевых матриксных металлопротеиназ (ММР-1, ММР-3, ММР-7, ММР-9, ММР-13) и выработка целого каскада биологически активных веществ, нарушающих репарационные процессы в костной и хрящевой ткани. На сегодняшний день доказана ведущая роль простагландинов, оксида азота, ряда провоспалительных цитокинов, нейропептидов и фибронектина, а также оксида азота в патогенезе повреждения суставных структур.

Следует отметить, что одним из важнейших факторов прогрессирования первичного ОА коленных суставов является активация свободнорадикального окисления, в результате которого активные радикалы вызывают деполимеризацию гиалуроновой кислоты, приводя к нарушению структуры протеогликанов, а соответственно, и гликозаминогликанов, тем самым нарушая обменные процессы в соединительной ткани. При этом происходит нарушение химического состава, структуры и свойств коллагена хрящевой ткани (потеря эластических свойств и способности к набуханию) [2; 3]. Однако вопросам оценки ремоделирования соединительнотканых компонентов коленного сустава на доклинической стадии ОА и влияния на них процессов свободнорадикального окисления не было уделено должного внимания.

**Цель исследования.** Изучить особенности ремоделирования соединительнотканых структур коленных суставов и состояния свободнорадикального окисления у пациентов с ранними проявлениями ОА.

**Материалы и методы.** В исследование было включено 22 пациента с высоким потенциальным риском развития первичного ОА коленного сустава, которые были отобраны

методом случайной выборки при сборе их анамнеза и с помощью результатов опросника KOSS-(Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score).

Было обследовано 9 (40,91%) мужчин и 13 (59,09%) женщин, возраст которых был в пределах от 35 до 67 лет (средний возраст пациентов составил  $48,50 \pm 1,82$  года).

В контрольную группу вошли 19 условно здоровых лиц аналогичного с больными возраста, из них было 6 мужчин и 13 женщин.

Все пациенты проходили рентгенографию коленного сустава в двух проекциях, позволяющую определить форму сустава, ширину суставной щели, по которой можно судить о степени патологического процесса [4].

Для проведения оценки соединительнотканых компонентов сустава выполняли УЗИ коленного сустава, при котором оценивали мягкие ткани, окружающие сустав, давали характеристику гиалинового хряща (его поверхность, структура, толщина), определяли изменения со стороны синовиальной оболочки (ее утолщение), проводили оценку суставной поверхности на наличие костных остеофитов, а также состояния суставных сумок. Метод УЗИ позволил установить снижение высоты и структурного изменения гиалинового хряща, наличие или отсутствие жидкости в суставе, основных симптоматических признаков остеоартроза, а также определить состояние менисков и связок на предмет их повреждения. УЗИ проводили на ультразвуковом аппарате Siemens-2000 с использованием линейного датчика с диапазоном частот 9 МГц.

Оценку состояния процессов свободнорадикального окисления проводили путем определения продукта перекисного окисления липидов - уровня малонового диальдегида. Определение активности антиоксидантной системы защиты проводилось по содержанию церулоплазмينا в сыворотке крови с помощью реагентов фирмы SENTINEL (Италия).

Воспалительную активность организма определяли по содержанию С-реактивного протеина и показателям гематологического обследования (СОЭ, гемоглобин, эритроциты и лейкоциты).

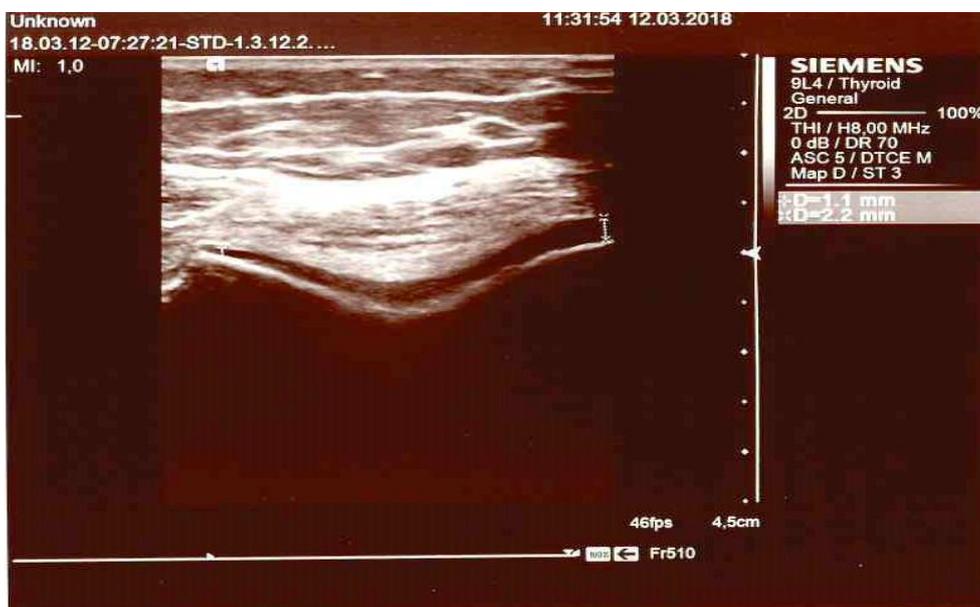
С целью косвенной оценки функционального состояния клеточного звена иммунитета, а именно - активности макрофагов методом твердофазного иммуноферментного анализа изучали концентрацию в сыворотке крови основного их продуцента, низкомолекулярного производного гуанозинтрифосфата - неоптерина. С помощью стандартных методов определяли количество макрофагов в окрашенном препарате периферической крови.

Проводили также определение рутинных показателей (общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, глюкоза) на биохимическом анализаторе «Сапфир-400» (Япония) и минерального обмена на анализаторе электролитов Rapidlab-348 (Siemens).

Оценивали состояние соединительной ткани по уровню хрящевого олигомерного матричного белка (COMP, ELISA) методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием многофункционального спектрофотометра EPOCH TM (BioTek (США) в сыворотке крови.

Статистическую обработку цифрового материала осуществляли с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0. При соответствии нормальному распределению переменных оценку различий между выборками проводили по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** По результатам УЗИ коленного сустава выявлено, что у большинства пациентов с риском развития первичного ОА коленного сустава мягкие ткани были без особых изменений, только у 4 пациентов имелся незначительный отек. У данного контингента отмечали расширение верхнего заворота за счет минимального количества однородной жидкости и утолщенной синовиальной оболочки. Надколенник был ровный и четкий. Целостность собственной связки надколенника также была не нарушена. При этом отмечали однородную структуру связки; внутренняя и наружная боковая связки были не изменены. Гиалиновый хрящ визуализировался утолщенным, с неровной, нечеткой, неоднородной структурой.



*Рис. 1. УЗИ коленного сустава пациента без клинических проявлений остеоартроза*

Синовиальная оболочка имела утолщение. Со стороны суставных поверхностей наблюдали незначительную деформацию. Как правило, наружный и внутренний мениски были правильной формы, неоднородной структуры, иногда с нечетким неровным контуром. Суставная полость была без изменений. В основном у данных пациентов по заключению

УЗИ наблюдали эхографическую картину минимального синовита, дегенеративных изменений медиального мениска и гиалинового хряща (рис. 1).

Проведение УЗИ коленного сустава у пациента контрольной группы показало отсутствие отека мягких тканей, окружавших сустав, равномерное распределение гиалинового хряща с гладкой и ровной поверхностью, а также ровный без деформации контур субхондральной кости без остеофитов (рис. 2).

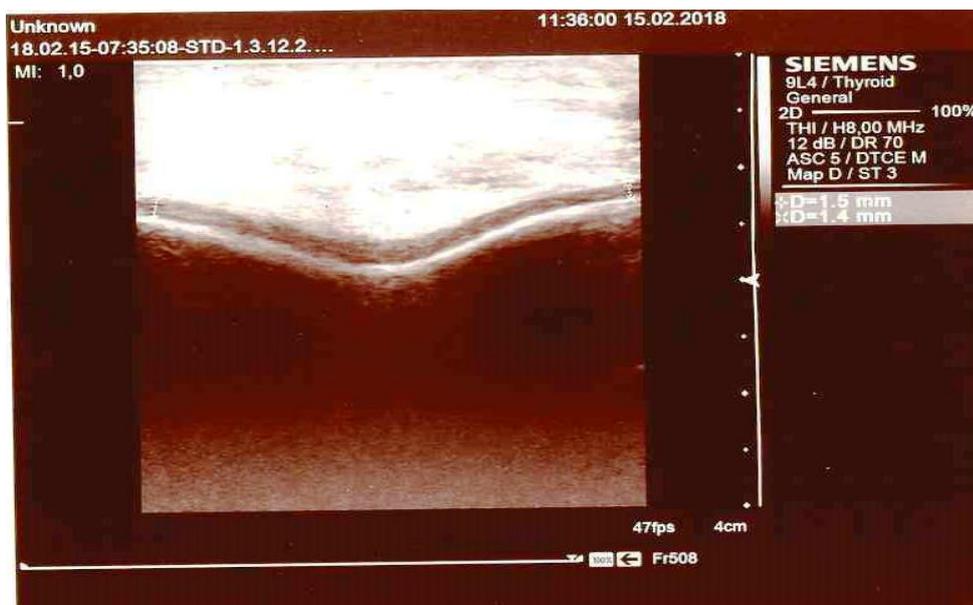


Рис. 2. УЗИ коленного сустава пациента контрольной группы

Кроме того, было показано, что у пациентов с доклинической стадией ОА коленного сустава имелось отрицательное изменение лабораторных показателей, характеризующих ремоделирование соединительной ткани и состояние процессов свободнорадикального окисления. Остальные значения изучаемых рутинных показателей оставались в пределах нормы или достигали ее верхней границы. При этом обращало на себя внимание снижение общего белка по сравнению с данными в контрольной группе, однако это снижение не было статистически достоверным (таблица). Аналогичные результаты были показаны и в ряде других исследований, в которых авторы считают, что при окислительных реакциях белка происходит увеличение скорости их гидролитического распада, а, следовательно, идет снижение содержания общего белка и в крови [5].

В настоящее время в оценке ремоделирования хрящевой ткани исследователями используется определение хрящевого олигомерного матричного белка (COMP) [6], представляющего собой неколлагеновый гликопротеин, относящийся к внеклеточным белкам семейства тромбоспондина-5 и синтезирующийся в основном во внеклеточном

веществе хрящевой ткани суставов, носа, трахеи, а также в синовиальной оболочке, менисках, связках и сухожилиях.

В нашем исследовании при оценке состояния соединительной ткани по уровню хрящевого олигомерного матричного белка отмечалось его статистически достоверное повышение по сравнению со значениями в контрольной группе у практически здоровых людей.

#### Лабораторные показатели у больных с первичным ОА коленного сустава

Показатели	Условно здоровые лица (n=19)	Пациенты с первичным остеоартрозом (n=22)
Хрящевой олигомерный матричный белок, нг/л	551,82±34,19	871,48±49,71 (p<0,001)
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	2,70±0,10	3,11±0,16 (p<0,01)
Церулоплазмин, мг/дл	48,30±2,58	49,93±2,16 (p<0,05)
С-реактивный белок, мг/л	3,88±0,02	4,25±0,80
СОЭ, мм/ч	6,40±0,90	7,21±1,10
Общий белок, г/л	75,12±4,10	67,20±2,83
Альбумин, г/л	42,20±2,18	46,31±2,50
Мочевина, ммоль/л	6,19±1,00	7,12±0,94
Креатинин, мкмоль/л	72,10±2,35	80,11±2,86
Кальций общий, ммоль/л	2,42±0,07	2,19±0,05
Кальций ионизированный, ммоль/л	1,27±0,04	1,21±0,04
Калий, ммоль/л	4,97±0,10	4,82±0,09
Натрий, ммоль/л	141,38±9,15	142,00±8,10
Неоптерин, нг/мл	7,31±0,83	11,40±0,90 (p<0,001)

Примечание: p – достоверность по отношению к данным контрольной группы.

Многими исследователями отмечается важное значение активации процессов перекисного окисления липидов, возникающих под действием лизосомальных ферментов на липиды мембран клеток, в развитии ОА. При этом воздействие лизосомальных ферментов, образующихся в ходе процесса фагоцитоза компонентов деструкции хряща, на клеточные мембраны сопровождается образованием продуктов распада арахидоновой кислоты, а также простагландинов, инициирующих воспалительную реакцию. Помимо этого, процессы

перекисного окисления липидов причастны к нарушению синтеза коллагена и к деполимеризации гиалуроновой кислоты, что приводит к развитию и дальнейшему прогрессированию деструктивных процессов в соединительной ткани сустава [7; 8].

В данном исследовании при оценке процессов перекисного окисления липидов и состояния антиоксидантной системы защиты было выявлено статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) повышение уровня малонового диальдегида у обследованных больных по сравнению с нормальными величинами в группе условно здоровых лиц (таблица).

Негативным образом сказывается влияние процессов свободнорадикального окисления на состояние антиоксидантной системы защиты организма в условиях патологии. Реактивные формы кислорода нарушают функционирование ферментных и неферментных антиоксидантов, что приводит к недостаточности антиоксидантной системы. В нашей работе было установлено статистически достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение содержания церулоплазмينا, основного сывороточного антиоксиданта (таблицы), что свидетельствует об интенсификации процессов перекисного окисления липидов и несостоятельности антиоксидантной системы защиты организма.

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно сказать, что у пациентов с доклинической стадией ОА коленных суставов имеется активация свободнорадикального окисления, процессов перекисного окисления липидов и относительная несостоятельность антиоксидантной системы на фоне увеличения скорости гидролитического распада белков и повышенного содержания хрящевого олигомерного матричного белка, свидетельствовавшего об уже имеющихся деструктивных процессах в хрящевой ткани, что подтверждают объективные данные, полученные при оценке соединительнотканых компонентов сустава методом УЗИ.

Следует отметить, что у пациентов с ранними стадиями первичного ОА коленного сустава не отмечается каких-либо признаков увеличения содержания в периферической крови макрофагов. Однако, судя по существенному повышению содержания неоптерина в сыворотке крови, можно косвенно судить о возрастании функциональной (секреторно-синтетической) активности иммунокомпетентных клеток под воздействием ИФН- $\gamma$  – и TNF- $\alpha$  в условиях определенной воспалительной активности процесса.

Полученные в результате проведенного исследования данные могут быть использованы в разработке диагностических и лечебных протоколов, направленных на раннее выявление пациентов с ОА коленных суставов, назначение патогенетически обоснованной терапии, создание системы оценки эффективности проводимой противовоспалительной и хондропротекторной терапии.

## Список литературы

1. Качество жизни больных остеоартрозом / А.Е. Михайлова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 2. – С. 11-15.
2. Влияние специфической фармакотерапии на степень окислительной модификации белков и липидов в крови больных остеоартрозом коленного сустава / М.Г. Мещерякова [и др.] // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2014. – № 2. – С. 27-32.
3. Identification of differentially expressed genes and pathways between primaryosteoarthritis and endemic osteoarthritis (Kashin-Beck disease) / F. Zhang [et al.]. // Scand J. Rheumatol. – 2013. – № 42 (1). – P. 71-79.
4. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов: учебн. пособие / И.А. Норкин [и др.]. – Саратов, 2016. – 134 с.
5. Токсикологические последствия окислительной модификации белков при различных патологических состояниях / Ю.И. Губский [и др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2005. – № 3. – С. 20-26.
6. Гнилорыбов А.М. Роль олигомерного матриксного протеина хряща в диагностике поражения суставов / А.М. Гнилорыбов, Т.П. Хрещакова // Украинский ревматологический журнал. – 2008. – 17 (3). – С. 8-11.
7. Структурно-функциональные особенности костной ткани и цитокины крови в норме и при патологии суставов / Е.В. Карякина [и др.] // Российский физиологический журнал им И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 2. – С. 238-247.
8. Иммунная реактивность костной ткани у пациентов с остеоартрозом / Е.В. Гладкова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17. – С. 329.