

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА

Корочина К.В.<sup>1</sup>, Корочина И.Э.<sup>1</sup>, Чернышева Т.В.<sup>1</sup>, Кривотулова И.А.<sup>1</sup>,  
Клементьева В.И.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, e-mail: kris\_kor@inbox.ru

Цель исследования – выявить особенности клинических манифестаций, функциональности коленных суставов и качества жизни пациентов с остеоартритом коленных суставов поздних стадий возрастного, посттравматического, метаболического и смешанного генеза. Исследованием охвачены 120 пациентов с гонартрозом III–IV рентгенологических стадий. Изучено четыре фенотипа заболевания (по 30 человек в каждом): возрастной, посттравматический, метаболический, смешанный. После осмотра, сбора жалоб и анамнеза у пациентов оценивали клинико-функциональное состояние суставов с помощью Визуальной аналоговой шкалы, опросника WOMAC, индекса Лекена, определяли качество жизни по анкете MOS SF-36. Полученные данные обрабатывались статистически. Возрастной фенотип гонартроза характеризовался наибольшим средним возрастом пациентов, почти одинаковым соотношением мужчин и женщин, средним уровнем боли, скованности, функциональной недостаточности суставов по опроснику WOMAC, высоким показателем индекса Лекена, умеренно сниженными по сравнению с другими фенотипами показателями физического и психического компонентов качества жизни. Посттравматический фенотип гонартроза характеризовался наименьшими показателями WOMAC и индекса Лекена, наиболее высокими показателями качества жизни пациентов. Метаболический фенотип отличался резким гендерным дисбалансом (преобладание женского пола), наихудшими показателями клинико-функционального состояния суставов и качества жизни больных. В смешанном фенотипе гонартроза женский пол также количественно преобладал над мужским, но клинические манифестации оказались вариабельными, а качество жизни было снижено умеренно. Выявленные анамнестические, клинические особенности гонартроза, функционального состояния суставов и качества жизни пациентов в зависимости от генеза заболевания являются фундаментальной основой для индивидуализации терапии, прогнозирования, разработки эффективных методов лечебной тактики.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, фенотип, качество жизни, WOMAC.

## CLINICAL FEATURES AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIFFERENT KNEE OSTEOARTHRITIS PHENOTYPES

Korochina K.V.<sup>1</sup>, Korochina I.E.<sup>1</sup>, Chernysheva T.V.<sup>1</sup>, Krivotulova I.A.<sup>1</sup>,  
Klementeva V.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Orenburg State Medical University, Orenburg, e-mail: kris\_kor@inbox.ru

Aim is to identify features of clinical manifestations, knee joint functionality and quality of life in patients with late stage knee osteoarthritis by age-related, posttraumatic, metabolic and mixed genesis. The study covered 120 patients with III–IV X-ray stages knee osteoarthritis. Four phenotypes of the disease were studied (30 individuals in each group): age-related, posttraumatic, metabolic, and mixed. After patient's examination, complaints and anamnesis registration, clinical and functional state of joints was assessed using Visual Analogue Scale, WOMAC, Lequesne index, and quality of life was calculated using MOS SF-36 questionnaire. The data obtained were processed statistically. Age-related knee osteoarthritis phenotype was characterized by the greatest average age of patients, almost same ratio of men and women, moderate level of pain, stiffness, and functional insufficiency of joints according to WOMAC, high Lequesne index level, and moderately reduced values of physical and mental health in patient's quality of life in comparison to other phenotypes. Posttraumatic knee osteoarthritis phenotype was characterized by the smallest results of WOMAC questionnaire, Lequesne index, and the highest quality of life indicators. Metabolic knee osteoarthritis phenotype was distinguished by sharp gender imbalance (predominance of females), the worst indicators of clinical and functional joint state and quality of life of patients. In mixed knee osteoarthritis phenotype females also quantitatively prevailed over males, but clinical manifestations were variable, and quality of life was moderately deteriorated. Revealed anamnestic and clinical features of knee osteoarthritis, joints functionality and quality of life in patients, depending on genesis of the disease, are fundamental basis for individualization of therapy, prognosis, and development of effective therapeutic tactics.

Keywords: osteoarthritis, knee joint, phenotype, quality of life, WOMAC.

Вариабельность проявлений остеоартрита (ОА) обусловлена уже самим его определением: это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями, при которых в патологический процесс вовлекаются все структуры суставов. Универсальность этого определения заключается в успешном объединении в синдромное понятие ОА проявлений морфобиологической адаптации всех структур суставов к различным условиям, травмам и патологическим воздействиям внутренней и внешней среды. В то же время нельзя не учитывать обилие научных и клинических фактов несоответствия выраженности клинических проявлений ОА рентгенологической картине изменений опорно-двигательного аппарата, ультразвуковым характеристикам суставных и параартикулярных структур, последовательности вовлечения суставов в патологический процесс вне уверенной взаимосвязи с локальными нагрузками и даже травматическим анамнезом.

Ввиду клинико-anamнестической сомнительности уже не обсуждается вопрос первичности и вторичности ОА. Многие ранее парадигматичные данные об ОА, по сути представлявшие собой «накопительную систему знаний» о нем, сегодня пересматриваются [1], и потребность детального изучения факторов риска ОА, его фенотипов с выделением клинически неблагоприятных вариантов все более возрастает.

В основу предшествующих попыток фенотипизации манифестного ОА предлагалось заложить отдельные признаки: анатомические (по структуре сустава, в которой дебютирует патологический процесс) [2], структурные (по МРТ-особенностям поражения ключевых тканей сустава) [3], биохимические (на основе определения лабораторных маркеров в синовиальной жидкости) [4], клинико-патогенетические (ассоциированные с воспалением, метаболическими изменениями, неадекватными биомеханическими нагрузками и изменениями в субхондральной кости) [5]. Казалось бы, ОА с четко установленной предшествующей травмой теоретически можно определять как посттравматический фенотип, предполагая с высокой степенью вероятности в основе развития – нарушение биомеханики. Замечено, что у относительно молодых пациентов он характеризуется проградентным прогрессированием болезни с достаточно выраженными нарушениями функций поврежденных суставов [6]. Однако характер травмы, достаточной для инициации каскада патологических преобразований в тканях сустава для прогрессирования ОА, остается дискуссионным, с одной стороны, а с другой – исключить при этом значимость других факторов в его развитии не представляется возможным, так как травмы случаются у лиц разных возрастов, полов, конституций и сопутствующего нозологического фона.

Предпринято много попыток изучения ОА, ассоциированного с ожирением и/или метаболическим синдромом, что побудило международное научное сообщество выделить

его как самостоятельный – метаболический – фенотип [7]. В ряде научных работ указано, что пациенты с ОА и ожирением испытывают более выраженную боль в суставах [8]. Однако эта взаимосвязь не столь однозначна. Например, известно, что индекс массы тела не коррелирует с ОА тазобедренного сустава [9], несмотря на ожидаемый системный эффект жировой ткани.

Таким образом, уверенной систематизации вариантов течения ОА до сих пор нет, как не сложилось пока и единого четкого понимания, что должен представлять собой каждый фенотип ОА. В итоге и врачи-практики, и исследователи сталкиваются с обилием предлагаемых вариантов ОА, но нет логичной возможности определить их «иерархическое» место и использовать в клинической работе. Официальные общепризнанные международные/отечественные рекомендации по фенотипизации ОА отсутствуют. Работ, изучающих разновидности ОА в сравнительном аспекте, практически не представлено.

Особого внимания заслуживает анализ качества жизни при ОА. Клинико-эпидемиологические работы последних лет четко обозначали проблему низкого качества жизни пациентов с данным заболеванием. Показано, что у женщин с ОА психологический компонент здоровья ниже, чем у мужчин; длительность ОА более 5 лет и наличие метаболического синдрома снижают отдельные показатели качества жизни [10]. Однако его сравнительных исследований у лиц с разными фенотипами ОА в доступной литературе также не найдено.

Цель исследования – выявить особенности клинических манифестаций, функциональности коленных суставов и качества жизни пациентов с остеоартритом коленных суставов поздних стадий возрастного, посттравматического, метаболического и смешанного генеза.

**Материал и методы исследования.** Исследованием охвачены 120 пациентов с гонартрозом III–IV рентгенологических стадий, направленных на тотальное эндопротезирование коленного сустава в травматолого-ортопедические отделения ГБУЗ ООКБ и МБУЗ ГКБ № 4 г. Оренбурга. Все этические требования были соблюдены, работа получила одобрение Локального этического комитета Оренбургского государственного медицинского университета. Основными критериями включения больных в исследование были наличие у них гонартроза по Altman R.D. (1991) и их добровольное письменное согласие на участие. Рентгенологические стадии ОА определялись на основании критериев Kellgren и Lawrence (1957). С учетом влияния наиболее распространенных факторов риска ОА и на основе предлагаемых в научной литературе классификаций ОА было выделено и изучено 4 фенотипа заболевания: возрастной, посттравматический, метаболический, смешанный. Под соответствием возрастному фенотипу ОА понималось отсутствие

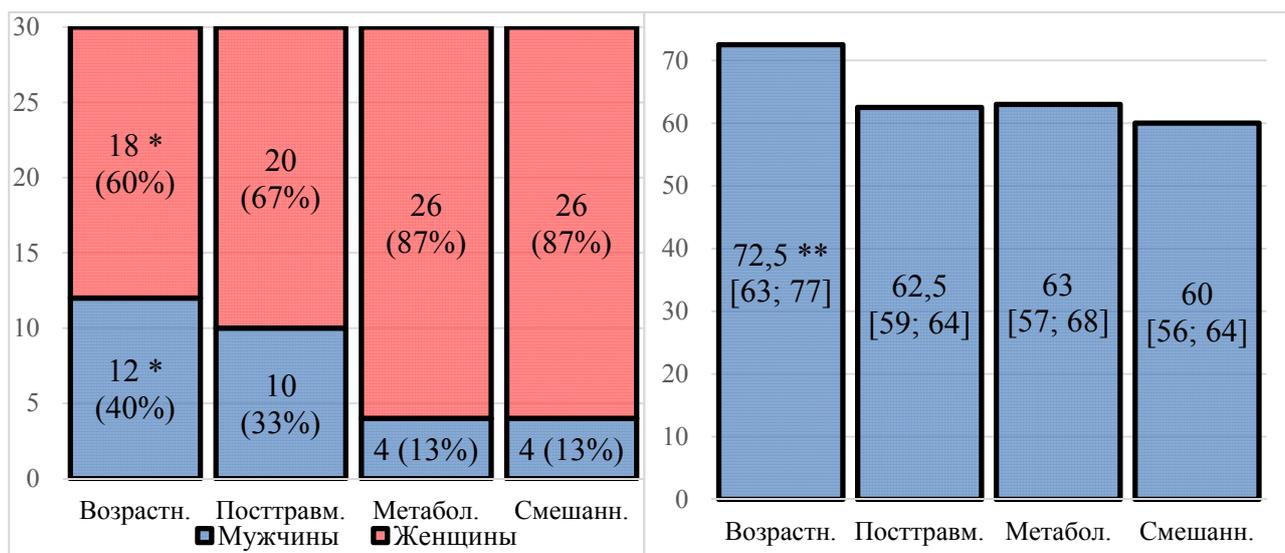
ожирения/метаболического синдрома и травмы суставов у пациентов с гонартрозом старше 50 лет; под посттравматическим фенотипом ОА понималось наличие предшествующей травмы сустава, после которой манифестировал гонартроз, с УЗИ/МРТ-подтверждением повреждений связок, менисков или иных травматических изменений; метаболический фенотип ОА отличался наличием индекса массы тела выше  $30 \text{ м/кг}^2$  или метаболического синдрома у пациентов без травматизации сустава; смешанный ОА предполагал сочетание всех указанных факторов. В каждую группу набирались 30 человек, т.е. минимально необходимое количество для выявления статистически значимых различий между группами. Для достижения патогенетической однородности выделяемых групп учитывалось и минимизировалось влияние других факторов риска заболевания, так что критериями исключения пациентов из исследования стали профессиональные факторы риска ОА, спортивные профессиональные перегрузки, а также другие ревматологические, аутоиммунные заболевания, неартритическое поражение коленного сустава и отказ самого пациента от участия в работе.

Исследование включало сбор жалоб, анамнеза, клинический осмотр, рутинное лабораторное обследование в «объеме стандартов диагностики и лечения ОА», затем выполняли оценку клинико-функционального состояния коленных суставов с помощью опросника WOMAC, индекса Лекена, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) и определяли качество жизни каждого больного с помощью анкеты MOS SF-36. Инструментальный метод включал рентгенографию коленного сустава для верификации гонартроза. Статистический метод исследования был реализован с помощью программы «Statistica 10.0». Оценивали вид распределения количественных данных с помощью теста Колмогорова–Смирнова, затем определяли медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q25;Q75]), так как для полученных данных было характерно распределение, отличное от нормального. Использовали непараметрические статистические методы (U-критерий Манна–Уитни) для анализа достоверности различий между исследуемыми группами с числовым значением критерия достоверности различий 0,05.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Среди пациентов преобладали женщины (n=90, 75%) над мужчинами (n=30, 25%). Средний возраст всех пациентов составил 63 [58; 69] года. Гонартроз III стадии был у 82 человек (68,3 %), IV стадии – у 38 (31,7 %). Средний уровень боли по ВАШ соответствовал 7 [6; 8] мм, средний показатель WOMAC составил 157 [123; 189] баллов, индекс Лекена – 19 [16; 29] баллов. Средние значения качества жизни больных были следующими: физический компонент здоровья (PH итоговый) – 30,5 [27,1; 34,3], психический (MH итоговый) – 34,1 [29,4; 41,8] балла.

Результаты распределения пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах-фенотипах представлены на рисунке 1.



*А. Гендерное распределение пациентов с гонартрозом по фенотипам*

*Б. Средний возраст пациентов с гонартрозом в исследуемых фенотипах*

*Рис. 1. Гендерно-возрастное распределение пациентов с гонартрозом по фенотипам*

Примечание. \*– достоверные различия при сравнении с метаболическим и смешанным ОА ( $p=0,019$ ;  $p=0,019$ ); \*\*– достоверные различия при сравнении с посттравматическим ( $p<0,001$ ), метаболическим ( $p=0,01$ ) и смешанным ( $p=0,019$ ) ОА

Во всех исследуемых группах преобладал женский пол, причем в метаболическом и смешанном вариантах ОА женщин было достоверно больше, чем в возрастном. Средний возраст пациентов оказался наибольшим в группе возрастного фенотипа ОА.

Клинико-функциональное исследование суставов пациентов было выполнено с использованием ВАШ, индекса Лекена, опросника WOMAC (шкалы «Боль», «Скованность», «Функция») (рис. 2). Было выявлено, что посттравматический фенотип характеризовался наименьшими значениями шкал WOMAC и индекса Лекена, а метаболический и возрастной – наибольшими, причем последний – только по индексу Лекена. Смешанный фенотип не имел статистически значимых различий при сравнении с другими фенотипами по большинству шкал. Уровень боли по ВАШ не имел достоверных различий между группами.

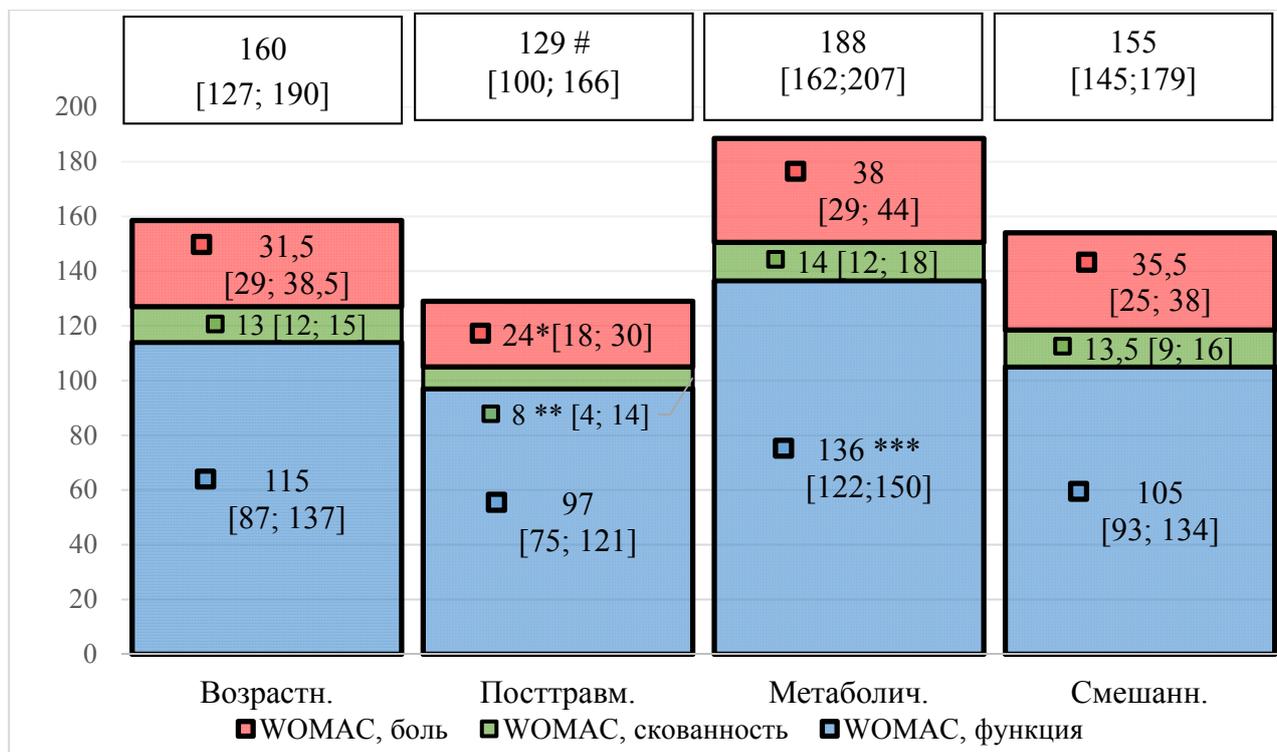


Рис. 2. А. Клинико-функциональные характеристики остеоартрита коленных суставов больных с различными фенотипами. Индекс WOMAC

Примечание. \* – достоверные различия при сравнении с метаболическим ( $p=0,001$ ) и смешанным ( $p=0,05$ ) ОА;  
 \*\* – достоверные различия при сравнении с метаболическим ( $p=0,002$ ) и возрастным ( $p=0,068$ ) ОА;  
 \*\*\* – достоверные различия при сравнении с посттравматическим ( $p<0,001$ ), смешанным ( $p=0,035$ ) и возрастным ( $p=0,064$ ) ОА;  
 # – достоверные различия при сравнении с метаболическим ( $p<0,001$ ), возрастным ( $p=0,057$ ) ОА (для итогового значения WOMAC).

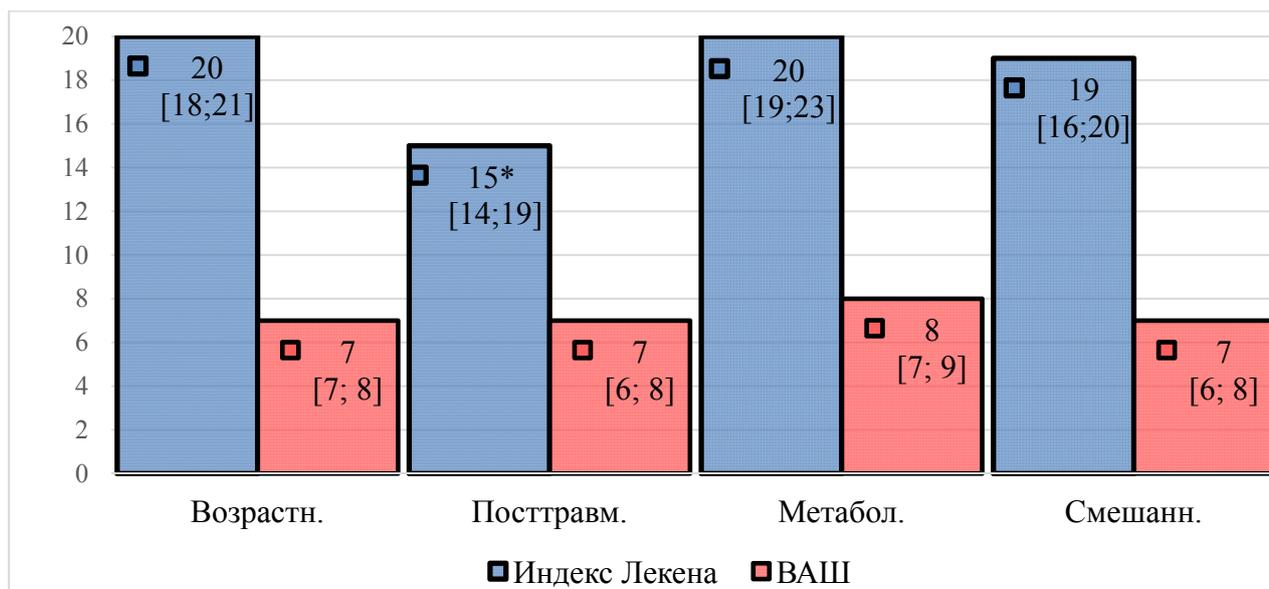


Рис. 2. Б. Клинико-функциональные характеристики остеоартрита коленных суставов больных с различными фенотипами. Индекс Лекена и ВАШ

Примечание. \* – достоверные различия при сравнении с возрастным ( $p=0,004$ ), метаболическим ( $p=0,003$ ) ОА.

Оценка качества жизни больных производилась с помощью анкеты MOS SF-36, ее вопросы формировали 8 шкал, которые в свою очередь определяли два итоговых компонента показателя – физический и психический компоненты качества жизни больных (рис. 3). Чем ниже значение каждого из них, тем хуже качество жизни пациентов.

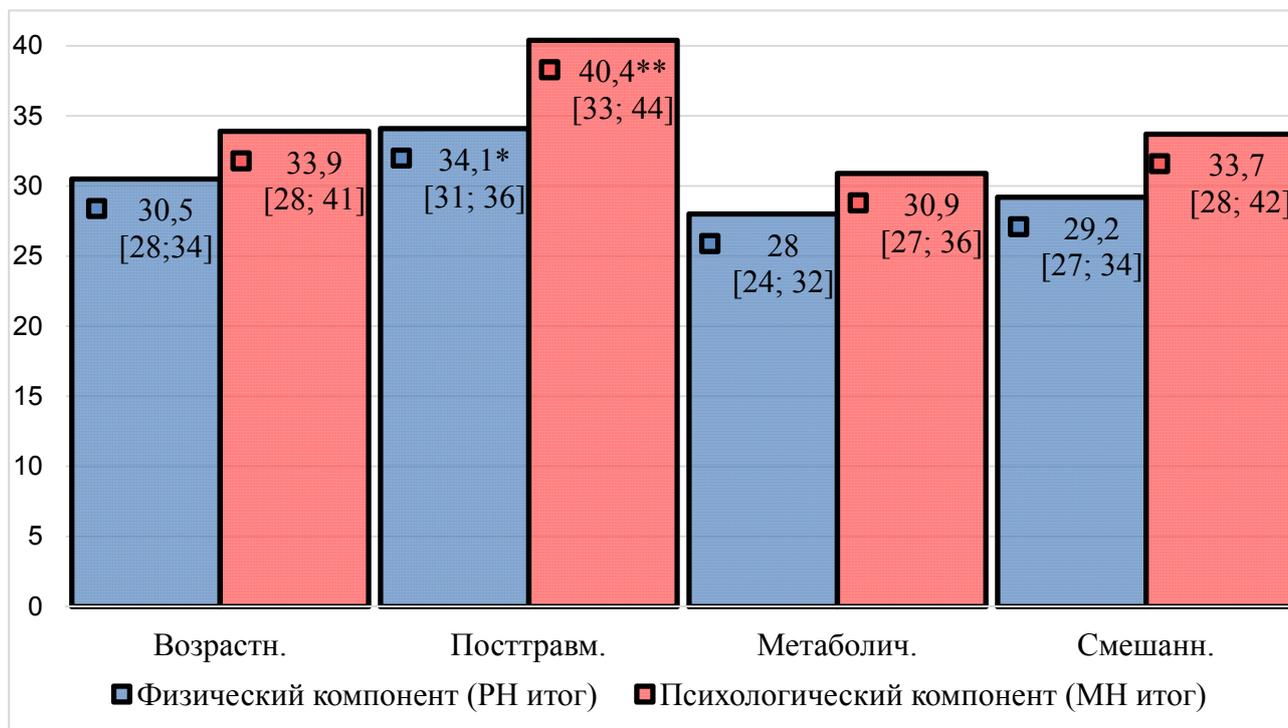


Рис. 3. Качество жизни пациентов с остеоартритом разных фенотипов

Примечание. \*– достоверные различия при сравнении с метаболическим ( $p=0,014$ ) ОА;

\*\*– достоверные различия при сравнении с метаболическим ( $p=0,005$ ) ОА.

Было выявлено, что метаболический ОА характеризовался самыми низкими показателями качества жизни пациентов по сравнению с остальными группами и имел достоверные различия с посттравматическим фенотипом, у представителей которого отмечались наибольшие значения физического и психического компонентов качества жизни. Полученные данные аналогичны результатам оценки клинико-функциональных параметров суставов в исследуемых фенотипах, где наихудшие показатели также были выявлены при метаболическом, а наилучшие – при посттравматическом ОА.

Результаты данного исследования позволили выявить важнейшие анамнестические, клинические особенности гонартроза, функциональное состояние суставов и качество жизни пациентов в зависимости от генеза заболевания на примере поздних стадий.

Анализ гендерно-возрастного распределения пациентов с гонартрозом выявил преобладание женского пола над мужским во всех исследуемых группах, что согласуется с классическими данными литературы о том, что коленный сустав чаще поражается у женщин, при этом в более старшем возрасте гендерный дисбаланс имеет тенденцию к выравниванию [11]. При анализе метаболического фенотипа ОА, характеризующегося наибольшей болью в

суставах, выраженной функциональной недостаточностью и наиболее низкими показателями качества жизни, можно заключить, что ожирение значительно усугубляет течение гонартроза, и это согласуется с данными большинства отечественных [12] и зарубежных ревматологов [13]. Клинический опыт и проведенные исследования позволяют предположить, что посттравматический фенотип ОА, вероятно, следует определять в ранний после повреждения период, пока травматический фактор остается основным и ведущим в развитии реакции адаптации к травме, а позже – лишь у лиц без тяжелых конкурирующих болезней и конституциональных отягощений, так как в противном случае приоритетность травматического этиопатогенеза трудно доказуема.

Данное исследование выполнено в соответствии с одним из концептуальных подходов «top-down», используемым в настоящее время для изучения ОА [14], когда его фенотипы дифференцируют на основании различных установленных факторов риска заболевания, что позволяет фиксировать и анализировать формируемые ими особенности течения ОА. Действительно, если фенотип рассматривать как совокупность различных характеристик, формирующихся в результате взаимодействия его генотипа с факторами окружающей среды [15], то его развитие опосредовано лежащим в основе патобиологическим механизмом, который реализуется благодаря факторам риска (таким как возраст, ожирение, травма и т.д.). В результате молекулярных изменений и структурных преобразований в суставах формируются различные клинические манифестации заболевания в зависимости от фенотипа ОА и, соответственно, исходы. В нашем исследовании с учетом превалирующего действия факторов риска возраста, предшествующей травмы и ожирения у больных с III и IV рентгенологическими стадиями гонартроза были исследованы возрастной, посттравматический, метаболический или смешанный фенотипы ОА.

### **Заключение**

*Возрастной фенотип гонартроза* характеризуется наибольшим средним возрастом пациентов, почти одинаковым соотношением мужчин и женщин, средним уровнем боли, скованности, функциональной недостаточности суставов по опроснику WOMAC, высоким показателем индекса Лекена, умеренно сниженными по сравнению с другими фенотипами показателями физического и психического компонентов качества жизни. *Посттравматический фенотип гонартроза* характеризуется наименьшим уровнем боли, скованности, функциональных нарушений по WOMAC и индексу Лекена, наиболее высокими показателями качества жизни пациентов. *Метаболический фенотип гонартроза* отличается резким гендерным дисбалансом (имеет место преобладание женского пола), наихудшими показателями клинико-функционального состояния суставов и качества жизни больных. *Смешанный фенотип гонартроза* характеризуется выраженным гендерным

дисбалансом (с преобладанием женщин над мужчинами), переменными клиническими манифестациями и умеренно сниженным качеством жизни пациентов.

Расшифровка фенотипов заболевания имеет большое практическое значение, так как она может быть использована для индивидуализации терапии, определения прогноза болезни, разработки эффективных методов лечебной тактики. Можно предположить, что при выявлении метаболического ОА требуется сделать больший акцент на обезболивающее противовоспалительное лечение и коррекцию фактора риска – ожирения.

### Список литературы

1. Mobasher A., Saarakkala S., Finnila M., Karsdal M.A., Bay-Jensen A.-C., van Spil W.E. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis [version 1; peer review: 2 approved]. F1000Research 2019.8(F1000 Faculty Rev):2091 URL: <https://f1000research.com/articles/8-2091/v1> (дата обращения: 20.08.2020). DOI: 10.12688/f1000research.20575.1.
2. McGonagle D., Tan A.L., Carey J., Benjamin M. The anatomical basis for a novel classification of osteoarthritis and allied disorders. Journal of anatomy. 2010. Vol. 216. no 3. P. 279-291. DOI: 10.1111/j.1469-7580.2009.01186.x.
3. Кабалык М.А., Невзорова В.А. Диагностика структурных фенотипов остеоартрита // Кафедра травматологии и ортопедии. 2019. №1 (35). С. 11-16. DOI: 10.17238/issn2226-2016.2019.1.11-16.
4. Jeremiase B., Welsing P., Fellows C., Spil W.E. Van. SAT0499 Identification of biochemical phenotypes in knee osteoarthritis: longitudinal data from the FNIH OA biomarker consortium. Annals of the Rheumatic Diseases. 2017. Vol. 76. P. 964. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.5825.
5. Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J.A., Bruyere O., Cooper C., Kanis J., Maggi S., Rizzoli R., Reginster J.-Y. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. Maturitas. 2017. Vol. 96. P. 54-57. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.013
6. Головач И.Ю., Зазирный И.М., Семенов И.П. Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания // Травма. 2016. Т. 17. № 1. С. 99-105.
7. Wang H., Cheng Y., Shao D., Chen J., Sang Y., Gui T., Luo S., Li J., Chen C., Ye Y., Yang Y., Li Y., Zha Z. Metabolic syndrome increases the risk for knee osteoarthritis: a meta-analysis. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2016. P. 7242478. DOI: 10.1155/2016/7242478.

8. Bierma-Zeinstra S.M., van Middelkoop M. Osteoarthritis: In search of phenotypes. *Nature Reviews Rheumatology*. 2017. Vol. 13, no 12, P. 705-706. DOI: 10.1038/nrrheum.2017.181.
9. Reijman M., Pols H.A.P., Bergink A.P., Hazes J.M.W., Belo J.N., Lieveense A.M., Bierma-Zeinstra S.M. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007. Vol. 66. P.158-162. DOI: 10.1136/ard.2006.053538.
10. Алексенко Е.Ю., Говорин А.В., Цвингер С.М. Качество жизни больных остеоартрозом // Сибирский научный медицинский журнал. 2009. Т. 29. № 6. С. 15-18.
11. Oliveria S.A., Felson D.T., Reed J.I., Cirillo P.A., Walker A.M. Incidence of symptomatic hand, hip, and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheumatology*. 1995. Vol. 38. Iss. 8. P. 1134-1141. DOI: 10.1002/art.1780380817.
12. Ширинский В.С., Калиновская Н.Ю., Филатова К.Ю., Ширинский И.В. Клиническая и иммунологическая характеристика метаболического фенотипа остеоартрита // Медицинская иммунология. 2020. Т. 22. № 2. С. 327-334. DOI: 10.15789/1563-0625-CAI-1881.
13. Berenbaum F. SP0157 Metabolic phenotype: the two faces of obesity in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017. Vol. 76, Iss. Suppl. 2. DOI: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.7120.
14. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis*. 2019. Vol. 0. P. 1-3 URL: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/early/2018/08/27/annrheumdis-2018-213864.full.pdf> (дата обращения: 20.08.2020). DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213864.
15. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита // Современная ревматология. 2019. Т.13. № 2. С. 4–8. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8.