

© Гладкова Е.В., Ромакина Н.А., Бабушкина И.В., Белова С.В., Персова Е.А.

УДК: 616.72–007.248:616.71–018.3–003.973

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.46–49

Роль нарушений ремоделирования гиалинового хряща в патогенезе ранних стадий остеоартроза коленных суставов

Е.В. Гладкова, Н.А. Ромакина, И.В. Бабушкина, С.В. Белова, Е.А. Персова

Научно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (410002, г. Саратов, ул. Чернышевского, 148)

Цель исследования: изучение роли нарушений ремоделирования гиалинового хряща на ранних стадиях остеоартроза. **Материал и методы.** Обследовано 73 пациентки с начальными проявлениями остеоартроза коленных суставов и 20 здоровых женщин (средний возраст 52 года). Выполнялись магнитно-резонансная томография, сонография коленных суставов, в сыворотке крови определялись уровни интерлейкина-1 β , неоптерина, высокочувствительного С-реактивного протеина, остеокальцина, CrossLaps, пиридинолина, олигомерного матриксного белка хряща (human cartilage oligomeric matrix protein – COMP) и хрящевого гликопротеина YKL-40. **Результаты исследования.** Был отмечен рост в сыворотке крови уровня интерлейкина-1 β при нормальных значениях С-реактивного белка и неоптерина. Маркеры ремоделирования хрящевой и костной ткани (остеокальцин, CrossLaps, пиридинолин, COMP и YKL-40) демонстрировали значимое увеличение концентрации по сравнению с контролем. **Обсуждение полученных данных.** В патогенезе ранних стадий первичного остеоартроза коленных суставов ведущая роль принадлежит дисбалансу цитокинов с выраженной гиперпродукцией интерлейкина-1 β . Дегенеративно-дистрофические и воспалительные процессы, затрагивающие субхондральную кость, синовиальную оболочку, гиалиновый хрящ, медиальные мениски, а также отдельные компоненты капсульно-связочного аппарата этих суставов, развиваются на фоне нарушений ремоделирования костной и хрящевой тканей.

Ключевые слова: остеоартроз, женщины, цитокины, маркеры ремоделирования хряща

Первичный остеоартроз (ОА) крупных суставов человека – широко распространенная группа дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата, характеризующаяся прогрессирующим поражением суставного хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки и капсульно-связочных структур [8]. Как правило, инициирующими патологический процесс факторами риска становятся: возраст, избыточная масса тела, наследственность, ассоциированная с накоплением в популяции дефектов гена коллагена II типа, механические перегрузки [5]. До настоящего времени остается спорным вопрос о ранних патогенетических механизмах реализации воспалительно-деструктивных изменений, поскольку, согласно данным литературы, в процесс могут быть первично вовлечены как субхондральная кость, так и ткань суставного хряща [8].

В основе патогенеза ОА коленных суставов лежит биомеханическое нарушение адаптации гиалинового хряща в условиях избыточной осевой нагрузки, возникающее в результате дезорганизации соединительнотканного матрикса и преобладания катаболических процессов над анаболическими. Именно несоответствие регенераторного потенциала хрящевой ткани и ее биомеханических характеристик при возрастающих нагрузках, направленных на коленные суставы, служат основной причиной прогрессирования ОА [4]. Существенное значение в деградациии хрящевой ткани и фокальном ее разрушении имеет воспалительная активность, приводящая к гиперпродукции протеолитических ферментов и апоптозу хондроцитов, возрастанию уровня матрикс-

ных металлопротеиназ в синовиальной среде, повышению экспрессии фактора транскрипции NF- κ B и синтеза онкопротеинов [3]. Ведущая роль в процессах деполимеризации гиалуроновой кислоты и гликозаминогликанов внеклеточного матрикса соединительной ткани отводится NO-индуцированному апоптозу, возникающему в результате активации свободнорадикального окисления [6]. Гиалиновый хрящ, будучи высокоспециализированной тканью с выраженной зональностью строения и скудным клеточным составом, лишенной собственных сосудов и нервов, характеризуется крайне низкой способностью к регенерации, что формирует повышенные требования к своевременному выявлению дегенеративных и воспалительных изменений экстрацеллюлярного матрикса и разработке патогенетически обоснованных подходов к коррекции метаболических нарушений.

Несмотря на пристальное внимание, направленное на решение вопросов, касающихся патогенетических аспектов повреждения гиалинового хряща и субхондральной кости при ОА, первичные пусковые механизмы и особенности его метаболизма остаются дискуссионными, что подтверждает актуальность данного направления изысканий.

Цель исследования: изучение роли нарушений ремоделирования гиалинового хряща на ранних стадиях ОА.

Материал и методы

В исследовании приняли добровольное участие 73 пациентки (средний возраст – 52 года) с начальными проявлениями первичного ОА коленных суставов (опытная группа) и 20 женщин той же возрастной

группы без заболеваний крупных суставов (группа контроля). Критериями исключения были: выраженный болевой суставной синдром, локальная (внутри-суставная) терапия на протяжении последних 12 месяцев, травмы менисков и капсульно-связочного аппарата суставов в анамнезе, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани, тяжелые сердечно-сосудистые, эндокринные и гематологические нарушения, инфекционно-воспалительные заболевания, иммунодефицитные состояния.

Всем участникам исследования проводили стандартную рентгенографию коленных суставов в прямой (с максимально разогнутым положением коленных суставов) и боковой (при сгибании до 15°) проекциях в положении лежа. С целью дополнительной визуализации выполняли ультразвуковое исследование суставных структур с использованием аппарата Siemens-2000 (Германия), оснащенный линейным датчиком 9 МГц.

Состояние гиалинового хряща, латерального и медиального менисков оценивали по серии томограмм, полученных с помощью магнитно-резонансного томографа Hitachi Eshelon 1,5T (Япония), в положении пациента лежа на спине со сгибанием коленных суставов под углом 10° и наружной ротацией 17–20°. Использованы импульсные последовательности T1, T2 и Pd с насыщенностью жировой ткани. Томограммы выполнены во фронтальной, сагиттальной и аксиальной проекциях с толщиной среза 3–4 мм.

Воспалительная активность была оценена при помощи определения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) сыворотки крови по конечной точке путем фотометрического измерения реакции «антиген–антитело» между антителами к человеческому СРБ и присутствующим в образце белком иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом автоматическом анализаторе Sapphire 400. Кроме того, методом твердофазного иммуноферментного анализа на автоматическом многофункциональном фотометре Epoch (BioTek (США) изучали содержание провоспалительного интерлейкина-1β и неопретина.

Об особенностях ремоделирования костной ткани судили на основании маркеров костеобразования (остеокальцин) и костной резорбции (CrossLaps), концентрация которых также анализировалась в образцах сыворотки крови иммуноферментным методом ELISA). С целью объективизации метаболического статуса гиалинового хряща коленных суставов тем же методом выполняли определение в образцах сыворотки крови содержания олигомерного матричного белка хряща (Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein – COMP), пиридинолина и хрящевого гликопротеина YKL-40.

Статистическая обработка полученных данных была проведена при помощи пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Нормальность распределения вариационных рядов была подтверждена критерием Колмогорова–Смирнова. Определяли средние арифметические (M) и их средние ошибки (m). Достоверность различий между выборками устанавливали на

основании t-критерия Стьюдента. Результаты считали статистически значимыми при значениях показателя достоверности $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Результаты рентгенографического исследования у пациенток опытной группы оценены с использованием классификации Kellgren и Lawrence (1957), усовершенствованной Leuquesne (1982). Диагностированы нулевая (отсутствие рентгенологических признаков поражения) или первая стадии ОА (наличие незначительных остеофитов на суставных поверхностях). Ультразвуковая оценка позволила выявить у представительниц опытной группы минимальные признаки синовита, неровность суставных поверхностей, неоднородность хряща и менисков, истончение хряща (менее 2 мм). При обследовании контрольной группы особых патологических изменений, кроме незначительных признаков дегенерации менисков, не найдено.

В магнитно-резонансной томографии у большинства пациенток с ОА отмечали наличие мест измененного сигнала, поступавшего от участков дегенерации хряща, преимущественно в медиальных отделах суставов. Кроме того, имелись признаки повреждения внутренних менисков I–III степени по Stoller. У лиц группы сравнения сигнал от хряща был не изменен, периартикулярные ткани без особенностей. В ряде случаев выявлены дегенеративные изменения менисков без выхода на суставные поверхности (I–II степени по Stoller). Уже при появлении первых симптомов дегенеративных изменений гиалинового хряща (по данным магнитного резонанса) прослеживались отдельные признаки воспалительной активности, что было подтверждено изменениями лабораторных показателей. Был отмечен значимый рост концентрации в сыворотке крови интерлейкина-1β, что свидетельствовало о возможной повышенной функциональной активности клеток макрофагального фагоцитарного звена, а также о воспалительном ответе со стороны пулов клеток фибробластического ряда, лимфоцитов и эндотелиальных клеток. В то же время, начальные дегенеративные изменения коленных суставов происходили на фоне нормальных значений концентрации неопретина, служащего интегральным показателем активации клеточного звена иммунной системы [5]. Концентрация СРБ у лиц с ОА также значимо не отличалась от показателей практически здоровых лиц (табл. 1).

Изучение маркеров ремоделирования костной ткани у пациенток опытной группы удостоверяло рассогласование процессов костеобразования и костной резорбции. Судя по полученным данным, начальные стадии первичного ОА коленных суставов сопровождались интенсификацией костной резорбции. Об активизации синтетической активности остеобластов свидетельствовало повышение в сыворотке крови концентрации костного глутаминового витамин-К-зависимого

Таблица 1

Содержание медиаторов воспаления у пациентов с первичным ОА коленных суставов ($M \pm m$)

Показатель	ОА	Контроль	p
СРБ, мг/л	4,2±0,5	2,9±0,4	>0,05
Интерлейкин-1β, пг/мл	8,65±1,28	4,92±1,18	0,03
Неопретин, ммоль/л	8,26±1,02	6,15±0,90	>0,05

Таблица 2

Сывороточные маркеры ремоделирования хрящевой и костной ткани на ранних стадиях первичного ОА ($M \pm m$)

Показатель	ОА	Контроль
Остеокальцин, нг/мл	4,19±0,77	1,82±0,93
CrossLaps, нг/мл	0,518±0,029	0,209±0,012
Пиридинолин, нг/мл	4,75±0,25	1,39±0,17
СОМР, нг/мл	26,61±2,14	9,03±0,72
УКЛ-40, нг/мл	64,11±5,48	17,25±1,31

Примечание: различие между группами по всем показателям статистически значимо.

неколлагенового белка (остеокальцина). Существенное повышение уровня пиридинолина указывало на активизацию разрушения органического матрикса костной ткани за счет нарушения межмолекулярных связей в полипептидных цепях коллагена I типа. Свидетельством дезорганизации гликопротеинового комплекса хряща стало повышение концентрации в сыворотке крови биохимических маркеров деструкции хрящевой ткани: СОМР и гликопротеина УКЛ-40 (табл. 2).

Обсуждение полученных данных

Мнения исследователей о значимости воспалительной составляющей в патогенезе первичного ОА коленных суставов неоднозначны, особенно на ранних этапах заболевания. Сведения, приведенные в литературе, весьма противоречивы. Большинство авторов не подвергает сомнению ведущую роль иммунных нарушений в патогенезе ОА, что подтверждается гиперпродукцией цитокинов провоспалительного звена, наличием циркулирующих антител к антигенам, активацией как гуморального, так и клеточного иммунитета. Однако на ранних этапах дегенеративно-дистрофических изменений в тканях коленных суставов при первичном ОА воспалительная составляющая не столь отчетливо выражена. К числу адаптивных реакций относят умеренное повышение уровня СРБ, что способствует удалению клеточного детрита и биологически активных веществ, в то время как существенное увеличение концентрации данного белка острой фазы воспаления приводит к иммуносупрессивным проявлениям, развитию выраженного синовита. В то же время даже у пациентов без признаков вторичного синовита отмечают локальную гиперпродукцию простагландинов, ряда цитокинов провоспалительного звена (интерлейкин-1β, фактор

некроза опухоли-α и др.), высокую активность матриксных металлопротеиназ, стимулирующих хронические дегенеративно-дистрофические процессы [7]. Подобный метаболически неблагоприятный фон способствует поддержанию остеокластной активности, приводящей к выраженным резорбтивным изменениям у пациентов с рентгенологически подтвержденным ОА. Согласно полученным нами данным, даже у лиц с ранними проявлениями первичного ОА коленных суставов отмечается выраженная активизация костной резорбции. В то же время на нашем материале зарегистрирована высокая остеосинтетическая активность, о чем свидетельствовали признаки гиперпродукции основного неколлагенного белка остеокальцина. Несмотря на то, что имеется ряд публикаций, подтверждающих угнетение остеокластической активности при ОА крупных суставов [2], ранние стадии локальных артрозных изменений носят, судя по всему, компенсаторный характер. Нарушения ремоделирования костной ткани в дальнейшем, как правило, приводят к возникновению признаков локального остеосклероза субхондральной кости [5].

Очевидно, что подобная направленность метаболических процессов – результат многокомпонентного влияния ряда неблагоприятных факторов, ведущим среди которых можно считать дисбаланс системы цитокинов, в том числе – гиперпродукцию интерлейкина-1β. Именно данному цитокину отводится главная роль в стимуляции активности остеокластов, ведущей к деструкции коллагенового матрикса и потере минеральной составляющей костной ткани. В то же время следует отметить, что дестабилизация хрящевой ткани происходила вследствие разрушения экстрацеллюлярно сформированных пиридиновых связей с поступлением в биологические среды пиридинолина – основного компонента коллагена, составляющего порядка 90 % органического матрикса. Учитывая то, что СОМР – кальций-связывающий пентамер, внеклеточный белок семейства тромбоспонинов, обеспечивающий целостность коллагеновой сети, – демонстрировал активную миграцию из суставных структурных субъединиц, можно сделать предположение о прогрессировании деструктуризации суставного хряща, сухожилий и синовиальной оболочки на молекулярном уровне уже на этапе первичных признаков повреждения коленных суставов.

В качестве маркера ремоделирования суставного хряща нами был избран хрящевой гликопротеин УКЛ-40, который демонстрировал изменения, однонаправленные изменениями СОМР. Результаты проведенного исследования подтвердили наличие взаимосвязи между концентрацией в сыворотке крови данного белка и процессами деструкции хрящевой ткани. Тем не менее на этапе открытия данного протеомного метаболита ему отводилась роль показателя клеточной активности, в том числе митотической, моноцитов и макрофагов, выраженности локального и системного воспалительного ответов. Литературные источники

подтверждают наличие зависимости уровня YKL-40 от высокочувствительного СРБ [1]. Однако полученные нами данные свидетельствуют о том, что именно этот хрящевой гликопротеин может считаться более чувствительным маркером воспалительно-дегенеративных процессов в гиалиновом хряще на ранних стадиях ОА коленных суставов, нежели СРБ, несмотря на то, что оба метаболита относят по характеру экспрессии к белкам острой фазы воспаления.

Заключение

В патогенезе ранних стадий первичного ОА коленных суставов ведущая роль принадлежит дисбалансу цитокинов с выраженной гиперпродукцией интерлейкина-1 β . Дегенеративно-дистрофические и воспалительные процессы, затрагивающие субхондральную кость, синовиальную оболочку, гиалиновый хрящ, медиальные мениски, а также отдельные компоненты капсульно-связочного аппарата этих суставов, развиваются на фоне нарушений ремоделирования костной и хрящевой тканей. Уже на ранних стадиях заболевания (до появления выраженной клинической симптоматики и рентгенологических признаков) отмечаются признаки разобщения процессов метаболизма костной ткани с активизацией костной резорбции и интенсификацией костеобразования, а также дезорганизация внеклеточного матрикса гиалинового хряща, что может быть объективизировано на основании биохимического исследования концентрации специфических маркеров в биологических средах организма.

Таким образом, ранние проявления первичного ОА коленных суставов обусловлены глубокими нарушениями ремоделирования как субхондральной кости, так и гиалинового хряща, что находит свое отражение в изменениях содержания CrossLaps, остеокальцина, олигомерного матриксного белка, пиридинолина и гликопротеина YKL-40, что должно учитываться при создании патогенетически обоснованных методов коррекции глубоких метаболических сдвигов.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

- Александрова Е.Н., Новиков А.А., Насонов Е.Л. Роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании эффективности современной терапии ревматоидного артрита // Клиническая лабораторная диагностика. 2013. № 8. С. 3–13.
Aleksandrova E.N., Novikov A.A., Nasonov E.L. The role of biomarkers in diagnostics and forecasting of effectiveness of modern therapy of rheumatoid arthritis // Russian Clinical Laboratory Diagnostics. 2013. No. 8. P. 3–13.
- Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза // Consilium medicum. 2009. Т. 11, № 9. С. 91–95.
Badokin V.V. The value of inflammation in osteoarthritis progression // Consilium medicum. 2009. Vol. 11, No. 9. P.91–95.
- Гладкова Е.В., Карякина Е.В., Мамонова И.А. [и др.]. Иммунная реактивность костной ткани у пациентов с остеоартрозом // Медицинская иммунология. 2015. Т. 17, № 5. С. 329.
Gladkova E.V., Karyakina E.V., Mamonova I.A. [et al.]. Bone tissue immune reactivity in patients with osteoarthritis // Medical Immunology (Russia). 2015. Vol. 17, No. 5. P. 329.
- Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1 С. 36–41.
Kabalyk M.A. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis // Pacific Medical Journal. 2017. No. 1. P. 36–41.
- Кавалерский Г., Сметанин С., Лычагин А., Мойсов А. Факторы риска развития остеоартроза коленного сустава // Врач. 2017. № 3. С. 22–24.
Kavalersky G., Smetanin S., Lychagin A., Moysov A. Risk factors for knee osteoarthritis // The Doctor. 2017. No. 3. P. 22–24.
- 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. Т. 100, № 2. С. 238–247.
Karyakina E.V., Norkin I.A., Gladkova E.V. [et al.]. Structural and functional characteristics of bone tissue and blood cytokines in health and disease of the joints // Russian Journal of Physiology. 2014. Vol. 100, No. 2. P. 238–247.
- Кундер Е.В., Тябут Т.Д., Буглова А.Е. Ацеклофенак при остеоартрозе: эффективность, безопасность, хондропротекция // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014. Т. 12, № 6. С. 34–43.
Kunder E.V., Tyabut T.D., Buglova A.E. Aceclofenac in osteoarthritis: efficiency, safety and chondroprotection // International Reviews: Clinical Practice and Health. 2014. Vol. 12, No. 6. P. 34–43.
- Пилипович А.А. Остеоартроз: патогенетические и терапевтические аспекты // Русский медицинский журнал. 2016. № 7. С. 464–468.
Pilipovich A.A. Osteoarthritis: pathogenetic and therapeutic aspects // Russian Medical Journal. 2016. No. 7. P. 464–468.

Поступила в редакцию 22.05.2018.

THE ROLE OF DERANGEMENTS IN HYALINE CARTILAGE REMODELING IN PATHOGENESIS OF THE EARLY STAGES OF KNEE OSTEOARTHRITIS

E.V. Gladkova, N.A. Romakina, I.V. Babushkina, S.V. Belova, E.A. Persova

Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery of Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky (148 Chernyshevskogo St. Saratov 410002 Russian Federation)

Objective: The objective is to study the role of hyaline cartilage remodeling disorders in the early stages of osteoarthritis.

Methods: We examined 73 female patients with early knee osteoarthritis symptoms and 20 healthy women (average age 52 y.o.). All patients were examined with magnetic resonance imaging, sonography for knee joints; blood serum levels were determined for interleukin-1 β , neopterin, highly sensitive C-reactive protein, osteocalcin, CrossLaps, pyridinoline, oligomeric cartilage matrix protein (Human Cartilage Oligomeric Matrix Protein – COMP) and cartilage glycoprotein YKL-40.

Results: We noted an increase of interleukin-1 β level at normal values of C-reactive protein and neopterin in blood serum. Markers of remodeling of cartilage and bone tissue (osteocalcin, CrossLaps, pyridinoline, COMP and cartilage glycoprotein YKL-40) showed a significant increase of concentration compared with control values.

Conclusions: Cytokine imbalance with pronounced hyperproduction of interleukin-1 β plays a leading role in the pathogenesis of the early stages of primary osteoarthritis of the knee joints. Degenerative and dystrophic and inflammatory processes affecting the subchondral bone, synovium, hyaline cartilage, medial menisci, and also separate components of capsular ligamentous apparatus these joints develop against the remodeling disorders of bone and cartilage tissues.

Keywords: osteoarthritis, women, cytokines, markers of cartilage remodeling