15. Zeng J, Gong Q, Liu H, et al. Complete fracture-dislocation of the thoracolumbar spine without neurological deficit: A case report and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2018; 97 (9): e0050. DOI: 10.1097/MD. 0000000000010050.

16. Su Y, Wang X, Ren D, et al. A finite element study on posterior short segment fixation combined with unilateral fixation using pedicle screws for stable thoracolumbar fracture. Medicine (Baltimore) 2018; 97 (34): 1–7. DOI: 10.1097/MD. 0000000000012046.

17. Donnik AM, Kirillova IV, Kossovich LYu, et al. Biomechanical modeling of reconstructive intervention on the thoracolumbar transition. AIP Conf. Proc 8th Polyakhov's Reading. 8th Polyakhov's Read. Proc. Int. Sci. Conf. Mech. 2018: 90–102. DOI: 10.1063/1.5034741.

18. Lima LVPC, Charles YP, Rouch P, et al. Limiting interpedicular screw displacement increases shear forces in screws: A finite element study. Orthop Traumatol Surg Res 2017; (103): 721–6. DOI: 10.1016/j. otsr. 2017.05.004.

19. Likhachev SV, Zaretskov VV, Arsenievich VB, et al. Optimization of transpedicular spondylosynthesis application for type A3 lesions of the thoracolumbar transition: clinical experimental study. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2019; 15 (2): 275–83. Russian (Лихачев С. В., Зарецков В. В., Арсениевич В. Б. и др. Оптимизация использования транспедикулярного спондилосинтеза при повреждениях типа А3 переходного грудопоясничного отдела позвоночника: клинико-экспериментальное исследование. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (2): 275–83).

20. Couvertier M, Germaneau A, Saget M, et al. Biomechanical analysis of the thoracolumbar spine under physiological loadings: Experimental motion data corridors for validation of finite element models. Proc Inst Mech Eng Part H J Eng Med 2017; 231 (10): 975–81.

УДК 616–072:616–091.816:616.72–018.3 Оригинальная статья

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ДИАГНОСТИКИ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ ОСТЕОАРТРОЗА

Н. А. Ромакина *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, старший научный сотрудник отдела инновационных проектов в травматологии и ортопедии, кандидат медицинских наук;* ***Е. В. Гладкова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, начальник отдела фундаментальных и клинико-экспериментальных исследований, кандидат биологических наук;* ***Ю. И. Титова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики;* ***Ю. К. Гладкова*** *— ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студентка.*

POSSIBILITY OF COMPLEX DIAGNOSTICS OF INITIAL STAGES OF OSTEOARTHROSIS

N. A. Romakina *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Senior Research Assistant of Department of Innovations in Traumatology and Orthopedics, PhD;* ***E. V. Gladkova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of Department of Fundamental, Clinical and Experimental Research, PhD;* ***Yu. I. Titova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Radiologist of Department of Radiology;* ***Yu. K. Gladkova*** *— Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student.*

Дата поступления — 16.03.2020 г. Дата принятия в печать — 04.06.2020 г.

Ромакина Н. А., Гладкова Е. В., Титова Ю. И., Гладкова Ю. К. **Возможности комплексной диагностики начальных стадий остеоартроза. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16 (2): 494–499.**

Цель: оценить возможности магнитно-резонансной томографии, в том числе Т2-релаксометрии, в комплексе с лабораторными исследованиями биологических маркеров в диагностике патологии гиалинового хряща на начальных стадиях остеоартроза (ОА) коленных суставов. *Материалы и методы*. Под наблюдением находились 37 лиц обоего пола в возрасте 35–50 лет с жалобами на периодическую боль и дискомфорт в коленных суставах (основная группа). Группу контроля составили 20 человек того же возраста без клинических проявлений патологии суставов. Инструментальное исследование включало в себя рентгено-, ультрасоно- и магнитно-резонансную томографию коленных суставов, в том числе Т2-релаксометрию. Определяли содержание олигомерного матриксного белка хряща (COMP) в сыворотке крови и суточные потери с мочой С-концевых телопептидов коллагена II типа Urine CartiLaps (CTX–II). Воспалительная активность оценена по содержанию в сыворотке крови интерлейкина-1β (ИЛ-1β), определенного методом мультиплексного анализа, и концентрации С-реактивного протеина. *Результаты*: у пациентов основной группы повышалось содержание структурных биополимеров экстрацеллюлярного матрикса хрящевой ткани (COMP в сыворотке крови, суточной экскреции CTX–II) и нарастание воспалительной активности по сравнению с данными, полученными в контрольной группе. Корреляционная связь между концентрацией COMP и цифровыми данными, полученными при Т2-релаксометрии (в у. е.), характеризовалась как положительная сильная (R=0,83) между COMP и толщиной суставного хряща (в мм) по данным ультразвукового исследования (УЗИ) — как отрицательная средняя (R= –0,63). Взаимосвязи той же направленности выявлены между уровнем суточной экскреции CTX–II и результатами морфометрии суставного хряща по данным УЗИ (R= –0,59). *Заключение*. Структурные изменения внеклеточного матрикса на ранних стадиях ОА могут быть объективизированы с помощью Т2-релаксометрии хряща и определения содержания в биологических средах COMP и CTX–II.

Ключевые слова: остеоартроз, метаболизм хряща, Т2-релаксометрия, мультиплексный анализ.

Romakina NA, Gladkova EV, Titova YuI, Gladkova YuK. **Possibility of complex diagnostics of initial stages of osteoarthrosis. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2020; 16 (2): 494–499.**

Objective: To evaluate capabilities of magnetic resonance imaging including T2 relaxometry in combination with laboratory studies of biological markers for diagnostics of hyaline cartilage pathology in the initial stages of knee joint osteoarthritis (OA). *Material and Methods*: 37 patients of both sexes aged 35–50 years suffering from intermittent pain and discomfort in their knee joints (the main group). The control group was made up of 20 persons of the same age without clinical manifestations of joint pathology. Instrumental research included radiography, ultrasonography, and magnetic resonance imaging of knee joints, including T2 relaxometry measurement. The cartilage oligomeric matrix protein (COMP) content and daily urinary losses of C-terminal telopeptides of collagen type II Urine CartiLaps (CTX

II) were determined. Inflammatory activity was evaluated by serum interleukin-1β (Il-1β) with multiplex analysis and C-reactive protein concentration. *Results:* The increased content of cartilage extracellular matrix biopolymers in the biological fluids (serum COMP, urine excretion Urine CartiLaps (CTX II)) and inflammatory activity was found in patients of the main group compared to those in patients of the control group. Correlation between the COMP concentration and T2 relaxometry digital data (in CU) was characterized as positive strong (R = 0.83), and between COMP and articular cartilage thickness (in mm) on ultrasound data as negative medium (R = –0.63). Interconnections of the same kind were found between the level of daily excretion CTX II and articular cartilage morphometry findings with ultrasound (R = –0.59). *Conclusion*: Structural changes in the extracellular matrix in early stages of OA can be objectified using T2 cartilage relaxometry and determining COMP as well as CTX II in biological media.

Keywords: osteoarthrosis, metabolism of cartilage, T2 relaxometry, multiplex assay.

Введение. Остеоартрозом (ОА) страдает 10–20% населения в мире, и в последние десятилетия распространенность его в популяции неуклонно возрастает [1–5]. При этом в структуре данного заболевания около ⅓ случаев составляет ОА с преимущественной локализацией в коленных суставах [3]. Согласно данным отечественных и зарубежных исследователей [6–8], перспективным направлением развития диагностических и терапевтических подходов в отношении ОА является наиболее раннее выявление дегенерации хряща. По современным представлениям, в основе патогенеза ОА лежит аутовоспаление [1, 9]. При ОА возникает клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), причем первоначально изменения происходят на молекулярном уровне с последующими морфологическими изменениями всех тканей сустава, приводя к анатомическим и физиологическим нарушениям. М.А. Кабалык и соавторы [9, 10] предлагают выделять различные молекулярные эндотипы ОА, исходя из системного молекулярного ответа на стресс: воспалительный, оксидативный и смешанный, что определяет клинические и структурные проявления заболевания. Ряд авторов отмечает сильную корреляцию воспаления с выраженностью болевого синдрома и функциональными нарушениями опорно-двигательной системы [11]. По мнению S. Vilá [12], также не вызывает сомнений роль медиатора острого и хронического воспаления ИЛ-1β в процессах апоптоза и клеточной пролиферации при различных молекулярных подтипах ОА.

Основным неколлагеновым белком матрикса суставного хряща является COMP, который встречается не только в составе суставного хряща, но и в некоторых других тканях (связках, сухожилиях, менисках, синовиальной оболочке) [13]. Его основной функцией в матриксе соединительной ткани является стабилизация трехмерной структуры коллагеновых волокон. Повышенные количества COMP высвобождаются из хрящевого матрикса при ряде заболеваний суставов различной этиологии и попадают в кровь. Этот белок имеет длительный период циркуляции в кровотоке, что позволяет использовать уровень COMP в крови в качестве маркера, отражающего изменения метаболизма хряща при патологии суставов [14, 15]. Структурную целостность хряща отражает и другой биомаркер: фрагменты С-концевых телопептидов, образующихся при деградации коллагена II типа под воздействием на внеклеточный хрящевой матрикс коллагеназ и цитокинов.

Таким образом, выявление ранних признаков развития ОА на основании идентификации специфических биологических маркеров в биологических средах, а также дополнительное использование неинвазивных методов диагностики, является актуальным направлением исследований.

Цель: оценить возможности магнитно-резонансной томографии, в том числе Т2-релаксометрии, в комплексе с лабораторными исследованиями биологических маркеров, в диагностике патологии гиалинового хряща на начальных стадиях ОА коленных суставов.

Материалы и методы. Обследовано 37 лиц обоего пола в возрасте 35–50 лет (9 мужчин и 28 женщин). Критерии включения в исследование: у лиц основной группы 1) наличие жалоб на периодическую боль и дискомфорт в коленных суставах при ходьбе и занятиях спортом, 2) длительность анамнеза не менее двух лет, 3) отсутствие какого-либо лечения (противовоспалительная, хондропротективная, метаболическая терапия, физио-функциональное лечение). Группу контроля составили 20 человек того же возраста без клинических проявлений заболеваний суставов, не получавших какие-либо лекарственные препараты на момент обследования. Критериями исключения явились: онкологические, сердечно-сосудистые, эндокринные заболевания, системные заболевания соединительной ткани, иммунодефицитные состояния, тяжелые травмы опорно-двигательного аппарата. Все участники дали добровольное информированное согласие на комплексное клинико-лабораторное, инструментальное обследование, которое было проведено с соблюдением основных этических принципов проведения медицинских исследований с участием людей, изложенных в Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации.

Интенсивность боли в суставах у испытуемых объективизировали по 100-мм визуально-аналоговой шкале. Оценка функционального статуса произведена по Оксфордской шкале для изучения исходов травм и остеоартрита коленного сустава KOSS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) путем анкетирования участников по 100 ключевым вопросам, характеризующим основные аспекты жизнедеятельности. Лучевые методы диагностики включали в себя рентгенографию, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию коленных суставов. Рентгенологическое обследование проводили в прямой проекции с максимально разогнутым положением коленного сустава и боковой проекции при сгибании в суставе до 15º в положении лежа. УЗИ мягкотканых структур выполняли с использованием аппарата «Siemens-2000» (Германия). Магнитно-резонансное (МР) исследование производили на томографе с магнитным полем 1,5Т аппарат Echelon (Hitachi, Япония) с использованием импульсных последовательностей: T1, T2, Pd с сатурацией жировой ткани и Т2-релаксометрия с цветным картированием (программа «T2 Relax Map»). Томограммы были выполнены во фронтальной, сагиттальной и аксиальной проекциях, со срезами толщиной 3–4 мм.

Для уточнения состояния мягкотканных структур и определения степени хондродегенерации прово-

Ответственный автор — Ромакина Наталья Александровна
Тел.: +7 (927) 6211798
E-mail: natalya.romakina.niiton@mail.ru

дили МР-томографию. Первым этапом выполняли стандартное исследование с предварительной оценкой качества суставного хряща и выявлением «проблемных зон». Вторым этапом осуществляли Т2-релаксометрию хряща («T2 Relax Map») на сагиттальных срезах с последующей компьютерной реконструкцией изображения, построением цветных Т2-карт и получением цифровых данных. Для кодирования оттенков цветных карт был выбран параметр «Rainbow». При проведении Т2-картирования зоны интереса (ROI) выбирали в области нагружаемой части мыщелков бедренной кости («проблемной») — ROI: 2, 3, 4 и менее нагружаемой (интактной) — ROI: 1, 5, 6, которые и использовали в качестве контрольного значения.

Особенности клеточного состава периферической крови изучены на основании стандартного гематологического исследования, выполненного на автоматическом анализаторе («Sysmex XN-10», Япония). Для оценки метаболизма суставного гиалинового хряща в образцах сыворотки крови обследуемых лиц определяли содержание олигомерного матриксного белка хряща («Human COMP ELISA Kit»), учитывая степень предварительного разведения образцов, методом твердофазного иммуноферментного анализа. Об интенсивности деструкции соединительнотканных структур судили на основании изучения величины суточной экскреции с мочой С-концевых телопептидов коллагена II типа «Urine CartiLaps (CTX II) EIA Immunodiagnostic systems holdings», определяемых методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном спектрофотометре «Antos 2020» (UK). С целью оценки системных воспалительных реакций определяли концентрацию С-реактивного белка (CRP) в сыворотке крови турбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «Sapphire 400» (Япония), а также оценивали содержание IL-1β методом мультиплексного анализа с помощью диагностической системы для мультипараметрического анализа «MAGPIX» (Luminex Corporation, USA) и аналитических систем «ProcartaPlex Human Basic Kit (Invitroden)», «MAGPIX Performance Ver Kit, IVD».

Статистическая обработка выполнена с использованием пакета программ Statistica 10.0. Для оценки результатов использовали методы непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни). Для выявления корреляционных связей между показателями использовали критерий Спирмена. Критический уровень значимости при проверке гипотез составил $p<0,05$.

Результаты. Градация боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов основной группы варьировала от слабой до умеренной. Индекс KOSS в контрольной группе составлял 98–100%, в опытной группе колебался от 70 до 87%.

Согласно результатам анкетирования с применением опросника KOSS, пациенты основной группы практически не испытывали выраженного дискомфорта в области коленных суставов в повседневной жизни, но отмечали отдельные признаки функциональной несостоятельности при активных нагрузках (табл. 1).

При проведении инструментальных методов обследования у 23 пациентов основной группы рентгенологическая стадия ОА определена как 0–1, у остальных 14 пациентов — как 1–2 (по классификации J. Lawrence и J. Kellgren). УЗИ коленных суставов у 11 пациентов (30%) основной группы выявило наличие только отдельных неспецифических изменений: наличие минимальной выраженности синовита (утолщение синовиальной оболочки и незначительное количество жидкости в полости сустава), признаки дегенеративных изменений гиалинового хряща и менисков в виде неоднородности структуры, умеренные воспалительные изменения параартикулярных тканей в виде лигаментита коллатеральных связок.

В целом стандартные инструментальные методы исследования, наиболее часто используемые в клинической практике, — рентгенография и УЗИ — показали невысокую информативность при начальных дегенеративных изменениях коленных суставов.

Интактный хрящ, имеющий нормальные морфологические характеристики, на полученных при помощи T2 Relax Map изображениях условно соответствовал зеленому цвету, а дегенеративно измененный — желтому, оранжевому и красному. На цветных картах участки измененного хряща были более отчетливо визуализированы, что позволило уточнить их анатомо-топографическое расположение. В зонах с дегенерацией и истончением хряща, хондромаляцией, предварительно выявленных при стандартном протоколе МР-исследования, зафиксированы изменения времени Т2-релаксации, что может быть обусловлено структурными изменениями протеогликано-коллагенового матрикса.

Лабораторные исследования показали, что у пациентов основной группы имелось повышенное содержание в биологических жидкостях структурных биополимеров ЭЦМ хрящевой ткани, а также нарастание маркеров воспалительной активности (табл. 2). Повышенные значения COMP в сыворотке крови и нарастание суточных потерь фрагментов CTX–II свидетельствовало об интенсификации катаболических процессов в сложно упорядоченных структурах ЭЦМ.

Основываясь на полученных лабораторных данных, характеризующих выраженность воспалитель-

Таблица 1

Результаты исследования функционального состояния коленных суставов с применением опросника KOSS, баллы

Показатель по категориям опросника	Группы	
	основная (*n*=37)	контроля (*n*=20)
Боль	91,8	96,9*
Функционирование в повседневной жизни	91,0	98,1*
Функционирование при занятиях спортом и активном отдыхе	76,8	96,9*
Общее качество жизни	86,2	99,5*

Примечание: * — значимость различий по сравнению с группой контроля $p<0,05$.

Таблица 2

Лабораторные показатели у пациентов с ранними проявлениями первичного остеоартроза коленных суставов и лиц контрольной группы, Me (Q25; Q75)

Изучаемые показатели	Группы	
	основная (*n*=37)	контроля (*n*=20)
Концентрация COMP, нг/мл,	$16,8\times10^2$ ($12,9\times10^2$; $18,9\times10^2$)	$9,6\times10^2$ ($6,6\times10^2$; $10,4\times10^2$)*
Уровень суточной экскреции Urine CartiLaps (CTX II), мг/сутки	17,6 (11,2; 20,8)	6,9 (3,0; 8,3)*

Примечание: * — значимость различий по сравнению с контрольной группой $p<0,05$.

Таблица 3

Гематологические показатели активности воспалительного процесса у пациентов с ранними проявлениями остеоартроза коленных суставов, min–max

Показатели основной группы	Подгруппа	
	№1 (*n*=25)	№2 (*n*=12)
Концентрация высокочувствительного CRP, мг/л	5–8	0–5
СОЭ, мм/ч	10–20	5–10
Концентрация IL-1β, ммоль/л	4,6–7,0	0–4,5
Наличие «левого сдвига» в лейкоцитарной формуле	Есть	Нет

Таблица 4

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

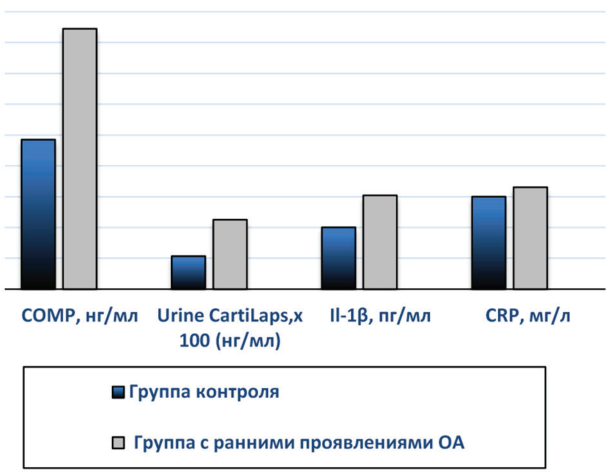
Показатели метаболизма хрящевой ткани	Т2-релаксометрия хряща в проекции мыщелков бедренной кости, у. е.	Толщина хряща в области мыщелков бедренной кости по данным УЗИ, мм
COMP нг/мл	*R*=0,83*	*R*= –0,63*
Urine CartiLaps (CTX II), мг/сутки	*R*=0,79*	*R*= –0,59*

Примечание: R* — величина коэффициента ранговой корреляции Спирмена; $p<0,05$.

ных проявлений у пациентов, все лица основной группы были разделены условно на две подгруппы: подгруппа №1 — с явными признаками воспалительной активности и подгруппа №2 — пациенты с нормальными значениями маркеров воспаления (табл. 3).

У пациентов с ранними проявлениями ОА коленных суставов с признаками повышенной воспалительной активности отмечали наличие соответствующих изменений в лейкоцитарной формуле, повышение СОЭ, увеличение содержания IL-1β, а также концентрации высокочувствительного CRP. Следует отметить, что в подгруппе №1 основной группы имелась тенденция к более выраженному накоплению в биологических средах изученных продуктов деструкции внеклеточного матрикса (рисунок).

С целью установления значимых взаимосвязей был проведен корреляционный анализ связей между показателями метаболизма хрящевой ткани и данными лучевых методов исследования при ранних проявлениях ОА. В результате корреляционная связь между концентрацией COMP и цифровыми данными, полученными при Т2-релаксометрии (у. е.), в основной группе характеризовалась ($p<0,05$) как положительная сильная (*R*=0,83), между COMP и толщиной суставного гиалинового хряща (в мм) по данным УЗИ — как отрицательная связь средней силы (*R*= –0,63). Взаимосвязи той же направленности, но с меньшей степенью выраженности, выявлены между уровнем суточной экскреции с мочой CTX–II и результатами морфометрии суставного гиалинового хряща по данным Т2-релаксометрии и УЗИ (*R*=0,79 и *R*= –0,59 соответственно) (табл. 4).



Значения маркеров метаболизма соединительной ткани и показателей воспалительной активности у пациентов основной группы и группы контроля

Обсуждение. Проблема раннего выявления ОА на доклинической стадии или при минимальных проявлениях патологических изменений в суставах остается актуальным направлениям исследований, чему способствует развитие широкого спектра способов воздействия на ремоделирование суставных структур при дегенеративно-дистрофических его изменениях: хондропротективная терапия, PRP-терапия, имплантация аутологичных хондроцитов, остеохондральная трансплантация и прочие, поиск ранних предикторов возникновения и прогрессирования ОА, что в дальнейшем может быть использовано при разработке эффективных, патогенетически обоснованных диагностических и лечебных алгоритмов [4, 7, 13–15].

Объективизация имеющихся метаболических нарушений в соединительнотканных структурах системы коленных суставов невозможна без разработки и внедрения в клиническую практику высокочувствительных методов молекулярной и лучевой диагностики. К данному направлению научно-практического поиска относят изучение уровней поступления в биологические среды специфических коллагеновых и неколлагеновых белков, являющихся структурообразующими элементами высокоорганизованного ЭЦМ суставного гиалинового хряща [3, 7, 13].

Предположено, что высокий уровень ИЛ-1β при воспалительном подтипе ОА, хотя и стимулирует продукцию хондроцитами протеаз и усиливает пролиферацию хондроцитов и синовиальных фибробластов, но данная пролиферативная активность происходит неполноценно, что приводит к формированию грубоволокнистого хряща на фоне хронического воспаления [12].

Отличительной особенностью патогенеза ОА, в том числе ранних его проявлений, является выраженный дисбаланс ката- и анаболических процессов в суставном гиалиновом хряще, результатом чего становится избыточное поступление в биологические среды продуктов деградации его внеклеточного матрикса. Учитывая то обстоятельство, что преобладающими структурными единицами суставного хряща является коллаген II типа, образующего сеть с аггреканом, сульфатированными протеогликанами, гиалуроновой кислотой и минорными коллагенами, исследование изменений их концентраций в субстратах имеет определенное прогностическое и диагностическое значение [5]. Существенное повышение уровня суточной экскреции фрагментов коллагена II типа, выявленное нами при начальных стадиях ОА коленных суставов, могло быть следствием как избыточного действия комплекса протеолитических ферментов, так и дезорганизации фибриллярных комплексов в условиях одновременного действия целого ряда неблагоприятных факторов. Среди них основными дестабилизирующими внеклеточный матрикс причинами являются синтез неполноценных структурных макромолекул, снижение резистентности суставного хряща к осевой нагрузке, нарушение биомеханических соотношений.

Немаловажная роль в поддержании структурной целостности коллагеновой сети суставного гиалинового хряща принадлежит гликопротеину COMP. У пациентов основной группы обнаружено существенное повышение сывороточных уровней названного структурного протеина, что могло свидетельствовать об интенсификации процессов тканевой деструкции. Именно данный пентамер из семейства тромбоспондиновых белков в большей степени ассоциирован с повреждением тканей суставного гиалинового хряща, и является предиктором его разрушения еще до появления рентгенологических и даже МР-признаков деградации ЭЦМ, демонстрируя также определенную зависимость его концентраций от минеральной плотности костной ткани, возраста пациентов, а также активности заболевания [14, 15].

Динамика изменения концентраций коллагена II типа является более поздним маркером деструкции тканей суставного гиалинового хряща, нежели COMP, поскольку изначально происходит поступление в системный кровоток молекул COMP и аггрекана, а разрушение химических связей с освобождением С-терминального телопептида происходит уже вследствие данных структурных изменений. В конечном итоге степень гидратации тканей, ее биохимический состав и особенности структурного распределения полипептидных комплексов в ЭЦМ суставного гиалинового хряща влияют на характеристики МР-сигнала [16–18]. Повреждение протеогликано-коллагенового комплекса приводит к уменьшению микровязкости и увеличению содержания свободной жидкости, что сопровождается увеличением времени Т2-релаксации. МРТ является неинвазивным способом объективизации структурных изменений хряща *in vivo*, что представляется ее преимуществом. Основываясь на сведениях из литературных источников, можно утверждать, что современные МР-техники позволяют визуализировать самые ранние изменения суставных структур. Известен ряд технологий, позволяющих объективизировать структурные изменения хрящевой ткани: МР-контрастирование суставного хряща препаратами гадолиния (dGEMIC: delayed Gadolinium Enhanced MRI of Cartilage), измерение времени релаксации Т1 и Т2, компьютерное моделирование его толщины и объема, диффузионная МРТ суставного хряща и прочие, достаточно широко использующиеся для исследовательских и практических целей, преимущественно в зарубежной практике [17–20]. Однако в доступной литературе имеются только единичные сообщения о создании комплексных диагностических алгоритмов при ОА, базирующихся на лабораторно-инструментальных способах оценки суставных структур [20].

Таким образом, дополнительное использование в протоколе МР-исследования коленного сустава Т2-картирования хряща мыщелков и пателлофеморального сочленения позволило выявить и морфологически объективизировать такие проблемы, как различной степени хондромаляция мыщелков, артрозные изменения в пателлофеморальном сочленении у пациентов с хронической болью в переднем отделе коленного сустава.

При проведении корреляционного анализа полученных данных нами выявлено наличие выраженной положительной связи между цифровыми данными, полученными при Т2-релаксометрии и уровнем COMP, и менее выраженной — между результатами лучевых методов визуализации состояния суставного гиалинового хряща и величиной суточных потерь с мочой С-терминальных телопептидов коллагена II типа у лиц с ранними проявлениями ОА.

В целом можно заключить, что использование Т2-картирования суставного гиалинового хряща в комплексе с определением биохимических маркеров деградации скелетных соединительных тканей в биологических жидкостях пациентов группы риска развития и прогрессирования ОА открывает широкие возможности для ранней диагностики дегенеративных изменений хряща и неинвазивного динамического наблюдения за состоянием хрящевой ткани в процессе лечения ОА коленного сустава.

Заключение. У лиц с начальными клиническими проявлениями ОА дисбаланс ана- и катаболических процессов в суставном гиалиновом хряще приводит к нарушению состава и структурной несостоятельности его внеклеточного матрикса, что может быть объективизировано на основании комплексного инструментально-лабораторного обследования, включающего в себя Т2-картирование как неинвазивный высокочувствительный метод диагностики морфологических изменений и определение содержания в биологических средах COMP и СТХ II.

Результаты корреляционного анализа показали, что дезорганизация трехмерной структуры коллагена II типа, выявляемая при МРТ-исследовании у пациентов с ранними проявлениями ОА, связаны с повышением уровня COMP в сыворотке крови и величиной суточной экскреции с мочой СТХ II.

При обследовании лиц с начальными проявлениями ОА коленных суставов при наличии клинической симптоматики, но отсутствии значимых рентгенологических изменений, целесообразно включать дополнительно в диагностический комплекс лабораторные тесты, характеризующие хрящевой метаболизм и воспалительную активность процесса.

Конфликт интересов. Статья выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России «Разработка комплексной методики раннего выявления нарушений ремоделирования суставного хряща у лиц с повышенным риском развития остеоартроза крупных суставов» (номер государственной регистрации НИОКТР АААА-А18-118020290176-9).

References (Литература)

1. Alekseeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. Russian medical journal 2019; (4): 2–6. Russian (Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. Русский медицинский журнал 2019; (4): 2–6).
2. Russian Clinical Guidelines. Rheumatology/Ed. Nasonova EL. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 464 p. Russian (Российские клинические рекомендации. Ревматология/под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 464 с.)
3. Samorodskaya IV. Advising osteoarthritis patients in accordance with new NICE recommendations. Russian medical journal. Rheumatology 2014; (31): 2170. Russian (Самородская И.В. Ведение пациентов с остеоартритом в соответствии с новыми рекомендациями NICE. Русский медицинский журнал. Ревматология 2014; (31): 2170).
4. Rousseau JC, Delmas PD. Biological markers in osteoarthritis. Nat Clin Pract Rheumatol 2007; 3 (6): 346–56.
5. Li ZN, Wei XC. Diagnosis value of biological markers CTX–II in osteoarthritis. Zhongguo Gu Shang 2008; 21 (9): 719–22.
6. Nasnikova IYu, Morozov SP, Filisteev PA. Magnetic resonance tomography: quantitative assessment methods in articular cartilage structure analysis of in patients with osteoarthrosis. Russian electronic journal of radiology 2011; 1 (3): 75–81. Russian (Насникова И.Ю., Морозов С.П., Филистеев П.А. Магнитно-резонансная томография: методы количественной оценки состояния суставного хряща у больных с остеоартрозом. Российский электронный журнал лучевой диагностики 2011; 1 (3): 75–81.
7. Stogov MV, Ovchinnikov EN. Laboratory tests in preclinical diagnosis of osteoarthrosis. An analytical review. Genij Ortopedii 2016; (1): 96–103. Russian (Стогов М.В., Овчинников Е.Н. Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. Аналитический обзор. Гений ортопедии 2016; (1): 96–103).
8. Smith HE, Mosher TJ, Dardzinski BJ. Spatial Variation in Cartilage T2 of the Knee. Journal of magnetic resonance imaging 2001; (14): 50–55.
9. Kabalyk MA, Gnedenkov SV, Kovalenko TS, et al. Molecular subtypes of osteoarthritis. Pacific Medical Journal 2017; (4): 40–4. Russian (Кабалык М.А., Гнеденков С.В., Коваленко Т.С. и др. Молекулярные подтипы остеоартрита. Тихоокеанский медицинский журнал 2017; (4): 40–4).
10. Kabalyk MA. Opportunities of magnetic resonance imaging in diagnosis of microstructural changes of articular cartilage in osteoarthritis. Perm medical journal 2018; 35 (3): 15–23. Russian (Кабалык М.А. Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике микроструктурных изменений суставного хряща при остеоартрите. Пермский медицинский журнал 2018; 35 (3): 15–23).
11. Mustafin RN, Khusnutdinova EK. Molecular Mechanisms of Osteoarthrosis. Medical care 2015; (3): 86–92. Russian (Мустафин Р.Н., Хуснутдинова Э.К. Молекулярные механизмы развития остеоартроза. Лечебное дело 2015; (3): 86–92).
12. Vilá S. Inflammation in Osteoarthritis. Puerto Rico health sciences journal 2017; 36 (3): 123–9.
13. Gajdukova IZ, Rebrov AP. Biomarkers in joint diseases, state of the problem and application perspectives. Scientific practical rheumatology 2012; 54 (5): 73–9. Russian (Гайдукова И.З., Ребров А.П. Биомаркеры при заболеваниях суставов, состояние проблемы и перспективы применения. Научно-практическая ревматология 2012; 54 (5): 73–9).
14. Starodubtseva IA, Vasilieva LV. The comparative analysis of level of oligomeric matrix protein of cartilage in blood serum of patients with diseases of musculo-skeletal system. Russian Clinical Laboratory Diagnostics 2016; 61 (2): 83–6. Russian (Стародубцева И.А., Васильева Л.В. Сравнительный анализ уровня олигомерного матриксного протеина хряща в сыворотке крови пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы. Клиническая лабораторная диагностика 2016; 61 (2): 83–6).
15. Hoch JM, et al. Serum cartilage oligomeric matrix protein (sCOMP) is elevated in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage 2011; 19 (12): 1396–1404.
16. Baum T, Joseph GB, Karampinos DC, et al. Cartilage and meniscal T2 relaxation time as non-invasive biomarker for knee osteoarthritis and cartilage repair procedures. Osteoarthritis Cartilage 2013; 21 (10): 1474–84.
17. Binks DA, Hodgson RJ, Ries ME, et al. Quantitative parametric MRI of articular cartilage: a review of progress and open challenges. Br J Radiol 2013; 86 (1023): 20120163.
18. Jungmann PM, Baum T, Bauer JS, et al. Cartilage Repair Surgery: Outcome Evaluation by Using Noninvasive Cartilage Biomarkers Based on Quantitative MRI Techniques? BioMed Research International 2014; Article ID 840170.
19. Mosher TJ, Dardzinski BJ. Cartilage MRI T2 Relaxation Time Mapping: Overview and Applications. Seminars in Musculoskeletal Radiology 2004; 6 (4): 355–68.
20. Abdel-Magied RA, Mohammed WF, Omar GMA, et al. Relation of osteopontine levels in plasma and synovial fluid of patients with knee osteoarthritis to magnetic resonance imaging findings of the knee joint. Int J Clin Rheumatol 2019; 14 (5): 216–24.