

## БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОСТЕОАРТРОЗА

Канд. биол. наук Ф. С. ЛЕОНТЬЕВА, канд. ветерин. наук Д. В. МОРОЗЕНКО, К. В. МАКОЛИНЕЦ

*ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины»,  
Харьков*

**Представлены современные данные о применении биохимических маркеров (гликопротеинов, гликозаминогликанов, С-реактивного белка, интерлейкинов, резистина, эйкозаноидов и др.) в диагностике остеоартроза.**

*Ключевые слова: остеоартроз, диагностика, биохимические маркеры.*

Предупреждение, лечение и реабилитация больных с дистрофическими поражениями суставов представляет собой актуальную проблему современной медицины. В настоящее время достоверно установлено, что в механизмах развития патологических процессов в суставах важнейшую роль играют компоненты внеклеточного матрикса — протеогликаны, гликозаминогликаны и коллагеновые белки [1]. В свою очередь, остеоартроз является одним из наиболее распространенных и социально значимых заболеваний взрослого населения. В структуре остеоартроза особое место принадлежит поражению суставов нижних конечностей, в частности голеностопного и коленного. Известно, что на всех стадиях остеоартроза имеет место явно или скрыто протекающий синовит. Появление компонентов разрушающегося суставного хряща (протеогликаны, коллаген, ферменты хондроцитов), образование костных фрагментов и остеофитов становится пусковым фактором развития остеоартроза. Заболевание характеризуется двумя параллельными процессами: деградацией и синтезом экстрацеллюлярного матрикса суставного хряща и субхондральной кости, и основная роль в регуляции этих процессов принадлежит системе цитокинов [2, 3]. Деструктивные цитокины, в частности IL-1 и TNF- $\alpha$ , высвобождаемые из синовиальной жидкости и хрящевой ткани, стимулируют хондроциты и приводят к увеличению синтеза коллагеназ, матриксных металло- и сериновых протеаз [4, 5]. Согласно современным данным, экстрацеллюлярный матрикс хрящевой ткани содержит не менее 40 нефибриллярных белков, преимущественно гликопротеинов, обычно называемых неколлагеновыми: тромбоспондин-5, хондрокальцин, фибронектины, тенасцин С и др. Они поддерживают связь хондроцитов с матриксом с помощью интегринов, стабилизируют структурную организацию матрикса и его связь с хондроцитами, участвуют в энхондральной ossификации, связывают кальций, гидроксиапатит и способствуют минерализации, активируют процессы сборки экстрацеллюлярного матрикса,

стимулируют пролиферацию хондробластов и рост хрящевой ткани [6, 7].

В последние годы ведется интенсивный поиск возможных биологических маркеров деградации и репарации хрящевой ткани сустава. На сегодня известно, что характерным лабораторным признаком деструкции хряща при остеоартрозе является потеря матриксом гликозаминогликанов (хондроитинсульфата, кератансульфата, гиалуриновой кислоты и др.) с повышением их содержания в сыворотке крови [8]. Биохимические маркеры можно использовать в клинических исследованиях для оценки эффективности патогенетической терапии, в частности, после применения лазерного излучения [9]. Согласно результатам исследований И. А. Боевой [10] были установлены корреляционные связи между уровнями скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, IL-1 и TNF- $\alpha$  и показателями боли в суставах, продолжительностью и выраженностью утренней скованности, ультразвуковыми параметрами, характеризующими воспалительные изменения в суставах. Это позволяет рассматривать указанные лабораторные маркеры как одни из критериев, характеризующих активность воспалительного процесса в суставах при остеоартрозе. Были также изучены изменения показателей электролитного состава синовиальной жидкости у больных гонартрозом. Эти изменения выражались в снижении показателя ионизированного кальция и повышении отношения показателя общего кальция к неорганическому фосфату, что указывает на поражение минеральной составляющей субхондральной зоны при развитии воспаления суставов [11].

По данным И. В. Гужевского и соавт. [12], для оценки эффективности лечения остеоартроза коленных суставов были использованы такие биохимические маркеры сыворотки крови, как коллагеназа, свободный и белоксвязанный оксипролин и общие гликозаминогликаны. С помощью данных тестов был выявлен ингибирующий эффект препарата, содержащего хондроитинсульфат и диметилсульфоксид, на катаболическую фазу метаболизма основных органических компонентов

хрящевой ткани при гонартрозе вне зависимости от этиологии заболевания.

Согласно результатам исследований [13] у больных гонартрозом после лечения препаратом глюкозамина сульфата отмечено значительное снижение активности протекания воспалительного процесса в соединительной ткани, о чем свидетельствует уменьшение содержания сиаловых кислот и серогликоидов в сыворотке крови. Приближенные значения исследованных биохимических показателей сыворотки крови и суставного выпота к нормальным величинам имело прогрессирующий характер. Динамика исследованных показателей обмена гликозаминогликанов и в сыворотке крови, и в суставном выпоте носила однонаправленный характер и совпадала по времени. Таким образом, показатели сиаловых кислот и серогликоидов можно использовать как диагностические маркеры для оценки интенсивности воспалительного процесса в суставах при остеоартрозе.

В клинико-экспериментальных исследованиях на крысах и собаках была обоснована информативность и целесообразность использования показателей состояния соединительной ткани (гликопротеинов, хондроитинсульфатов, фракций гликозаминогликанов и щелочной фосфатазы) в сыворотке крови в диагностике остеоартроза. Ранняя стадия экспериментального посттравматического дистрофически-деструктивного процесса в суставе белых крыс через 1 нед после травмы характеризуется повышенным уровнем гликопротеинов на фоне неизменного уровня всех фракций гликозаминогликанов. Стадия регенерации через две недели после повреждения сустава не сопровождается существенными отклонениями уровня сывороточных гликопротеинов, хондроитинсульфатов и фракций гликозаминогликанов от показателей интактной группы животных. Через четыре недели дистрофия и деструкция тканей сустава характеризуется повышенным содержанием общих хондроитинсульфатов за счет хондроитин-6-сульфата. Через 1,5 мес наблюдается усиление воспалительного процесса, о чем свидетельствует увеличение содержания гликопротеинов, всех фракций гликозаминогликанов и общих хондроитинсульфатов в сыворотке крови. Применение внутримышечных инъекций раствора глюкозамингидрохлорида при посттравматическом остеоартрозе коленного сустава белых крыс в дозе 50 мг/кг массы тела на протяжении 1,5 мес замедляло прогрессирование остеоартроза и способствовало репарации костной ткани [14].

Известно, что при остеоартрозе в хрящевой ткани наблюдается увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, за метаболизм и продукцию которых отвечают адипокины, в число которых входит резистин — полипептидный гормон, выделяемый жировой тканью в очаги воспаления. Было установлено, что для больных остеоартрозом характерны более высокие уровни резистина в сыворотке крови, чем в группе здоровых лиц.

Повышенный уровень резистина был обнаружен у 32,31% обследованных пациентов. Для больных с наиболее высоким уровнем резистина было характерно наличие полиостеоартроза со вторичным синовитом, продолжительностью заболевания более 10 лет и III–IV рентгенологической стадией. Можно предположить, что резистин, вырабатываемый адипоцитами, при остеоартрозе может действовать как иницирующий и поддерживающий воспаление в тканях сустава фактор. Это дает возможность оценить взаимосвязь между ожирением и патогенезом остеоартроза и по-новому взглянуть на перспективы профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов [15].

Для оценки активности воспалительного процесса в суставах были исследованы воспалительные медиаторы — эйкозаноиды в крови. Эйкозаноиды, являющиеся продуктами арахидоновой кислоты, при остеоартрозе стимулируют местные воспалительные процессы в суставах и модулируют системные физиологические ответы. У пациентов с остеоартрозом эйкозаноиды могут способствовать высвобождению металлопротеиназы-3 (коллагеназы, стромелизина) и металлопротеиназы-9 (желатиназы) из суставных тканей — наиболее агрессивных в отношении хряща лизосомных ферментов, что обычно коррелирует со степенью тяжести патологического процесса. Металлопротеиназы взаимно активируют друг друга путем энзиматического расщепления. Под влиянием этих ферментов у пациентов с остеоартрозом может осуществляться деполимеризация протеогликанов с образованием более мелких белково-полисахаридных комплексов, которые будут покидать хрящ и вызывать протеогликановую недостаточность. В целом, при остеоартрозе хрящ подвергается катаболическим (резорбция) и анаболическим (формация) процессам, причем первые преобладают, что ведет к потере субстанции матрикса и определяется действием гормонов, факторов роста и цитокинов, индуцирующих выработку эйкозаноидов [16].

При остеоартрозе возможно развитие остеопороза (остеопения), который развивается у женщин чаще, чем у мужчин, что связано с тяжестью структурных изменений суставов [17]. По данным авторов [18], развитие остеопороза сопровождается нарушениями пуринового обмена, а у женщин — липидного. Это отражается у мужчин в возрастании концентрации в крови мочевой кислоты, у женщин — гиперинсулинемии и повышении уровня  $\beta$ -микроглобулина.

Таким образом, биохимические маркеры являются важными диагностическими тестами при оценке активности воспалительного процесса, а также деструктивных изменений в суставах при остеоартрозе. Это позволяет применять биохимические показатели для лабораторной диагностики и оценки эффективности терапии остеоартроза в ортопедии и травматологии.

## Список литературы

1. *Матвеева Е. Л.* Биохимические изменения в синовиальной жидкости при развитии дегенеративно-дистрофических процессов в коленном суставе: автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Е. Л. Матвеева.— Тюмень, 2007.— 24 с.
2. Вміст цитокінів у сироватці крові хворих на остеоартроз / В. А. Філіпенко, Ф. С. Леонтєва, Д. В. Морозенко, І. В. Корж // Ортопедія, травматологія та протезування.— 2012.— № 3.— С. 52–55.
3. Про- и противовоспалительные цитокины и компоненты экстрацеллюлярного матрикса суставного хряща у больных с разными стадиями посттравматического деформирующего артроза суставов нижней конечности / А. Д. Ахметжан, З. А. Богоутдинов, И. А. Болотова [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*.— 2009.— Т. XVI, № 2.— С. 118–119.
4. *Davidson E. N.* TGF-beta and osteoarthritis / E. N. Davidson, P. M. Kraan // *Osteoarthritis Cartilage*.— 2007.— № 15 (6).— P. 597–604.
5. *Шостак Н. А.* Остеоартроз: вопросы патогенеза и лечение / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, М. В. Николенко // *Клиницист*.— 2010.— № 1.— С. 47–53.
6. *Омельяненко Н. П.* Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия): моногр. / Н. П. Омельяненко, Л. И. Слущкий.— Т. 2.— М.: Известия, 2010.— 600 с.
7. *Roughley P. J.* Articular cartilage and changes in arthritis. Noncollagenous proteins and proteoglycans in the extracellular matrix of the cartilage / P. J. Roughley // *Arthritis Res*.— 2001.— Vol. 3, № 6.— P. 342–347.
8. Показники метаболізму глікопротеїнів та глікозаміногліканів у діагностиці перебігу остеоартрозу великих суглобів / В. А. Філіпенко, Ф. С. Леонтєва, В. О. Туляков, І. В. Корж // *Літопис травматології та ортопедії*.— 2008.— № 1.— С. 81–84.
9. *Стародубцева И. А.* Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на показатели гликозаминогликанов у больных остеоартрозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. А. Стародубцева.— Воронеж, 2008.— 22 с.
10. *Боева И. А.* Место сывороточных уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов в определении степени активности суставного синдрома при остеоартрозе / И. А. Боева // *Укр. мед. альманах*.— 2008.— Т. 11, № 4.— С. 19–22.
11. Особенности синовиальной среды суставов и субхондральной зоны кости при гонартрозе / Е. Л. Матвеева, Е. В. Осипова, А. Г. Гасанова, О. К. Чегуров // *Травматология и ортопедия России*.— 2011.— № 4 (62).— С. 18–22.
12. К вопросу о локальном лечении некоторых типов первичного гонартроза у взрослых / И. В. Гужевский, С. И. Герасименко, А. А. Магомедов [и др.] // *Укр. журн. клінічної та лабораторної медицини*.— 2009.— Т. 4, № 1.— С. 70–74.
13. *Головаха М. Л.* Сравнительное биохимическое исследование результатов лечения больных с гонартрозом препаратами глюкозамина сульфата / М. Л. Головаха, Ф. С. Леонтєва, В. А. Туляков // *Укр. морфологічний альманах*.— 2010.— Т. 8, № 3.— С. 24–28.
14. *Сєгодін О. Б.* Патогенетичне обґрунтування ролі глікозаміногліканів у діагностиці та лікуванні остеоартрозу в собак: автореф. дис. ... канд. вет. наук / О. Б. Сєгодін.— Біла Церква, 2007.— 23 с.
15. Клинико-патогенетическое значение определения уровня резистина в сыворотке крови больных остеоартрозом / Д. А. Попов, Б. В. Завадовский, Л. Е. Сидорова [и др.] // *Вестн. Волгоградского гос. мед. университета*.— 2011.— Вып. 2 (38).— С. 109–111.
16. Уровень эйкозаноидов в крови при остеоартрозе у шахтеров / О. В. Синяченко, И. А. Козинская, В. К. Гринь, Е. Д. Дугина // *Укр. терапевт. журн.*— 2005.— № 2.— С. 9–12.
17. *Heybeli N.* Effect of prayer on osteoarthritis and osteoporosis: any difference between men and women? / N. Heybeli // *Rheumatol. Int.*— 2008.— Vol. 28, № 12.— P. 1291–1292.
18. *Добровинская Е. В.* Половой диморфизм остеодефицита у больных остеоартрозом / Е. В. Добровинская, И. В. Тов, О. В. Синяченко // *Травма*.— 2010.— Т. 11, № 3.— С. 250–253.

## БІОХІМІЧНІ МАРКЕРИ У ДІАГНОСТИЦІ ОСТЕОАРТРОЗУ

Ф. С. ЛЕОНТЬЄВА, Д. В. МОРОЗЕНКО, К. В. МАКОЛІНЕЦЬ

Подано сучасні дані щодо застосування біохімічних маркерів (глікопротеїнів, глікозаміногліканів, С-реактивного білка, інтерлейкінів, резистину, ейкозаноїдів тощо) у діагностиці остеоартрозу.

*Ключові слова:* остеоартроз, діагностика, біохімічні маркери.

## BIOCHEMICAL MARKERS IN DIAGNOSIS OF OSTEOARTHRITIS

F. S. LEONTIEVA, D. V. MOROZENKO, K. V. MAKOLINETS

The current data on the use of biochemical markers (glycoproteins, glycosaminoglycans, C-reactive protein, interleukin, resistin, eicosanoids, etc.) in the diagnosis of osteoarthritis are presented.

*Key words:* osteoarthritis, diagnosis, biochemical markers.

Поступила 11.02.2013