

На правах рукописи

**КОРОЧИНА КРИСТИНА ВАЛЕРЬЕВНА**

**ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА ОСТЕОАРТРОЗА  
НА КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКУЮ КАРТИНУ ГОНАРТРОЗА  
ПОЗДНИХ СТАДИЙ**

**14.01.22 – Ревматология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Оренбург 2019**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Чернышева Татьяна Викторовна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный консультант:**

**Полякова Валентина Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Оренбургский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Официальные оппоненты:**

**Симонова Ольга Викторовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Кировский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Теплякова Ольга Вячеславовна**, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в 1\_.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.066.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (460000, г. Оренбург, проспект Парковый, 7) и на сайте (<http://www.orgma.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**  
доктор медицинских наук, профессор

Бугрова Ольга Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы

Современное состояние проблемы болезней костно-мышечной системы в России характеризуется их стремительным «рейтинговым взлетом», и ключевым заболеванием является остеоартроз (ОА) (Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, 2016 год). Поражение коленного сустава составляет около одной трети случаев ОА, так что в Рекомендациях международного сообщества Osteoarthritis Research Society International от 2014 года гонартроз был выделен как отдельная форма. К сожалению, большинство больных обращаются к ревматологу поздно, когда уже наступила «органная недостаточность» суставов. В связи с этим существует настоятельная потребность детального изучения факторов риска ОА, его фенотипов с выделением клинически неблагоприятных вариантов.

ОА представляет собой крайне гетерогенное заболевание с варибельными манифестациями и множеством факторов риска. Среди них выделяют «классические» немодифицируемые: возраст (Л.И. Алексеева, 2000; О.И. Мендель с соавт., 2015), пол (S.A. Oliveria et al., 1995; С. Cooper et al., 2013), раса (K.L. Dominick et al., 2004; B.R. Deshpande et al., 2016), генетические факторы (Т.В. Забелло с соавт., 2015; А.Ю. Лебедев с соавт., 2016), - и модифицируемые: физическая активность (M. Blagojevic et al., 2010; G.H. Lo et al., 2017) профессиональная деятельность (Г.А. Кайсаров, 2003; K. Jordan et al., 2006), предшествующие травмы (T.D. Brown et al., 2006; P.T. Paradowski et al., 2016), ожирение (Е.А. Стребкова с соавт., 2015; M.A. Cimmino et al., 2013; C.R. Scanzello, 2017). Выявлены относительно новые факторы: метаболический синдром (МС) (Q. Zhuo et al., 2012; P. Baudart et al., 2017), насыщенные жирные кислоты (S. Sekar et al., 2017), остеопороз (K.M. Lee et al., 2015), нестабильность сустава (E.R. Vina et al., 2018), ОА суставов кистей (M. Blagojevic et al., 2010), мышечная слабость (K.C. Kalunian et al., 2011), уровень мочевой кислоты (C.A. Ma et al., 2017), курение (L. Kong et al., 2017), артериальное давление (J. Niu et al., 2017) и другие.

Этиопатогенетическое разнообразие ОА определяет актуальность его фенотипирования, однако многочисленные попытки классификации заболевания не решили проблему дифференцированного подхода в лечении больных. В зависимости от признака, положенного в основу, выделяют анатомические субтипы (D. McGonagle et al., 2010), рентгенологические (M.B. Kinds et al., 2013), эпидемиологические (D.T. Felson, 2010), биохимические (B. Jeremiasse et al., 2017), клинико-рентгенологические (В.Д. Макушин с соавт., 2006), клинические (J. Knoop et al., 2011), клинико-патогенетические (A. Dell'Isola et al., 2016)

и другие, однако ни один из фенотипов ОА не имеет четких критериев, конкретного описания и, тем более, морфологической основы. Кроме того, картину основного заболевания способна модифицировать коморбидность. Чаще всего обнаруживаются сердечно-сосудистые заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС) (А.Н. Каркавина с соавт., 2016; P.S. Wang et al., 2005), артериальная гипертония (АГ) (Э.В. Супрун, 2013; R. Caporali et al., 2005; A.A Leite et al., 2011), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (K. Ong et al., 2013; C.A. Rushton et al., 2014; J.A. Prior et al., 2015), атеросклероз (А.В. Наумов с соавт., 2014), а также ожирение, МС (В.А. Насонова с соавт., 2011; М.А. Кабалык с соавт., 2017; R. Chadha, 2016), сахарный диабет (СД) (Л.В. Журавлева с соавт., 2017; F. Berenbaum, 2011; G. Schett et al., 2013), заболевания щитовидной железы (И.Н. Костина, 2017; Л.А. Волошина с соавт., 2017), желудочно-кишечного тракта (И.Н. Григорьева с соавт., 2012; Н.А. Хитров, 2015), депрессия (S.M. Bierma-Zeinstra et al., 2011; J. Knoop et al., 2011). Только для некоторых из них были выявлены патогенетические взаимосвязи с ОА, большинство же изучалось с позиций статистической коморбидности.

Хотя общие закономерности реорганизации суставных структур при ОА изучены (Д.В. Костромская, 2003; Е.Ю. Ударцев, 2011; С.Г. Раденска-Лоповок, 2014), в ходе морфологического исследования обнаруживаются неоднозначные данные, например, повреждение базофильной линии и проникновение сосудов в хрящ у лиц без ОА (D.A. Walsh et al., 2012; L.A. Wyatt et al., 2017); большинство отечественных работ носят описательный характер. Комплексные работы по изучению клинических и морфологических аспектов ОА с учетом влияния разных факторов риска, формирования фенотипов и оценкой коморбидного фона в литературе не представлены.

Структурные изменения при ОА, как правило, опережают его клинический дебют, и их изучение у человека весьма проблематично, поэтому ранние стадии заболевания представляется перспективным изучать на экспериментальных животных. В настоящее время существует множество биологических моделей ОА, и воспроизводят его чаще всего с помощью травматических манипуляций: рассечение передней крестовидной (В.В. Новочадов с соавт., 2014), медиальной коллатеральной (С. Boulocher et al., 2008) связок, менискэктомия (I.D. McDermott et al., 2006), дефекты хряща, кости, связочного аппарата (Т.А. Ступина с соавт., 2015; M.J. Janusz et al., 2002), нарушение кровоснабжения сустава (В.И. Шевцов с соавт., 2012), внутрисуставные инъекции стероидных гормонов (R.G. Gray et al., 1983), монойодуксусной кислоты (С. Guingamp et al., 1997), этанола (Б.П. Введенский с соавт., 2012), ретинола ацетата (M. Boni et al., 1977), коллагеназы (S. Adaes et al., 2014), трипсина (С.Ф. Ханиех, 2013) и так далее. В

результате развиваются грубые изменения тканей суставов, которые сложно экстраполировать на ОА человека нетравматического генеза. Существуют неинвазивные модели, которые сопровождаются развитием посттравматического ОА (К.А. Lockwood et al., 2014; А.А. Christiansen et al., 2015). Моделирование нетравматического ОА можно проводить путем двусторонней овариоэктомии (Р. Yuan et al., 2017), введения тиреостатика мерказолила (Г.Ю. Щеглакова с соавт., 2011), дексаметазона (И.А. Зупанец с соавт., 2014), высококалорийной диеты (А.М. Brunner et al., 2012), острой (G. Amir et al., 2011) либо хронической (В.В. Новочадов с соавт., 2012) интоксикацией, однако оно предполагает реализацию только одного из факторов риска заболевания и имеет ряд осложнений. Модели «спонтанного» ОА (В. Arzi et al., 2011; М.Н. Horcajada et al., 2015), с модификацией генетического аппарата животных (R.E. Miller et al., 2013) дают лучшее представление о первичном ОА, но тяжело воспроизводимы и экономически невыгодны. Механическая перегрузка суставов (С.П. Миронов с соавт., 2006; В. Poulet et al., 2011) не отражает метаболические аспекты ОА. Поиск «золотого стандарта» моделирования предполагает максимальное приближение эксперимента к реальным клиническим условиям.

Таким образом, в ревматологии выявилось достаточно предпосылок, определяющих актуальность комплексного анализа влияния различных факторов риска ОА, коморбидности, выделения клинико-морфологических особенностей его фенотипов и экспериментального подтверждения с разработкой новой биологической модели.

### **Цель и задачи исследования**

**Целью** исследования было провести клинико-экспериментальную оценку влияния наиболее распространенных факторов риска и сопутствующих заболеваний на манифестации гонартроза и морфологию суставных структур.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи**:

- 1) Провести клинико-функциональное, инструментальное обследование, оценить морфологию суставных структур и качество жизни пациентов с гонартрозом поздних рентгенологических стадий возрастного, посттравматического, метаболического и смешанного генеза.
- 2) Оценить влияние сопутствующих заболеваний на развитие и манифестации гонартроза у пациентов на поздних стадиях.
- 3) В экспериментальных условиях воспроизвести изученные факторы риска остеоартроза и коморбидные состояния и проанализировать морфофункциональную реорганизацию структур коленных суставов животных на ранних стадиях.

## Научная новизна

Впервые был проведен комплексный сравнительный анализ результатов общеклинического обследования, клинико-функциональных манифестаций гонартроза поздних рентгенологических стадий, морфологической картины структур коленных суставов, качества жизни и коморбидного фона у больных при различном генезе остеоартроза: возраст-обусловленном, посттравматическом, метаболическом и смешанном. Обнаружено, что возрастной фенотип формируется как исход дегенеративно-дистрофического поражения суставов у пациентов старшего возраста и характеризуется типичными клиническими манифестациями, наиболее соответствуя концепции «болезни изнашивания». Посттравматический фенотип остеоартроза характеризуется глубоким неравномерным повреждением хряща с сохранением регенеративных потенциалов на фоне умеренных клинических проявлений с удовлетворительным качеством жизни. При метаболическом фенотипе остеоартроза вовлечение субхондральной кости и сосудистого русла с нарушением микроциркуляции и интенсивным воспалением обуславливают выраженные клинико-функциональные нарушения у больных с отягощенным коморбидным фоном. Смешанный фенотип остеоартроза обусловлен влиянием нескольких факторов и имеет гетерогенную картину.

Женский пол, ожирение, синовит, IV рентгенологическая стадия, длительность гонартроза, наличие ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, метаболического синдрома являются предикторами неблагоприятного клинического течения гонартроза на поздних стадиях.

Сравнительный анализ морфологии суставов экспериментальных животных при воспроизведении остеоартроза выявил ранние морфологические особенности возрастного, метаболического фенотипов. Впервые было продемонстрировано триггерное влияние системной сосудистой дисфункции на развитие патологии суставов. Впервые в экспериментальных условиях была воспроизведена клинически актуальная коморбидность сосудистых и метаболических нарушений, что легло в основу разработки новой модели остеоартроза.

### Теоретическая и практическая значимость работы

1. Выделены четыре фенотипа остеоартроза на основании влияния возраста, предшествующей травмы и метаболических нарушений, изучены их клинико-патогенетические и морфологические особенности, которые свидетельствуют о необходимости разных подходов в лечении пациентов с гонартрозом различного генеза. При выявлении метаболического фенотипа заболевания требуется больший акцент на обезболивающее противовоспалительное лечение, коррекцию фактора риска ожирения и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

2. Разработана прикладная компьютерная программа «Программная система прогнозирования клинико-функциональных параметров остеоартроза у пациентов с поражением коленных суставов» для выявления высокого риска развития клинико-функциональных нарушений суставов при гонартрозе и принятия решения об эндопротезировании на поздних стадиях.

3. Выявлено, что воспроизведение в экспериментальных условиях хронической сердечной недостаточности и ожирения у животных является физиологичным и близким к реальным клиническим условиям способом моделирования ранних стадий остеоартроза нетравматического генеза.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. У больных с гонартрозом поздних стадий преобладающее влияние факторов риска возраста, предшествующей травмы и ожирения сопровождается формированием самостоятельных фенотипов заболевания, отличающихся по структурным характеристикам, функциональному состоянию суставов, клиническим проявлениям остеоартроза и качеству жизни пациентов.

2. Для возрастного фенотипа остеоартроза характерными являются поздний дебют, умеренно выраженные клинико-функциональные нарушения, но значительные дегенеративно-дистрофические изменения суставных структур; для посттравматического фенотипа – умеренная боль и дисфункция суставов, удовлетворительное качество жизни, активация репаративных механизмов на фоне выраженного повреждения компонентов суставов; метаболический остеоартроз отличается резким преобладанием женского пола, частым клиническим синовиитом, выраженными клинико-функциональными манифестациями и низким качеством жизни больных, преимущественным поражением хряща со стороны субхондральной кости и нарушениями микроциркуляции в синовиальной оболочке; смешанный фенотип остеоартроза характеризуется наиболее часто выявляемой IV рентгенологической стадией, вариабельной клинической и морфологической картиной.

3. Наличие коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, метаболического синдрома, гипотиреоза сопровождается более выраженными манифестациями гонартроза, а сахарного диабета - меньшими клиническими проявлениями.

4. В экспериментальных условиях возраст, ожирение и сердечно-сосудистая патология обуславливают инициацию и прогрессирование раннего остеоартроза, имеющего особенности морфологической картины в зависимости от генеза, причем коморбидность сосудистых и метаболических нарушений способствует наиболее выраженной реорганизации тканей суставов животных.

## **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования были внедрены в учебный процесс кафедры внутренних болезней при преподавании дисциплины «Терапия» модуля «Ревматология» и кафедры патологической анатомии при преподавании «Общей патологической анатомии» в разделе «Дегенеративно-дистрофические процессы» ФГБОУ ВО «Оренбургского государственного медицинского университета» Минздрава РФ. По материалам диссертации оформлены 2 рационализаторских предложения.

## **Апробация диссертации**

Основные положения диссертации докладывались на World Congress on Osteoarthritis OARSI (Amsterdam, Netherlands, 2016), на Юбилейной национальной конференции по ревматологии (Поморие, Болгария, 2016), на XIII Конгрессе Международной ассоциации морфологов (Петрозаводск, 2016), на VII Съезде ревматологов России (Москва, 2017), на Национальном конгрессе по ревматологии (Правец, Болгария, 2018), на IV Евразийском конгрессе ревматологов (Москва, 2018), на XIV Конгрессе Международной ассоциации морфологов (Астрахань, 2018), на Всероссийском конгрессе «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2018» (Санкт-Петербург, 2018), на II Международном конгрессе Ассоциации ревмоортопедов (Москва, 2018).

## **Публикации**

По материалам исследования было опубликовано 20 печатных работ (6 статей и 14 тезисов), из них 3 статьи опубликованы в изданиях, включенных в международные базы цитирования (Scopus/PubMed), 2 - в журналах, рекомендованных ВАК.

По результатам диссертационного исследования были получены патент на изобретение «Способ моделирования остеоартроза» (№ 2587039), свидетельство на программу ЭВМ «Программная система прогнозирования клинико-функциональных параметров остеоартроза у пациентов с поражением коленных суставов» (№ 2018663903).

## **Структура и объем диссертации**

Диссертация представляет собой 216 страниц машинописного текста, содержит 43 таблицы, 33 рисунка, 12 приложений, 221 источник литературы. Она состоит из введения, четырех глав (в первой представлен литературный обзор по изучаемой проблеме, во второй – материалы и методы, в третьей – результаты клинического этапа собственного исследования, в четвертой – результаты экспериментального этапа), обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

Исследование состояло из двух этапов: клинического и экспериментального. Первый этап выполнялся на базе травматолого-ортопедических отделений ГБУЗ ООКБ и МБУЗ ГКБ № 4 г. Оренбурга. В исследование было включено 120 пациентов с гонартрозом (согласно критериев Altman R.D., 1991) III-IV рентгенологических стадий (по Kellgren и Lawrence, 1957), направленных на тотальное эндопротезирование коленного сустава. Все пациенты были старше 50 лет. С учетом влияния наиболее распространенных факторов риска ОА и на основе предлагаемых в научной литературе классификаций ОА (G.Musumeci et al., 2015; A. Dell'Isola et al., 2016; G.Herrero-Beaumont et al., 2017) было выделено и изучено 4 варианта заболевания: возрастной, посттравматический (наличие предшествующей травмы сустава), метаболический (индекс массы тела (ИМТ) выше 30 м/кг<sup>2</sup>, наличие МС), смешанный (их сочетание). Для достижения патогенетической однородности выделяемых групп влияние других известных факторов исключалось: пациенты с профессиональными факторами риска ОА, с регулярными высокоинтенсивными занятиями спортом в анамнезе не входили в исследование. Также критериями исключения были другие ревматологические, аутоиммунные заболевания, остеохондропатия коленного сустава, обострение и декомпенсация хронических инфекционных и соматических заболеваний, препятствовавших их адекватному участию. Количество больных в каждой группе составило 30 человек. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование начиналось со сбора жалоб, анамнеза, клинического осмотра, затем проводили оценку клинико-функционального состояния коленных суставов с помощью опросника WOMAC, индекса Лекена, визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Рентгенография коленного сустава выполнялась в прямой и боковой проекциях для верификации гонартроза. Определяли сопутствующие заболевания: ожирение (на основании ИМТ, обхвата талии (ОТ), обхвата бедер (ОБ), содержания висцерального жира с помощью жиранализатора OMRON BF-306), МС (с помощью критериев Международной диабетической ассоциации IDF, 2005), сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, АГ, ХСН), СД, гипотиреоз, патологию желудочно-кишечного тракта, дыхательной, мочеполовой и других систем (на основании медицинской документации и путем проведения дополнительных клинических, лабораторных и инструментальных обследований). Качество жизни определяли с помощью анкеты MOS-SF 36.

Среди больных преобладали женщины (n=90, 75%) над мужчинами (n=30, 25%). Средний возраст пациентов составил 63 [58; 69] года, мужчин - 65

[63; 77] лет, женщин - 63 [56; 67] лет. Все пациенты предъявляли жалобы на боли в коленном суставе после физической нагрузки, с утра и/или ночью, ограничение подвижности, скованность 5-30 минут, нарушение походки. Средняя клиническая длительность гонартроза составила 10 [6; 19] лет, заболевание дебютировало примерно в 52 [42; 62] года. Узелковая форма (82 человека, 68,3 %) преобладала над безузелковой (38 человек, 31,7%). Признаки периартикулярного воспаления и синовита обнаруживались у 74 человек (61,6%). На момент исследования 82 человека (68,3 %) имели гонартроз III рентгенологической стадии, 38 человек (31,7 %) – IV стадии. Среди сопутствующей патологии чаще всего обнаруживались АГ (n=98, 81,7%), ХСН (n=51, 42,5%), ИБС (n=44, 36,7%), варикозная болезнь вен (n=50, 41,7%), МС (n=65, 54,2%), СД (n=15, 12,5%), гипотиреоз (n=21, 17,5%), хронический бронхит (n=42, 35%), хронический гастрит (n=81, 67,5%), хронический панкреатит (n=50, 41,7%), хронический холецистит (n=50, 41,7%), желчекаменная болезнь (n=40, 33,6%), хронический пиелонефрит (n=44, 36,7%), мочекаменная болезнь (n=17, 14,2%).

У 10 пациентов из каждой группы (итого n=40) было проведено морфологическое исследование суставного хряща (СХ) медиального большеберцового плато и синовиальной оболочки (СО) из верхнего заворота коленного сустава с использованием гистохимических методов (окрашивание гематоксилином Майера и эозином, 0,5% толуидиновым синим) и морфометрии (толщина СХ, относительная объёмная плотность сосудов микроциркуляции СО). Для определения тяжести ОА использовали шкалу Mankin H.J. (1971), шкалу гистопатологии хряща OARSI (2006), для СО - шкалу синовита Krenn V. (2002).

Экспериментальный этап исследования выполняли на 40 самцах крыс линии Wistar, разделенных на 8 групп по 5 животных. Первая серия эксперимента (возрастные изменения суставов) состояла из 2 групп: крысы 4-х месяцев, пубертатный период, около 17 «человеческих» лет (по В.И. Махинько с соавт., 1977) и крысы 8-ми месячного возраста, взрослый период, около 30 «человеческих» лет. Животные второй серии (сердечно-сосудистая патология) составили 3 группы 2-х, 4-х и 8-ми месяцев, в которых воспроизводили ХСН по методу В.И. Инчиной с соавт., 2000 (подкожные инъекции 0,1 мл 1%-ного раствора мезатона с последующим интенсивным плаванием) в течение 2-х недель. Третья серия эксперимента (сосудистые, метаболические нарушения и их коморбидность) состояла из 3 групп 8-ми месячных животных. В первой после воспроизведения ХСН крысы находились на обычном режиме вивария в течение 14 дней. Во второй (метаболический ОА) воспроизводили ожирение с помощью высококалорийной многокомпонентной диеты (белки - 10%, жиры – 32%, углеводы

– 58%) и гиподинамии (тесные клетки). В третьей группе последовательно моделировались ХСН и ожирение по вышеуказанным методикам.

После эвтаназии эфирным наркозом у всех крыс были взяты внутренние органы и коленные суставы, которые были осмотрены макроскопически и подвержены дальнейшей гистологической проводке. Были изучены ареолярный тип СО и СХ проксимального эпифиза большеберцовой кости. Использовались гистохимические (гематоксилин и эозин, 0,5% толуидиновый синий), иммуногистохимические (экспрессия коллагена II типа, каспазы-3, матриксной металлопротеиназы-9 (ММР-9)), морфометрические (толщина СХ, относительная объёмная плотность сосудов СО и хондроцитов) методы. Для сравнительной оценки СХ и СО использовали шкалу Mankin в модификации Kraus V.B (2010), шкалу гистопатологии хряща OARSI (2006), шкалу синовита Kraus V.B. (2010).

Статистическую обработку полученных данных производили с применением пакета программ «Statistica 10.0». Для проверки вида распределения изучаемых показателей использовали одновыборочный тест Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении был произведен подсчет среднеарифметических значений и стандартных отклонения ( $M \pm \delta$ ), для проверки достоверности различий между двумя группами использовали t-критерий Стьюдента, тремя и более группами - дисперсионный анализ; при распределении, отличном от нормального, определяли медиану, верхний и нижний квартили ( $Me [Q25; Q75]$ ), U-критерий Манна-Уитни, проводили непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уолиса. Взаимосвязь между количественными и ранговыми качественными признаками определялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Уровень значимости  $p$  составил 0,05.

С помощью метода построения деревьев классификации с типом ветвления «Полный перебор для одномерных ветвлений по методу C&RT» было выполнено моделирование клинико-функциональных параметров гонартроза. В качестве меры достоверности использована Мера Джини. Заданы априорные вероятности наступления положительного и отрицательного эффекта равные 50%. Цены ошибок классификации равны 1. Правилom остановки классификации выбрана прямая остановка при доле неклассифицированных объектов не более 3%. Качество моделей проверялось посредством анализа ошибок классификации и расчетом показателей чувствительности и специфичности. На основе построенной модели была написана прикладная компьютерная программа.

### **Результаты клинического этапа исследования**

*Клиническое обследование пациентов с гонартрозом выявило ряд различий между группами (Таблица 1). Во всех фенотипах преобладали женщины, но при метаболическом и смешанном ОА гендерный дисбаланс был наиболее выражен.*

Таблица 1. Сравнительный анализ данных клинического обследования пациентов с разными фенотипами ОА

Характеристика / коморбидность	Возрастной фенотип	Посттравматический фенотип	Метаболический фенотип	Смешанный фенотип	Достоверность различий, p
Пол, n (%)	М-12(40%)* Ж-18(60%)	М-10(33,3%) Ж-20(66,7%)	М-4 (13,3%) Ж-6(86,7%)	М-4 (13,3%) Ж-6(86,7%)	0,020
Возраст, лет	72,5[63; 77] #	62,5 [59; 64]	63 [57; 68]	60 [56; 64]	<0,001
Длительность, лет	9,5 [6; 15]	10 [3; 12]	12 [7; 20]	10 [7; 15]	0,320
Дебют ОА, лет	59,5 [54; 68] #	55 [36; 62]	48 [42; 58]	49,5 [42; 56]	0,002
Рентгенологическая стадия ОА	III-23(76,7%) IV - 7(23,3%)	III-25(83,3%) IV-5(16,7%)*	III-8 (60%) IV-12 (40%)	III-16(53,3%) IV-14(46,7%)	0,043
Узелковый ОА	22 (73,3%)	18 (60%)	19 (63,3%)	23 (76,7%)	0,452
Наличие синовита	13 (43,3%) <sup>@</sup>	19 (63,3%)	23 (76,7%)	19 (63,3%)	0,066
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7* [27,4;29,1]	28,1* [27; 28,8]	33,3 [31,6;37,3]	34,1 [31,6;38,3]	<0,001
Содержание жировой ткани, %	33,6* [30,6;39,8]	32* [25,8; 37,4]	44,2 [32; 44,9]	41,2 [39,2;44,3]	<0,001
Обхват талии, см	95 [90; 104]*	95 [90; 100]*	107[103;115]	110 [103;116]	<0,001
Обхват бедер, см	106 [96;110]*	110[100;110]*	113[110;123]	116 [110;123]	<0,001
Ишем.бол.сердц.	14 (46,7)	5 (16,7) &	16 (53,3)	9 (30)	0,014
Артер. гипертон.	26 (86,7)	20 (66,7) &	28 (93,3)	24 (80)	0,050
Хр. сердечн. недостат., стадия	1 - 7(23,3) 2 -4 (13,3)	1 -7 (23,3) 2 - 0 (0)	1 -14(46,7) 2 - 6 (20)**	1-11(36,7) 2 -2 (6,7)	0,017
Патология вен	12 (40)	9 (30)	15 (50)	14 (46,7)	0,421
Гипергликемия, сахарн. диабет	Г.-5 (16,7) СД -0 (0)	Г.-11(36,7) СД -0 (0)	Г.- 5 (16,7) СД.-7(23,3)**	Г.- 6 (20) СД-8(26,7)**	0,002
Гипотиреоз	8 (26,7)	0 (0) <sup>%</sup>	4 (13,3)	9 (30)	0,023
Остеопороз	26 (48,2) <sup>#</sup>	7 (12,9)	11 (20,4)	10 (18,5)	0,001
Хр. бронхит	10 (33,3)	11 (36,7)	10 (33,3)	11 (36,7)	0,982
Бр. астма	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	2 (6,7)	0,242
Хр. гастрит	16 (53,3)	18 (60)	23 (76,7) <sup>\$</sup>	24 (80) <sup>\$</sup>	0,078
Желчекам. бол.	11 (36,7)	5 (16,7) &	16 (53,3)	10 (33,3)	0,009
Хр. холецистит	8 (26,7)	16 (53,3) <sup>\$</sup>	11 (36,7)	9 (30)	0,144
Хр. панкреатит	13 (43,3)	10 (33,3) <sup>@</sup>	18 (60)	12 (40)	0,083
Хр. пиелонефрит	12 (40)	9 (30)	15 (50)	8 (26,7)	0,231
Мочекам. бол.	6 (20)	3 (10)	5 (16,7)	3 (10)	0,645

\*-различия достоверны при сравнении с метаболическим и смешанным ОА

\*\* - различия достоверны при сравнении с посттравматическим и возрастным ОА

#-различия достоверны при сравнении с посттравматич., метаболическим и смешанным ОА

% - различия достоверны при сравнении с возрастным, метаболическим и смешанным ОА

@-различия достоверны при сравнении с метаболическим ОА

\$ -различия достоверны при сравнении с возрастным ОА

&-различия достоверны при сравнении с метаболическим и возрастным ОА

Средний возраст больных оказался наибольшим в возрастном фенотипе. Средняя длительность гонартроза не имела достоверных различий между группами, возраст клинического дебюта оказался наибольшим в возрастном фенотипе ОА. В группах с ожирением IV рентгенологическая стадия выявлялась достоверно чаще, с максимальным показателем в смешанном фенотипе. Во всех исследуемых группах преобладала узелковая форма ОА. Клинически синовит обнаруживался чаще в метаболическом ОА. Все признаки ожирения (ИМТ, содержание жировой ткани, ОТ, ОБ) имели достоверно большие значения в метаболическом и смешанном фенотипах при сравнении с возрастным и посттравматическим ОА.

При оценке сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у больных с гонартрозом ИБС и АГ встречались чаще при возрастном, метаболическом и смешанном ОА, признаки ХСН - у пациентов с метаболическим фенотипом (каждый пятый со 2 стадией). СД присутствовал только в группах метаболического и смешанного ОА. Гипотиреоз встречался чаще при возрастном и смешанном ОА и отсутствовал при посттравматическом ОА. Остеопороз обнаруживался достоверно чаще в возрастном фенотипе. Для хронического гастрита была характерна более высокая встречаемость в группе метаболического и смешанного ОА, ЖКБ лидировала при возрастном и метаболическом ОА. Хронический панкреатит был выявлен чаще при метаболическом, а хронический некалькулезный холецистит - при посттравматическом ОА. Патология вен нижних конечностей, гипергликемия натощак, заболевания дыхательной и мочевыделительной систем не имели достоверных различий между группами.

*Результаты оценки клинико-функционального состояния коленных суставов пациентов с гонартрозом и их качества жизни* представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Сравнительный анализ данных клинико-функционального обследования и качества жизни больных с разными фенотипами ОА

Показатель	Возрастной фенотип	Посттравматический фенотип	Метаболический фенотип	Смешанный фенотип	Достовер. различ., p
1	2	3	4	5	6
Клинико-функциональное обследование					
ВАШ, мм	7 [7; 8]	7 [6; 8]	8 [7; 9]	7 [6; 8]	0,120
WOMAC, боль	32 [29; 38,5]	24 [18; 30]*	38 [29; 44]	36 [25; 38]	0,002
WOMAC, скованность	13 [12; 15]	8 [4; 14]**	14 [12; 18]	14 [9; 16]	0,004
WOMAC, функция	115 [87; 137]	97 [75; 121]	136[122;150]#	105[93; 134]	<0,001
WOMAC, итого	160[127;190]	129[100;166]**	188[162;207]	155[145;179]	<0,001
Индекс Лекена	20 [18; 21]	15 [14; 19]**	20 [19; 23]	19 [16; 20]	<0,001

1	2	3	4	5	6
Качество жизни					
Физическое функционирование (PF)	22,5[10;30]	30 [15; 40] <sup>@</sup>	15 [5; 20]	17,5[10;40]	0,032
Ролевая деятельность (RP)	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 25]	0,059
Телесная боль (BP)	36,5[22; 42]	41[22; 41]	22[22; 41]	31,5[22; 52]	0,096
Общее состояние здоровья (GH)	56 [45; 65]	50 [30; 72]	40 <sup>\$</sup> [30; 50]	50 [40; 62,5]	0,007
Жизнеспособность (VT)	40 [40; 50]	55 [35; 70]	30 <sup>**</sup> [20; 40]	40 [30; 52,5]	<0,001
Социальное функционирование (SF)	50 [37,5; 62,5]	56,3 [37,5; 87,5]	50 [25; 50]	50 [37,5; 62,5]	0,093
Эмоциональное состояние (RE)	0 [0; 0]	0 [0; 33,3]	0 [0; 0]	0 [0; 33,3]	0,480
Оценка психического здоровья (MH)	52 [44; 64]	72 <sup>@</sup> [48; 76]	44 [36; 48]	50 [36; 68]	0,001
Физический компонент (PH итог)	30,5 [28,4; 33,9]	34,1 <sup>@</sup> [30,5; 36,1]	28 [24,3; 31,9]	29,2 [26,8; 34,1]	0,025
Психический компонент (MH итог)	33,9 [27,8; 41,4]	40,4 <sup>@</sup> [32,9; 43,8]	30,9 [26,9; 35,9]	33,7 [27,9; 41,5]	0,008

\*-различия достоверны при сравнении с метаболическим и смешанным ОА

\*\* -различия достоверны при сравнении с метаболическим и возрастным ОА

# -различия достоверны при сравнении с возрастным, посттравматическим и смешанным ОА

@ -различия достоверны при сравнении с метаболическим ОА

\$ -различия достоверны при сравнении с возрастным и посттравматическим ОА

Уровень боли по ВАШ не имел достоверных различий между группами. Наибольшие значения по шкалам «Боль», «Скованность», «Функция» опросника WOMAC, его итоговому баллу были выявлены в метаболическом фенотипе, наименьшие - при посттравматическом. Наибольший показатель индекса Лекена был обнаружен при возрастном и метаболическом ОА, наименьший – при посттравматическом ОА. Наилучшие показатели качества жизни пациентов по большинству шкал были обнаружены в группе посттравматического ОА, наихудшие – при метаболическом фенотипе, что согласовывается в предшествующими данными клинико-функционального обследования.

#### *Морфология СХ и СО суставов пациентов с разными фенотипами ОА.*

Возрастной фенотип ОА характеризовался выраженными дегенеративными изменениями СХ с глубокими эрозиями, оголением субхондральной кости, фрагментацией матрикса, гипоклеточностью и единичными кластерами хондроцитов по краю эрозий (Рис. 1А). Базофильная линия не визуализировалась. Редко наблюдалось проникновение сосудов в хрящ из подлежащей кости. При окрашивании толуидиновым синим метахромазия была резко снижена по

всей толще хряща. СО характеризовалась липоматозной гиперплазией, очаговым фиброзом, выраженной лимфомакрофагальной инфильтрацией с образованием лимфоидно-подобных фолликулов (Рис. 1Б), образованием коротких ворсин, между которыми обнаруживался хрящевой и костный дебридант.

Посттравматический фенотип ОА отличался неравномерными глубокими дефектами поверхности СХ (Рис. 1В), резким истончением, разволокнением матрикса, кластеризацией хондроцитов, замещением волокнистым хрящом, формированием соединительнотканного паннуса, снижением содержания протеогликанов в поверхностной и промежуточных зонах. В СО (Рис. 1Г) преобладал фиброз с обеднением васкуляризации, облитерацией сосудов, периваскулярным отеком, гиперплазия синовиоцитов, воспалительная инфильтрация.

При метаболическом фенотипе ОА на поверхности СХ (Рис. 1Д) были неглубокие эрозии, хондроциты располагались по 2-5 клеток без формирования кластеров. Базофильная линия имела неровные контуры, удваивалась, прерывалась клетками или сосудами. Отмечался активный рост сосудистых каналов с образованием вокруг них костной ткани. При окрашивании толуидиновым синим выявлено умеренное снижение метакромазии в поверхностной и промежуточной зонах. СО (Рис. 1Е) отличалась гиперплазией ворсин, перикапиллярным отеком и разволокнением стромы, выраженным синовитом и активным поглощением костно-хрящевого дебриданта.

Смешанный фенотип ОА имел гетерогенное строение, сочетая в себе как глубокие, так и поверхностные эрозии СХ, кластеризацию хондроцитов и гипоклеточность, разволокнение матрикса, васкуляризацию хряща и формирование паннуса. В СО наблюдался фиброз, ворсинчатая гиперплазия, низкоинтенсивное воспаление. Результаты сравнительного анализа морфологии суставных структур представлены в Таблице 3. Наибольшее поражение СХ по шкалам Mankin и OARSI было зафиксировано в группе возрастного ОА, наименьшее – при метаболическом ОА. Наиболее выраженный синовит по шкале Krenn был отмечен в возрастном и метаболическом фенотипах.

Таблица 3. Результаты морфологических шкал для оценки СХ и СО у пациентов с разными фенотипами ОА.

Шкала, показатель	Возрастной фенотип	Посттравматический фенотип	Метаболический фенотип	Смешанный фенотип	Достоверность различий, p
Шкала Mankin	8,5[6;10]*	8 [6; 8]*	6 [4,5;6,5]	7 [6; 7]	0,022
Шкала OARSI	4 [3; 4]	3,5 [3; 4]	2,5 [2; 3]	4 [3; 4]	0,126
Шкала Krenn	5 [3; 8]**	3 [3; 5]	4 [3; 5]	3 [1; 4]	0,049

\*-различия достоверны при сравнении с метаболическим ОА

\*\* - различия достоверны при сравнении со смешанным ОА

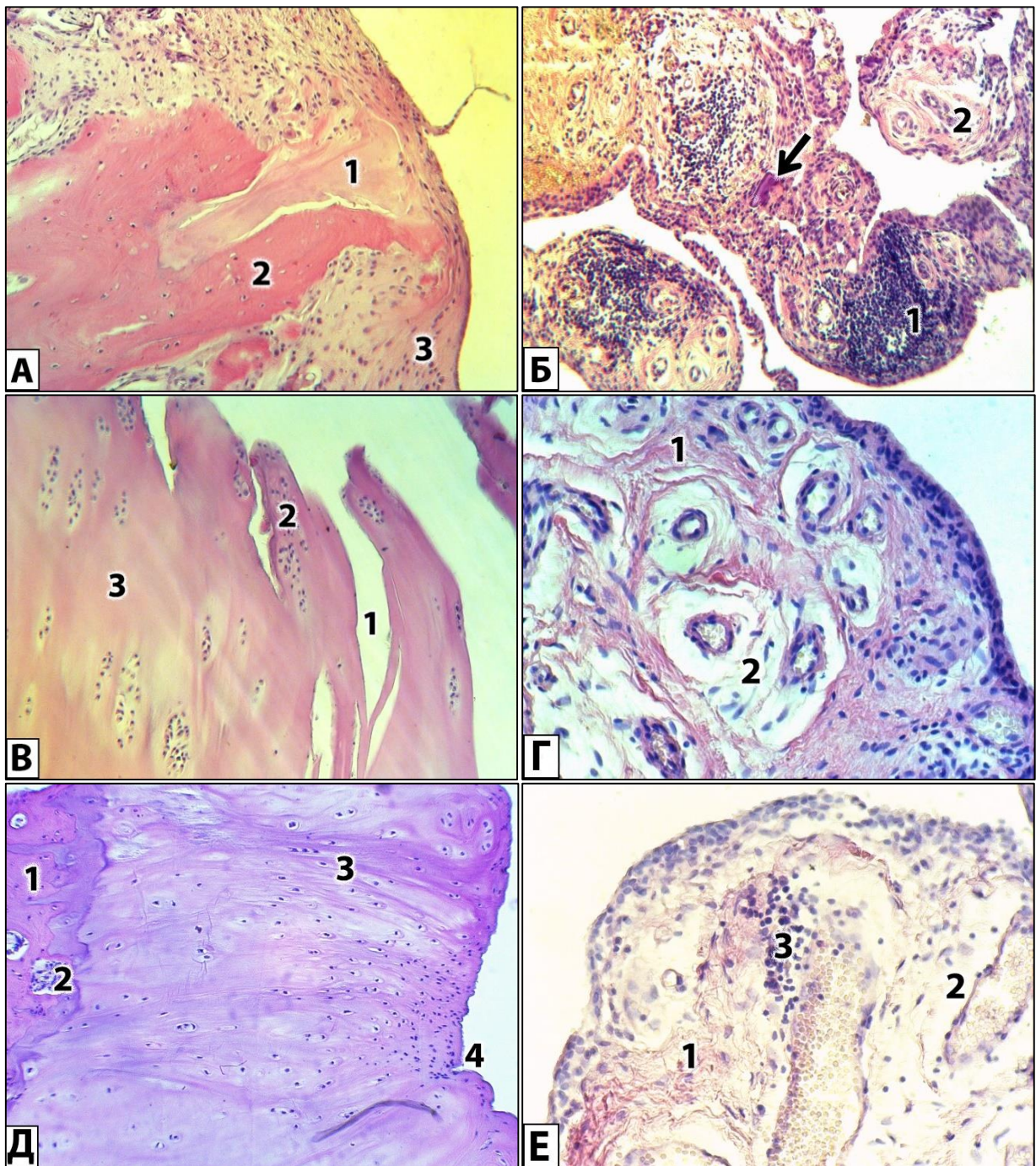


Рисунок 1. Суставной хрящ (А, В, Д) и синовиальная оболочка (Б, Г, Е) коленных суставов пациентов с возрастным (А, Б), посттравматическим (В, Г) и метаболическим (Д, Е) фенотипами. Окраска: гематоксилин Майера-эозин. Увеличение 150 (А, Б, В, Д), 300 (Г, Е).  
 А: 1 – суставной хрящ, 2 – субхондральная кость, 3 – синовиальный паннус.  
 Б: 1 – воспалительная лимфомакрофагальная инфильтрация, 2 - периваскулярный отек стромы, стрелкой обозначен хрящевой фрагмент в строме.  
 В: 1- глубокие эрозии на поверхности, 2 – кластеры хондроцитов, 3 – бесклеточное пространство.  
 Г: 1 – фиброзно утолщенные волокна, 2 - периваскулярный отек.  
 Д: 1- субхондральная кость, 2 – прорастание сосуда в кальцифицированный хрящ, 3- очаговое разволокнение матрикса, 4 -неровная поверхность хряща.  
 Е: 1 – отек и разволокнение стромы, 2 - периваскулярный отек, 3 – периваскулярная воспалительная инфильтрация.



Анализ взаимосвязей между основными клиническими, функциональными показателями у больных с гонартрозом представлен в Таблице 4.

Таблица 4. Коэффициенты корреляций между количественными клиническими, функциональными показателями у больных с гонартрозом.

	Возраст	Длительность ОА	Возраст дебюта	ИМТ	Содерж. жир.ткани	ОТ	ОБ
Длительн. ОА	-0,090						
Возраст дебюта	<b>0,637*</b>	<b>-0,743</b>					
ИМТ	<b>-0,295</b>	0,114	<b>-0,218</b>				
Содерж. жир.ткани	<b>-0,284</b>	0,203	<b>-0,241</b>	<b>0,696</b>			
ОТ	-0,163	0,008	-0,081	<b>0,715</b>	<b>0,558</b>		
ОБ	<b>-0,386</b>	0,205	<b>-0,275</b>	<b>0,729</b>	<b>0,638</b>	<b>0,709</b>	
ВАШ	-0,078	<b>0,249*</b>	<b>-0,231</b>	0,144	<b>0,374</b>	-0,043	0,101
WOMAC, боль	-0,136	<b>0,293</b>	<b>-0,247</b>	<b>0,341</b>	<b>0,594</b>	<b>0,255</b>	<b>0,314</b>
WOMAC, скованность	-0,063	0,063	0,020	<b>0,308</b>	<b>0,497</b>	0,167	<b>0,227</b>
WOMAC, функция	-0,030	<b>0,318</b>	-0,191	<b>0,305</b>	<b>0,432</b>	0,125	0,136
WOMAC, итого	-0,074	<b>0,309</b>	-0,198	<b>0,339</b>	<b>0,524</b>	0,170	0,198
Индекс Лекена	0,163	<b>0,310</b>	-0,103	0,118	0,210	0,007	0,090

\* - красным цветом, полужирным шрифтом выделены достоверные корреляции ( $p \leq 0,05$ )

Согласно полученным данным, возраст пациентов закономерно коррелировал с возрастом дебюта ОА, однако не имел достоверных корреляций с клинической длительностью заболевания. При увеличении возраста признаки ожирения у пациентов с гонартрозом незначительно уменьшались, вероятно, в связи с развитием атрофических процессов у пожилых, за исключением ОТ, что предположительно связано с перераспределением жировой ткани. Аналогично, возраст клинического дебюта ОА имел достоверные отрицательные корреляционные связи с теми же показателями ожирения. Клиническая длительность гонартроза закономерно коррелировала с возрастом дебюта заболевания. Все показатели ожирения между собой имели средние и сильные достоверные положительные корреляционные связи. Между возрастом и клинико-функциональными показателями коленных суставов не было выявлено достоверных корреляций. Клиническая длительность гонартроза ассоциировалась с большими баллами по шкалам WOMAC и Лекена. Ранний возраст клинического дебюта ОА ассоциировался с более сильной болью в суставах (по ВАШ и шкале «Боль» индекса WOMAC). Все показатели ожирения оказывали негативное влияние на клинико-функциональное состояние коленных суставов больных гонартрозом.

При анализе морфологических показателей между шкалами Mankin и OARSI наблюдалась достоверная корреляционная связь ( $r_s=0,772$ ); усиление синовиита по шкале Krenn ассоциировалось с большим показателем индекса

WOMAC ( $rs=0,655$ ), при ожирении наблюдалось увеличение относительной объемной плотности сосудов СО ( $rs=0,342$ ).

Далее были проанализированы результаты опросника WOMAC как интегративного количественного показателя клинико-функционального состояния суставов в зависимости от наличия или отсутствия ряда факторов и сопутствующих заболеваний (Таблица 5).

Таблица 5. Влияние некоторых факторов и сопутствующих заболеваний на клинико-функциональное состояние коленных суставов при гонартрозе

Фактор риска/ Коморбидность	Индекс WOMAC при отсутствии	Индекс WOMAC при наличии	Достоверность различ., р
Пол – женский	123 [101,5; 147,5]	169 [143; 193]	0,001
Синовит	149 [100; 180]	164,5 [143; 195]	0,039
Рентген. стадия – IV	150 [116; 180]	167 [149; 197]	0,043
Артериальн. гипертон.	134 [100; 162]	166 [127; 190]	0,035
Ишемич.бол. сердца	149 [116; 170]	180 [143; 201]	0,004
Хр. сердечн. недост.	148 [116; 179]	168 [145; 195]	0,003
Метаболич. синдром	151 [116; 163]	162 [138; 190]	0,073
Сахарный диабет	166 [143; 190]	130,5 [103; 180]	0,039
Гипотиреоз	151,1 [118; 185,5]	180 [146; 222]	0,081
Остеопороз	162,0 [116; 187]	151,5 [125; 190]	0,958
Хр. бронхит	153 [123; 190]	164,5 [127; 187]	0,697
Бронхиальная астма	157 [123; 185,5]	210 [145; 236]	0,120
Желчекаменн. болезнь	153 [127; 179]	180 [108; 195]	0,333
Хр. холецистит	164,5 [143; 192]	146 [100; 180]	0,091
Хр. панкреатит	150 [123; 190]	168 [122; 184]	0,863
Хр. гастрит	149 [123; 188,5]	163 [127; 189]	0,682
Хр. пиелонефрит	161,5 [137; 182]	155 [100; 190]	0,778
Мочекаменная болезнь	155 [123; 180]	173,5 [124; 192,5]	0,521

Как видно из таблицы, женский пол, наличие синовита, IV рентгенологической стадии, сопутствующей сердечно-сосудистой патологии (ИБС, АГ, ХСН) сопровождалось достоверно большими значениями индекса WOMAC. При наличии МС и гипотиреоза была тенденция к более высоким значениям. Пациенты с СД, наоборот, имели меньшие значения индекса WOMAC.

Таким образом, были выделены качественные и количественные предикторы неблагоприятного клинического течения гонартроза (по шкале WOMAC), что легло в основу моделирования интенсивности клинико-функциональных нарушений суставов в зависимости от наличия ряда факторов и коморбидности. Моделирование было проведено с типом ветвления «Полный перебор для одномерных ветвлений по методу C&RT». Были выбраны предикторы с наибольшими рангами значимости: пол пациента, ИМТ, длительность гонартроза, рентгенологическая стадия, наличие ИБС, ХСН, МС, а также синовита и околосуставного воспаления. В результате было сформировано дерево классификации,

состоящее из 35 родительских и 36 терминальных узлов, которое позволяет в зависимости от наличия выше обозначенных предикторов классифицировать пациентов на 3 группы: с низким, умеренным и высоким риском клинко-функциональных нарушений суставов. На основе построенной модели на языке программирования C# была написана прикладная компьютерная программа. Данные пациента вводятся во вкладках «Общие данные о пациенте», «Заболевания суставов» и «Сопутствующие заболевания и состояния», прогнозируемая выраженность клинко-функциональных нарушений сустава высвечивается после нажатия кнопки «Результат». Результаты пациентов можно сохранять с ведением базы данных или представить в виде текстового документа для печати.

### **Результаты экспериментального этапа собственного исследования**

Оценка морфологии внутренних органов животных подтвердила факт развития ХСН, ожирения в соответствующих группах. При макроскопическом осмотре суставов крыс разных групп визуальные отличия не определялись. Микроскопический анализ выявил, что СХ (Рис. 2А) и СО крыс 4-х месяцев первой серии эксперимента соответствовали здоровым тканям, в остальных группах определялись патологические изменения, которые были локализованы в зоне медиального мыщелка. У крыс 8-ми месячного возраста были выявлены первые возраст-ассоциированные изменения СХ, которые представляли собой незначительную структурную и функциональную реорганизацию тканей: уменьшение количества хондроцитов, мелкие дефекты поверхности СХ, обеднение васкуляризации СО, активация ММР-9 (Таблица 6).

Во второй серии эксперимента в качестве неблагоприятного фактора использовалась сердечно-сосудистая патология, достигаемая путем моделирования ХСН. Независимо от возраста крыс, она вызывала патологические преобразования суставных структур, заключающиеся в нарушении васкуляризации СО, развитии синовита, фиброза, активации ММР-9, апоптоза синовиоцитов, повреждении поверхности СХ, гибели и уменьшении количества хондроцитов, нарушении состава матрикса хряща (коллагеновых и протеогликановых структур). ХСН успешно воспроизводилась во всех возрастных группах животных, что доказывает универсальность сосудистого фактора в патогенезе ОА. Однако в зависимости от возраста животных наблюдались различные компенсаторные механизмы, например, гиперклеточная реакция СХ и минимально выраженный синовит у 2-х месячных крыс, гиперсинтез коллагена II типа у 4-х месячных животных. У крыс 8-ми месяцев по сравнению с 4-х месячными отмечены более выраженные признаки поражения суставов.

В третьей серии эксперимента в группе животных, которые после моделирования ХСН в течение 2 недель находились в стандартных условиях

содержания, признаки поражения суставов (например, повреждение поверхности СХ, низкий уровень васкуляризации СО) сохранялись, а некоторые (апоптоз хондроцитов) прогрессировали, содержание коллагена II типа (Рис. 2Г) достоверно не менялось, что в целом свидетельствует о спонтанной необратимости артропатии, полученной в результате воздействия сосудистого фактора. В группе с экспериментальным метаболическим ОА ожирение, с одной стороны, способствовало реорганизации СХ с повреждением поверхности, кластеризацией и апоптозом хондроцитов, нарушением базофильной линии, гибелью синовиоцитов и липоматозом СО; с другой стороны, были обнаружены признаки низкой экспрессии ММР-9, низкоинтенсивного синовита, сохранения васкуляризации СО, увеличения толщины СХ, сохранение содержания коллагена II. Уже на ранних стадиях представляется возможным верифицировать морфологическую картину поражения суставов в зависимости от триггерных факторов.

Наиболее выраженные патологические изменения суставных структур были обнаружены в группе животных с сочетанием нескольких неблагоприятных факторов: возрастного, метаболического и сосудистого. В данной группе наблюдались наиболее глубокие дефекты поверхности СХ (Рис. 2Б) с уменьшением его толщины и количества хондроцитов, разволокнение матрикса, снижение содержания коллагена II типа и протеогликанов (Рис. 2В), активация апоптоза (Рис. 2Д), фиброз СО и признаки синовита, увеличение экспрессии ММР-9 (Рис. 2Е) и ряд других признаков.

Экспериментальный этап исследования продемонстрировал высокую чувствительность СХ и СО к опосредованному нетравматическому влиянию различных антропоморфных факторов, используемых для инициации ОА: возраста, метаболических нарушений, хронической недостаточности кровообращения и их комбинации. Патологические изменения СХ коленных суставов крыс регистрировались в медиальных, более нагружаемых отделах аналогично коленным суставам человека и соответствовали картине раннего ОА. Наиболее выраженные преобразования суставных структур были обнаружены у животных с коморбидностью. Таким образом, была разработана новая, доступная и близкая к реальным клиническим условиям экспериментальная модель ОА, отражающая наиболее частое сочетание сосудистых, метаболических и дегенеративных изменений. Способ воспроизведения ОА основан на использовании заведомо не хондротоксичных факторов. Он позволяет проводить неосуществимые в клинике эксперименты по изучению ранних этапов развития ОА, апробировать новые средства его лечения. Модель не требует сложных техник исполнения, специального оборудования, дорогостоящих животных и больших временных затрат.

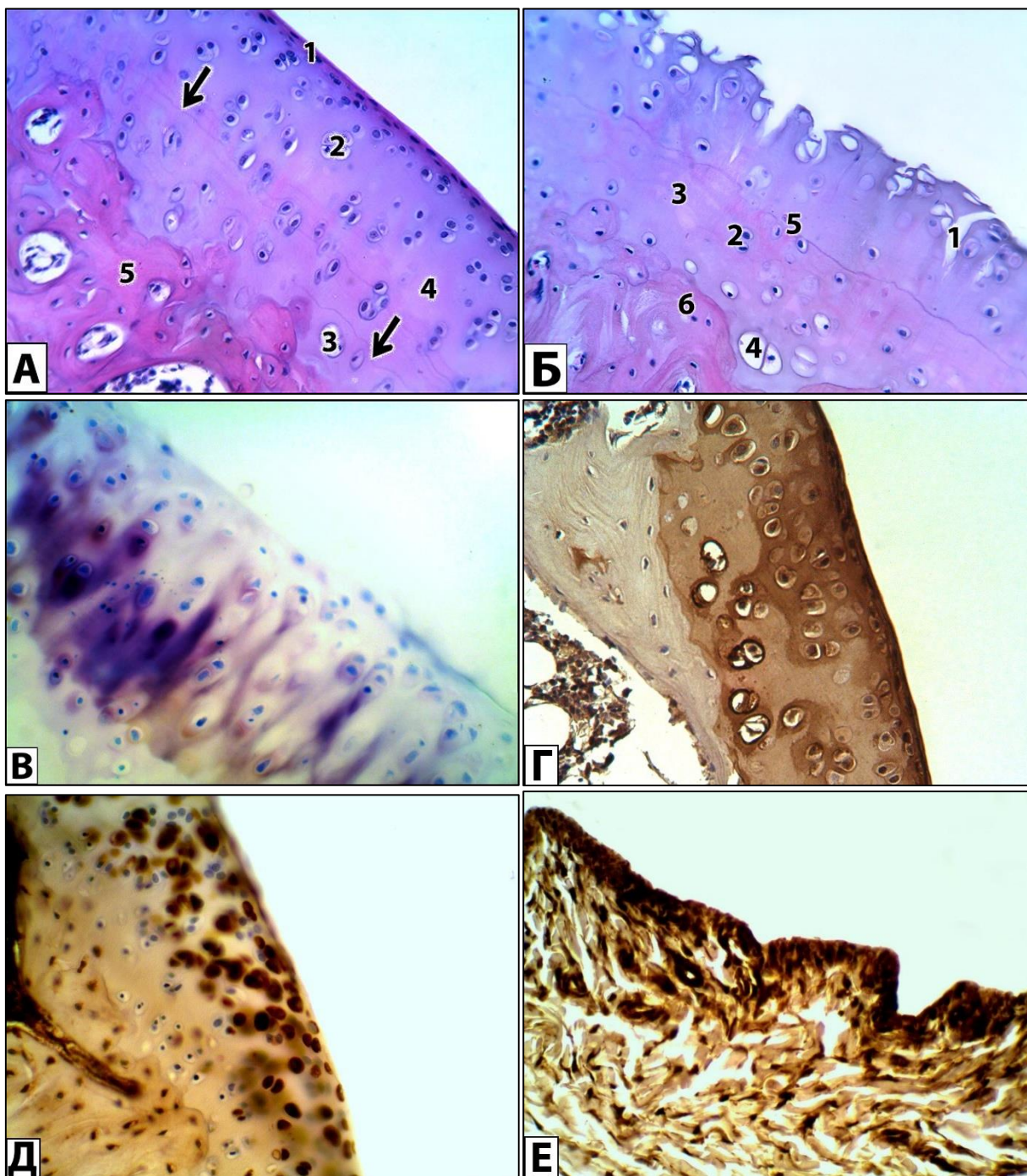


Рисунок 2. Суставной хрящ (А-Д) и синовиальная оболочка (Е) коленных суставов крыс 4 месяцев первой серии (А), с ХСН через 2 недели после ее моделирования третьей серии (Г) и с сочетанием ХСН и ожирения третьей серии (Б, В, Д, Е). Увеличение: 300 (А, Б), 400 (В, Г, Д, Е). Окрашивание: гематоксилин Майера и эозин (А, Б), толуидиновый синий (В), иммуногистохимическая реакция с Anti-Collagen II (Г), с Anti-Caspase-3 (Д), с Anti-MMP-9 (Е).

А: 1- поверхностная зона, 2 – изогенная группа промежуточной зоны, 3 – хондроциты глубокой зоны, 4 – матрикс интертерриториального пространства хряща, 5 – субхондральная кость; стрелками показана базофильная линия.

Б: 1 - эрозии, 2 – единичные хондроциты, 3 – бесклеточные участки матрикса, 4 – пустая лакуна, 5 – нарушение целостности базофильной линии, 6 - субхондральная кость.

Таблица 6. Результаты морфологического исследования структур коленных суставов крыс разных экспериментальных групп

Серии	Группы животных	Гистохимические методы		Морфометрические методы			Иммуногистохимические методы			
		Шкала оценки хряща по Kraus V.B., баллы	Шкала синовиита по Kraus V.B., баллы	Относительная объемная плотность сосудов, %	Относительная объемная плотность хондроцитов, кл	Средняя толщина СХ, мкм	Экспрессия ММР-9 синовиоцитами, баллы	Экспрессия каспазы-3 синовиоцитами, %	Экспрессия коллагена в СХ II, баллы	Экспрессия каспазы-3 хондроцитами, %
1	4 месяца	0 [0; 1]	0 [0; 0]	12,2 ± 0,5	11,5 ± 0,6	91,3 ± 1,7	1,0 ± 0,12	3,2 ± 0,09	3,01 ± 0,11	5,04 ± 0,06
	8 месяцев	3 [2; 3]*	1 [0; 1]	6,8 ± 0,1	5,6 ± 1,0	84,6 ± 2,0	1,82 ± 0,06	3,82 ± 0,29	2,46 ± 0,15	7,8 ± 0,55
2	ХСН, 2 месяца	4 [3; 5]*	1 [0; 1]	10,5 ± 0,8 **	15,6 ± 1,5**	106,0 ± 1,0***	1,02 ± 0,08	4,18 ± 0,6	2,44 ± 0,09	5,2 ± 0,44
	ХСН, 4 месяца	10 [10; 11] *,#	3 [3; 4] *,#	5,4 ± 0,3*	8,0 ± 1,2	78,6 ± 0,3*	1,6 ± 0,05*	5,8 ± 0,2*	3,5 ± 0,05*	16,2 ± 0,3*
	ХСН, 8 месяцев	11 [10; 11]**,#	5 [4; 6] **,#	6,0 ± 0,2*	8,5 ± 0,8	79,3 ± 1,6*	2,49 ± 0,06**	11,9 ± 0,5**	1,76 ± 0,03**	16,4 ± 0,08**
3	Через 2 недели после ХСН	11 [10; 11]**	4 [4; 5]**	4,3 ± 0,6***	4,2 ± 1,5*	80,3 ± 2,6*	2,2 ± 0,04*	5,5 ± 0,3*	2,3 ± 0,05*	21,45 ± 0,31***
	Ожирение	7 [6; 7]**,\$	1 [1; 2]**,\$	9,6 ± 0,3**	16,0 ± 0,9***	97,6 ± 0,7***	2,1 ± 0,07*	8,5 ± 0,1***	2,3±0,3	19,5 ± 0,25***
	ХСН и ожирение	12 [12;13] **,\$,@	5 [5; 6]**,@	4,2 ± 0,7***	5,3 ± 0,5*	80,0 ± 1,0*	3,02 ± 0,15***	26,0 ± 2,0***	1,52 ± 0,05***	47,3 ± 3,56***

\*- различия достоверны при сравнении с крысами 4-х месяцев 1 серии (p ≤ 0,05)

\*\* - различия достоверны при сравнении с крысами 8-ми месяцев 1 серии (p ≤ 0,05)

\*\*\* - различия достоверны при сравнении с обоими группами животных первой серии (p ≤ 0,05)

# - различия достоверны при сравнении с крысами 2-х месяцев с ХСН 2 серии (p ≤ 0,05)

\$ - различия достоверны при сравнении с крысами 8-ми месяцев с ХСН 2 серии (p ≤ 0,05)

@ - различия достоверны при сравнении с крысами с ожирением без ХСН 3 серии (p ≤ 0,05)

## Выводы

1. В зависимости от превалирующего действия факторов риска возраста, предшествующей травмы и ожирения у больных с III-IV рентгенологическими стадиями гонартроза формируются возрастной, посттравматический, метаболический или смешанный фенотипы остеоартроза, которые характеризуются различными клинико-морфологическими особенностями.
2. Возрастной фенотип остеоартроза характеризуется поздним клиническим дебютом, умеренными болью и дисфункцией коленных суставов, выраженными дегенеративно-дистрофическими изменениями хряща и синовиальной оболочки; посттравматический фенотип отличается удовлетворительным клинико-функциональным состоянием суставов и качеством жизни пациентов, выраженным повреждением хряща с активацией репаративных механизмов и фиброзом синовиальной оболочки; метаболический фенотип остеоартроза отличается резким гендерным дисбалансом, частым клиническим синовитом, выраженными клинико-функциональными манифестациями и низким качеством жизни больных, васкуляризацией хряща и эндохондральной оссификацией, резкими нарушениями микроциркуляции синовиальной оболочки; смешанный фенотип характеризуется наиболее часто выявляемой IV рентгенологической стадией, вариабельной клинико-морфологической картиной.
3. Наличие сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, метаболического синдрома, гипотиреоза сопровождается более значимыми клинико-функциональными нарушениями коленных суставов у больных с гонартрозом поздних стадий, сахарного диабета - нивелированием его манифестаций.
4. В экспериментальных условиях возраст, ожирение и сердечно-сосудистая патология обуславливают развитие раннего остеоартроза с различными морфологическими особенностями: при старении у животных появляются мелкие дефекты поверхности хряща, гипертрофия и вакуолизация хондроцитов, обеднение васкуляризации синовиальной оболочки, активация матриксной металлопротеиназы-9; на фоне хронической сердечной недостаточности наблюдаются эрозии на поверхности хряща, разволокнение, снижение содержания коллагена II типа и протеогликанов, активация апоптоза и экспрессии матриксной металлопротеиназы-9, фиброз и синовит; для ожирения характерны незначительные дефекты поверхности хряща, гиперклеточность и апоптоз хондроцитов, повреждение базофильной линии, липоматоз синовиальной оболочки; при сочетании метаболических и сосудистых нарушений наблюдаются наиболее выраженные патологические изменения, что подтверждает концепцию коморбидности остеоартроза.

## **Практические рекомендации**

1. Ведение пациентов с остеоартрозом должно осуществляться с учетом фенотипа заболевания и сопутствующей патологии. Наличие клинико-патогенетических и морфологических особенностей гонартроза в зависимости от влияния возраста, предшествующей травмы и метаболических нарушений обуславливают разные подходы к лечению. При выявлении метаболического фенотипа требуется больший акцент на обезболивающее противовоспалительное лечение, коррекцию фактора риска ожирения и сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

2. Для выявления высокого риска развития клинико-функциональных нарушений суставов при гонартрозе и принятия решения об эндопротезировании на поздних стадиях рекомендуется использовать прикладную компьютерную программу «Программная система прогнозирования клинико-функциональных параметров остеоартроза у пациентов с поражением коленных суставов».

3. Для моделирования остеоартроза нетравматического генеза в эксперименте рекомендуется воспроизводить у животных последовательно хроническую сердечную недостаточность и ожирение, что можно рассматривать как наиболее физиологичный и близкий к реальным клиническим условиям способ воспроизведения ранних стадий заболевания.

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ – артериальная гипертония

ВАШ - визуально-аналоговая шкала

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

МКБ – мочекаменная болезнь

МС – метаболический синдром

ОА – остеоартроз

ОБ – обхват бедер

ОТ - обхват талии

СД – сахарный диабет 2 типа

СО – синовиальная оболочка

СХ – суставной хрящ

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

IDF - International Diabetes Federation

OARSI - Osteoarthritis Research Society International

MOS-SF 36 - Medical Outcomes Study-Short Form 36

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index



## СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Корочина, К. В. Особенности реорганизации синовиальной оболочки коленного сустава при остеоартрозах / К. В. Корочина, В. С. Полякова, Т. Г. Кожанова, Е. Е. Мхитарян // Материалы всероссийской научной конференции "Актуальные проблемы морфологии, адаптогенеза и репаративных гистогенезов" (Оренбург, 20-21.11.2013). Морфология. – 2013. – № 5. – С. 106.
2. Корочина, К. В. Структурно-функциональная реорганизация компонентов коленных суставов крыс в условиях экспериментальной хронической сердечной недостаточности / К. В. Корочина, Т. Г. Кожанова, Ю. В. Лискова // Материалы всероссийской научной конференции "Актуальные проблемы морфологии, адаптогенеза и репаративных гистогенезов" (Оренбург, 20-21.11.2013). Морфология. – 2013. – № 5. – С. 83.
3. Корочина, К. В. Реорганизация структур коленных суставов крыс с хронической сердечной недостаточностью / К. В. Корочина, В. С. Полякова, И. Э. Корочина // **Фундаментальные исследования.** – 2014. - № 10, Ч. 7. – С. 1335-1340.
4. Корочина, К. В. Морфология синовиальной мембраны и суставного хряща коленного сустава при экспериментальной хронической сердечной недостаточности / К. В. Корочина, В. С. Полякова, И. Э. Корочина // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2015. – Т. 160, № 9. – С. 364-368.
5. Корочина, К. В. Морфологическая характеристика суставного хряща у пубертатных и взрослых крыс / К. В. Корочина, В. С. Полякова, И. Э. Корочина, Т. В. Чернышева // Материалы XIII Конгресса Международной ассоциации морфологов (Петрозаводск, 24-27.05.2016). Морфология. – 2016. – № 3. – С. 111.
6. Корочина, К. В. Ремоделирование суставных структур на фоне сосудисто-метаболических нарушений в эксперименте / К. В. Корочина, В. С. Полякова, И. Э. Корочина, Т. В. Чернышева // Материалы XIII Конгресса Международной ассоциации морфологов (Петрозаводск, 24-27.05.2016). Морфология. – 2016. – № 3. – С. 163 – 164.
7. Korochina, K. V. Creation of optimal experimental conditions for new biological model of early osteoarthritis formation / K. V. Korochina, I. E. Korochina, V. S. Polyakova // Abstracts of World Congress on Osteoarthritis OARSI (Amsterdam, 31.03.16-03.04.16). Osteoarthritis and Cartilage. – 2016. - N. 25. - S321.
8. Korochina, K. V. Innovational experimental osteoarthritis model based on conception of human comorbidity / K. V. Korochina, I. E. Korochina, V. S. Polyakova // Материалы Юбилейной национальной конференции по ревматологии с международным участием (Поморие, Болгария, 12-15.05.2016). Ревматология. – 2016. - Vol. XXIV, № 1. - P. 48.

9. Korochina, K. Morphological differences in early experimental osteoarthritis of various origins / K. Korochina, V. Polyakova, I. Korochina, T. Chernysheva // Материалы Национальной конференции по ревматологии с международным участием (Ахелой, Болгария, 11-14.05.2017). Ревматология. - 2017. - Vol. XXV, № 1. - P. 31-32.
10. Корочина, К. В. Влияние циркуляторных и метаболических нарушений на суставной хрящ на примере биологической модели остеоартроза / К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, И. Э. Корочина // Материалы VII Съезда ревматологов России (Москва, 26-28.04.2017). Научно-практическая ревматология. - 2017; 55 (2, прил. 1). - С. 65.
11. **Корочина, К. В. Морфологические аспекты экспериментального остеоартроза сосудисто-метаболического генеза / К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, В. С. Полякова, И. Э. Корочина // Морфология. – 2017. – Т. 152, № 6. – С. 72-77.**
12. Корочина, К. В. Патогистологические особенности синовиальной оболочки пациентов с гонартрозом поздних стадий / К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, И. Э. Корочина, В. С. Полякова, А. А. Аверьянов // Оренбургский медицинский Вестник. – 2017. - Т. 5, № 3 (19). - С. 15-18.
13. **Корочина, К. В. Экспериментальное моделирование остеоартроза: «от поиска «золотого стандарта» к принципу фенотипизации / К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, И. Э. Корочина, С. Ю. Шамаев // Медицинский академический журнал. – 2018. – Т. 18, № 1. – С. 7-15.**
14. **Корочина, К. В. Ранние морфофункциональные преобразования суставного хряща крыс с экспериментальным остеоартрозом различного генеза / К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, И. Э. Корочина, В. С. Полякова, С. Ю. Шамаев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2018. - Т. 165, N 4. - С.494-499.**
15. Korochina, K. V. Histopathological features of the most prevalent knee osteoarthritis phenotypes / K. V. Korochina, V. S. Polyakova, I. E. Korochina, T. V. Chernysheva // Материалы Национального конгресса по ревматологии с международным участием (Правец, Болгария, 31.05.-03.06.2018). Ревматология. - 2018. - Vol. XXVI, № 2. - P. 23.
16. Корочина, К. В. Морфологическая картина гонартроза поздних стадий у пациентов с ожирением / К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, И. Э. Корочина, А. А. Аверьянов, А. А. Сафронов // Материалы XIV Конгресса Международной ассоциации морфологов (Астрахань, 19-22.09.2018). Морфология. – 2018. – Т. 153, № 3. – С. 149.

17. Чернышева Т. В. Особенности морфологического дебюта разных фенотипов нетравматического остеоартроза в эксперименте / Т. В. Чернышева, К. В. Корочина, Е. Е. Мхитарян, И. Э. Корочина, Т. Г. Кожанова // Материалы XIV Конгресса Международной ассоциации морфологов (Астрахань, 19-22.09.2018). Морфология. – 2018. – Т. 153, №3.– С. 305-306.
18. Корочина, К. В. Сходства и различия в морфологической характеристике синовии при наиболее распространенных фенотипах остеоартроза / К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, И. Э. Корочина, А. А. Аверьянов, А. А. Сафронов // Материалы IV Евразийского конгресса ревматологов (Москва, 26-28.09.2018). Научно-практическая ревматология. – 2018;56 (3, прил. 2). – С. 47.
19. Корочина, К. В. Клинико-функциональные манифестации и качество жизни пациентов с разными фенотипами гонартроза на поздних стадиях / К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, И. Э. Корочина // Материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге-2018» (Санкт-Петербург, 1-3.11.2018). – С. 105-106.
20. Корочина, К. В. Влияние ожирения на клинико-морфологические характеристики гонартроза поздних стадий / К. В. Корочина, Т. В. Чернышева, И. Э. Корочина, А. А. Аверьянов, А. А. Сафронов // Материалы II Международного конгресса ассоциации ревмоортопедов (Москва, 21-22.09.2018). – С.75-76.

#### **Авторские свидетельства, патенты:**

1. Способ моделирования остеоартроза: патент на изобретение 2587039 С1 RU : МПК G09В 23/28 / Корочина К. В., Полякова В. С., Корочина И. Э.; заявитель и патентообладатель ГБОУ ВПО Оренб. гос. мед. ун-т Минздрава России / RU. - № 2015107821/14; заявл. 05.03.2015; опубл. 10.06.2016, Бюл. № 16. - 21с.
2. Программная система прогнозирования клинико-функциональных параметров остеоартроза у пациентов с поражением коленных суставов: свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2018663903. Рос. Федерация / Корочина К. В., Полякова В. С., Корочина И. Э., Чернышева Т. В., Шамаев С. Ю.; правообладатель ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России. —№ 2018661655; заявл. 23.10.2018; зарегистр. 07.11.2018; опубл. 07.11.2018, Бюл. No 11. — 1 с.

