Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой»

На правах рукописи

ХАЛЬМЕТОВА Алсу Равилевна

ОСТЕОАРТРИТ КОЛЕННОГО СУСТАВА НА РАННЕЙ СТАДИИ

3.1.27. Ревматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Лила Александр Михайлович
доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ..... 6

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ..... 15

1.1 Эпидемиологическая и клиническая значимость остеоартрита (ОА) 15

1.2 Ранний остеоартрит: проблемы дефиниции 16

1.3 Современные подходы к классификации остеоартрита на ранней стадии 19

1.3.1 Критерии раннего остеоартрита коленного сустава ESSKA (Luyten et al., 2012) 19

1.3.2 Классификационные критерии раннего остеоартрита коленного сустава EKOA (Luyten et al., 2018)..... 21

1.3.3 Критерии раннего остеоартрита коленного сустава ESKOA (Migliore A. et al., 2017) 24

1.4 Подходы к изучению остеоартрита коленного сустава на ранней стадии в крупных когортных исследованиях 25

1.5 Международная инициатива OARSI по разработке классификационных критериев раннего симптоматического остеоартрита коленного сустава 29

1.6 Боль и клинические проявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии 30

1.7 Магнитно-резонансная томография в оценке структурных изменений при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии 33

1.8 Лабораторные маркеры остеоартрита коленного сустава на ранней стадии 37

1.9 Метаболические нарушения и коморбидная патология при ОА коленного сустава на ранней стадии..... 42

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ 44

2.1 Дизайн исследования 44

2.2 Общая характеристика больных 44

2.3 Клинические методы исследования 48

2.3.1 Клиническое обследование, сбор анамнеза и антропометрия 48

2.3.2 Оценка боли, симптомов и функционального состояния по шкалам и опросникам 49

2.3.3 Оценка метаболического синдрома и нарушений обмена 50

2.3.4 Оценка гипермобильности и нарушений биомеханики нижних конечностей 51

2.4 Инструментальные методы исследования 51

2.4.1 Рентгенография коленного сустава 51

2.4.2 Ультразвуковое исследование коленного сустава 52

2.4.3 Магнитно-резонансная томография коленного сустава 53

2.5 Лабораторные методы исследования 54

2.6 Статистическая обработка данных 56

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 57

3.1 Клинические, инструментальные и лабораторные характеристики остеоартрита коленного сустава на ранней стадии 57

3.1.1 Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование 57

3.1.2 Рентгенологическая характеристика общей группы пациентов 58

3.1.3 Клиническая характеристика пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии 62

3.1.4 Факторы риска ОА коленного сустава на ранней стадии 68

3.1.5 Факторы, ассоциированные с синовитом коленного сустава при клиническом осмотре 70

3.1.6 Ультразвуковые изменения коленного сустава при ОА коленного сустава на ранней стадии 74

3.1.7 Биохимические показатели пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии 76

3.1.8 Ассоциации иммунологических биомаркеров с антропометрическими показателями, с сопутствующими заболеваниями и с клиническими проявлениями ОА коленного сустава на ранней стадии 78

3.1.9 Адипокины при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии 80

3.2 Факторы, взаимосвязанные с умеренной и интенсивной болью при ОА коленных суставов на ранней стадии 81

3.3 Магнитно-резонансная характеристика структурных изменений коленного сустава при остеоартрите на ранней стадии 89

3.3.1 Сравнительный анализ методов диагностики синовита 100

3.4 Взаимосвязь клинических и структурных проявлений остеоартрита коленного сустава на ранней стадии с метаболическим синдромом и его компонентами 101

3.4.1 Влияние метаболического синдрома на клинико-инструментальные показатели ОА на ранней стадии 101

3.4.2 Взаимосвязь артериальной гипертензии, дислипидемии и ОА на ранней стадии 105

3.4.3 Гиперлептинемия при ОА на ранней стадии 110

3.4.4 Взаимосвязь уровня С-реактивного белка с клиническими и инструментальными показателями при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии 113

3.5 Алгоритм выявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии 117

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 122

ВЫВОДЫ 128

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 129

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 130

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространённых заболеваний костно-мышечной системы и представляет значимую медицинскую и социально-экономическую проблему. Согласно результатам многоцентрового эпидемиологического исследования, проведённого под эгидой ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, распространённость ОА в Российской Федерации составляет около 13%, что почти в 5 раз превышает показатели официальной статистики Минздрава России [1; 2]. По данным международных эпидемиологических исследований, во всём мире ОА страдают более 606 млн человек, при этом с 1990 года число пациентов увеличилось на 132,2%. Прогнозируется, что к 2050 году распространённость заболевания достигнет одного миллиарда человек [3].

В последние годы всё больше внимания привлекает рост распространённости ОА среди лиц трудоспособного возраста. По данным исследования глобального бремени болезней (Global Burden of Disease Study) 2019 года, 52,3% новых случаев ОА в мире приходится на лиц моложе 55 лет, при этом возрастная группа 30–54 лет составляет 27,2% общей распространённости заболевания и 26,2% всех лет жизни с инвалидностью, связанных с ОА [4]. При этом наибольший вклад в структуру заболевания у лиц трудоспособного возраста вносит ОА коленных суставов.

Рост распространённости ОА в более молодом возрасте сопровождается увеличением потребности в длительном лечении, медицинской реабилитации и хирургических вмешательствах, включая тотальное эндопротезирование коленного сустава [5]. При этом современные терапевтические возможности при ОА в основном направлены на контроль симптомов, тогда как влияние на структурное прогрессирование заболевания остаётся ограниченным. Одной из причин недостаточной эффективности болезнь-модифицирующих подходов может быть позднее включение пациентов в терапевтические стратегии – уже на этапе сформированных структурных изменений сустава [6].

В связи с этим особую актуальность приобретает изучение ОА на ранней стадии заболевания. Этот период может рассматриваться как потенциальное «окно

возможностей», поскольку на начальных этапах патологические изменения ещё не являются необратимыми, а клинические проявления могут предшествовать значимому структурному повреждению сустава [7; 8]. Своевременное выявление таких пациентов создаёт предпосылки для более раннего применения профилактических и патогенетически обоснованных вмешательств, направленных на замедление прогрессирования ОА, предупреждение хронической боли, функциональных нарушений и последующей инвалидизации пациентов.

Степень разработанности темы исследования

Проблема диагностики ОА коленного сустава на ранней стадии активно изучается как отечественными, так и зарубежными учеными. В настоящее время ОА всё чаще рассматривается как длительный патологический процесс, развитие которого начинается задолго до появления выраженных рентгенологических изменений. В связи с этим особое внимание уделяется разработке критериев ранней стадии ОА и поиску клинических, инструментальных и лабораторных признаков, позволяющих своевременно идентифицировать пациентов с начальными проявлениями заболевания.

Одной из первых отечественных работ, посвящённых ранней стадии ОА коленного сустава, стало диссертационное исследование И. Е. Букиной «Характеристика структур коленного сустава на ранних стадиях гонартроза», выполненное в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой в 2004 году [9]. Целью исследования являлось сравнительное изучение возможностей артросонографии и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в оценке состояния структур коленного сустава на ранней стадии ОА. В исследование включали пациентов с 0–II рентгенологическими стадиями по Kellgren–Lawrence, при этом длительность симптомов варьировала от 6 месяцев до 15 лет. Таким образом, понятие ранней стадии ОА в данной работе определялось преимущественно выраженностью рентгенологических изменений, а не давностью клинических проявлений. Исследование было направлено прежде всего на оценку диагностических возможностей методов визуализации, тогда как комплексная клиническая характеристика пациентов с недавно возникшими симптомами ОА не являлась его основной задачей. Кроме того, работа была выполнена до

формирования современных представлений о ранней стадии ОА как отдельной клинической категории и широкого внедрения стандартизированных опросников для оценки боли и функции сустава, а также детализированных полуколичественных МРТ-шкал оценки структурных изменений.

В 2022 г. В. И. Клементьевой проведено клинико-инструментальное исследование ремоделирования тканей коленного сустава при 0–II рентгенологических стадиях ОА, включавшее клиническую оценку, исследование лабораторных показателей, ультразвуковое исследование (УЗИ) и МРТ. В группах с 0 и I стадиями медиана длительности заболевания составляла соответственно 2,5 и 3 года; значительная часть пациентов имела предшествующую травму коленного сустава. Таким образом, несмотря на комплексный характер обследования, работа не была специально ориентирована на пациентов с симптомами, не связанными с травматическим поражением и минимальными рентгенологическими изменениями X [10].

Следует отметить, что до настоящего времени отсутствует единый общепринятый подход к определению ранней стадии ОА [11]. В частности, предложенные F. P. Luyten и соавт. критерии предусматривают сочетание клинических симптомов, снижения показателей по шкале KOOS, таких клинических признаков, как болезненность суставной щели и крепитация, а также 0–I рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence [12]. В дальнейшем A. Migliore и соавт. предложили критерии раннего симптоматического ОА коленного сустава (ESKOA), разработанные международной группой экспертов, в состав которой входили и представители ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой [13]. Они учитывают наличие боли в коленном суставе, кратковременной стартовой скованности продолжительностью менее 10 минут, длительность симптомов менее 6 месяцев и факторы риска заболевания при отсутствии рентгенологических признаков ОА (0-я стадия по Kellgren–Lawrence).

Значимый вклад в изучение начальных проявлений ОА внесли данные крупных проспективных когорт CHECK, OAI и MOST [14–16]. По результатам этих исследований были сформированы современные представления о факторах риска, клиническом течении и структурном прогрессировании ОА, однако они не устра-

нили проблему неоднородности определений ранней стадии заболевания. Предлагаемые критерии различаются по допустимой длительности симптомов, рентгенологической стадии, набору клинических признаков, роли функциональных опросников и факторов риска. Кроме того, большинство исследований было сосредоточено либо на отдельных клинических проявлениях, либо на инструментальных признаках заболевания, тогда как комплексная клинико-инструментальная и лабораторная характеристика пациентов с начальными проявлениями ОА была представлена ограниченно.

В российской популяции такие исследования остаются немногочисленными, особенно в отношении пациентов с небольшой длительностью симптомов и минимальными рентгенологическими изменениями. Недостаточно изучены клинические особенности пациентов, соответствующих представлениям о ранней стадии ОА; ограничены сведения о взаимосвязи симптомов, данных рентгенографии, УЗИ и МРТ; остаётся неясной диагностическая и прогностическая значимость ряда лабораторных биомаркеров при начальной стадии заболевания. Это определяет актуальность комплексного изучения ОА коленных суставов на ранней стадии с использованием клинических, инструментальных и лабораторных методов обследования.

Цель исследования

На основании комплексного клинического, инструментального и лабораторного исследования выявить характерные признаки остеоартрита коленного сустава на ранней стадии.

Задачи исследования

1. Изучить клинические, инструментальные и лабораторные характеристики остеоартрита коленного сустава на ранней стадии.

2. Определить факторы, ассоциированные с болью в коленном суставе, у пациентов с остеоартритом на ранней стадии.

3. Оценить взаимосвязь клинических показателей со структурными изменениями при МРТ-исследовании (WORMS) у пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии.

4. Изучить связь клинических и структурных проявлений ОА коленного сустава на ранней стадии с метаболическим синдромом и его компонентами.

5. Разработать алгоритм выявления ОА коленного сустава на ранней стадии.

Научная новизна

1. Впервые в отечественной практике представлена комплексная характеристика клинических, лабораторных и инструментальных (МРТ с использованием системы WORMS) проявлений остеоартрита коленного сустава на ранней стадии.

2. Впервые в РФ выделены факторы, ассоциированные с болью и клиническим синовитом у пациентов с остеоартритом на ранней стадии заболевания.

3. Впервые в российской практике выявлены ассоциации клинических проявлений остеоартрита коленного сустава на ранней стадии с метаболическим синдромом, его компонентами и гиперлептинемией.

4. Впервые в РФ разработан алгоритм выявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии

Теоретическая и практическая значимость

1. Разработанный алгоритм выявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии может быть использован в реальной клинической практике врачами различных специальностей для более раннего назначения патогенетической терапии и вторичной профилактики заболевания.

2. Наличие метаболического синдрома, его компонентов и гиперлептинемии усугубляет клинические и инструментальные проявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии, что определяет необходимость их своевременного выявления и коррекции.

3. Рутинное выполнение МРТ коленного сустава для диагностики остеоартрита на ранней стадии не является целесообразным, поскольку выявляемые МР-изменения у подавляющего большинства пациентов не были взаимосвязаны с выраженностью клинических проявлений.

Материалы и методы

В одномоментное исследование было включено 143 женщины в возрасте от 35 до 70 лет (медиана возраста 48 [41; 55]) с болью в коленных суставах, обследованных в 2023–2026 гг. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 20 от 12.10.2023), все участники подписали письменное информированное согласие на участие.

В исследуемую группу включались пациенты, обратившиеся в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и соответствовавшие критериям включения, в указанный временной промежуток.

На каждого пациента заполнялась унифицированная индивидуальная карта, включавшая антропометрические показатели (рост, масса тела, окружность талии и окружность бёдер с последующим расчётом индекса массы тела по формуле Кеттле (кг/м²), сведения анамнеза заболевания, включающие информацию о наличии сопутствующей патологии (артериальная гипертензия [АГ], сахарный диабет 2-го типа [СД], дислипидемию и другие заболевания, сведения о которых получали из медицинской документации и со слов пациента), данные клинического, инструментального и лабораторного исследования, а также результаты стандартизированных опросников.

Рентгенография коленных суставов выполнялась в положении стоя с фиксированным сгибанием в задне-передней проекции с использованием позиционной рамки с последующей оценкой согласно классификации Kellgren–Lawrence.

Ультразвуковое исследование коленного сустава проводилось с оценкой наличия выпота в заворотах, толщины синовиальной оболочки, суставного хряща в медиальном и латеральном отделах бедренной кости, а также наличия кисты Бейкера и остеофитов.

Выполнялась МРТ одного наиболее болезненного коленного сустава. Оценку МРТ-изображений проводили с использованием полуколичественной системы WORMS, включающей анализ 14 анатомических регионов с оценкой хряща,

субхондральных структур, менисков, связок, а также признаков синовита и остеонекроза.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Основным клиническим симптомом остеоартрита коленного сустава на ранней стадии является периодическая боль в течение 12 месяцев, возникающая при физической нагрузке и/или при подъёме/спуске по лестнице.

2. Интенсивность боли при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии взаимосвязана с наличием синовита, выявляемом при клиническом осмотре, кратковременной скованности в коленном суставе, худшей оценкой общего состояния здоровья пациентом, а также артериальной гипертензией.

3. Синовит коленного сустава, определяемый при физикальном осмотре, у пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии ассоциировался с интенсивностью боли при физической нагрузке (по ВАШ), наличием кратковременной скованности в анализируемом суставе, а также с более высоким уровнем лептина и олигомерного матриксного белка хряща (COMP) в сыворотке крови.

4. Метаболический синдром и его компоненты (артериальная гипертензия, дислипидемия), повышение уровня С-реактивного белка ≥2 мг/л, а также гиперлептинемия взаимосвязаны с более выраженными клиническими и структурными проявлениями заболевания.

5. Выполнение МРТ коленного сустава для диагностики остеоартрита на ранней стадии не является целесообразным, поскольку выявляемые структурные изменения не ассоциируются с выраженностью клинических проявлений заболевания.

Апробация и представление результатов исследования

Основные положения и результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на российских и международных научных форумах. Результаты исследования были представлены на XXIII Всероссийской школе ревматологов имени академика В. А. Насоновой «Вопросы рефрактерности в ревматологии» (Москва, 2024 г.); на I Всероссийской школе молодого ревматолога «Ревматология XXI века: объединяя медицину и IT-технологии» (Москва, 2024 г.); на IV Всерос-

сийской научно-практической конференции «Скелетно-мышечная боль при ревматических заболеваниях» (Москва, 2024 г.); на Ежегодной научно-практической конференции ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (Москва 2024, 2025 гг.); на Международном симпозиуме APLAR и VII Конгрессе ревматологов Казахстана (Казахстан, Алматы, 2024 г.); на IX Международном конгрессе ассоциации ревмоортопедов (Москва, 2025 г.),

Материалы диссертационной работы также были представлены на международных научных конгрессах WCO IOF-ESCEO (2024, 2025, 2026 гг.), APLAR (Сингапур, 2024 г.; Япония, Фукуока, 2025 г.).

Внедрение в практику

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, внедрены в практическую деятельность ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (директор – член-корреспондент Российской академии наук, профессор, доктор медицинских наук А. М. Лила).

Результаты исследования внедрены в практическую работу лаборатории остеоартрита ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой и используются при обследовании пациентов с ОА коленных суставов.

Полученные данные используются в учебном процессе при подготовке ординаторов, аспирантов и врачей-ревматологов на базе ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Результаты исследования применяются при комплексной оценке пациентов с ОА коленных суставов на ранней стадии, включая анализ клинических проявлений заболевания.

Публикационная активность по результатам исследования

Материалы и результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, нашли отражение в двух научных публикациях, основанных на собственных данных автора. Указанные работы опубликованы в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для апробации и опубликования результатов диссертационных исследований. Помимо этого, результаты диссертации были

доложены и опубликованы в виде 5 тезисов в материалах отечественных и зарубежных научных форумов, включая конференции, съезды и конгрессы.

Объем и структура диссертационной работы

Диссертационная работа изложена на 142 страницах. В структуру исследования входят введение, три главы, включающие анализ современного состояния проблемы, описание материалов и методов, изложение результатов собственного исследования и их обсуждение, а также выводы и практические рекомендации. Работа завершается списком использованной литературы. Библиографический список включает 108 источников. Иллюстративный материал представлен 19 рисунками и 32 таблицами.

Вклад автора в выполнение диссертационного исследования

Автором выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования. Совместно с научным руководителем сформулирована цель работы, определены задачи исследования и выбраны методы их решения. Автором проведены сбор, обработка и систематизация клинических, лабораторных и инструментальных данных 143 пациенток с последующим формированием электронной базы данных. Самостоятельно рассчитаны клинические шкалы и индексы, выполнена оценка рентгенограмм с измерением ширины суставной щели; совместно с врачом лучевой диагностики проведена оценка МРТ коленных суставов с использованием шкалы WORMS. Автором самостоятельно выполнена статистическая обработка полученных данных с применением методов описательной статистики, корреляционного и дискриминантного анализа, а также расчёта отношения шансов с использованием программ Statistica 10 и SPSS 22.0. Полученные результаты обобщены, проанализированы и сопоставлены с данными научной литературы; на их основании совместно с научным руководителем сформулированы выводы и практические рекомендации.

Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1 Эпидемиологическая и клиническая значимость остеоартрита (ОА)

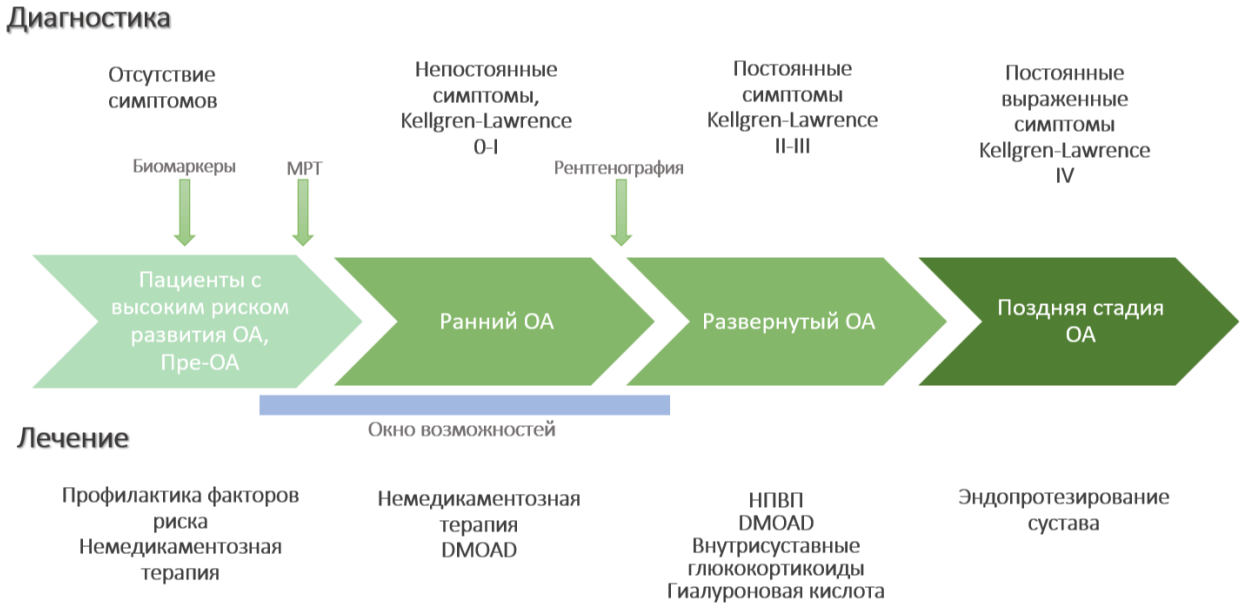
ОА является одним из наиболее распространённых заболеваний костно-мышечной системы и представляет значимую медицинскую и социально-экономическую проблему. Согласно результатам многоцентрового эпидемиологического исследования, выполненного сотрудниками ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, распространённость ОА в России составляет около 13%, что почти в 5 раз превышает показатели официальной статистики Минздрава России [1; 2]. По данным международных эпидемиологических исследований, во всём мире ОА страдают более 595 млн человек, при этом с 1990 года число пациентов увеличилось на 132,2%. Прогнозируется, что к 2050 году распространённость заболевания достигнет 1 млрд человек [3].

Рост распространённости ОА сопровождается увеличением числа операций тотального эндопротезирования коленных суставов, что отражает не только высокую нагрузку на систему здравоохранения, но и ограниченные возможности современной терапии по предотвращению прогрессирования заболевания [5; 17; 18]. В связи с этим одной из ключевых задач современной ревматологии остаётся разработка подходов, направленных на замедление структурного прогрессирования ОА и предупреждение развития выраженных клинических и функциональных нарушений.

В настоящее время фармакологическое лечение ОА коленных суставов преимущественно ориентировано на контроль симптомов заболевания [19; 20]. Несмотря на активные попытки создания лекарственных препаратов, способных модифицировать течение этого заболевания, эффективность болезнь-модифицирующей терапии остаётся ограниченной [21]. Одним из факторов, потенциально снижающих результативность таких вмешательств, является включение в клинические исследования пациентов с уже сформировавшимися структурными изменениями суставов, когда возможности фармакологического воздействия существенно ограничены [6; 22].

В этой связи особое значение приобретает диагностика ОА на ранней стадии заболевания, открывающая так называемое «окно возможностей» для назначения

патогенетически направленной терапии (Рисунок 1) [7; 8]. Предполагается, что ранняя инициация лечения до формирования выраженных структурных изменений сустава может способствовать замедлению прогрессирования заболевания, предупреждению развития хронической боли, функциональных и биомеханических нарушений, а также инвалидизации пациентов.



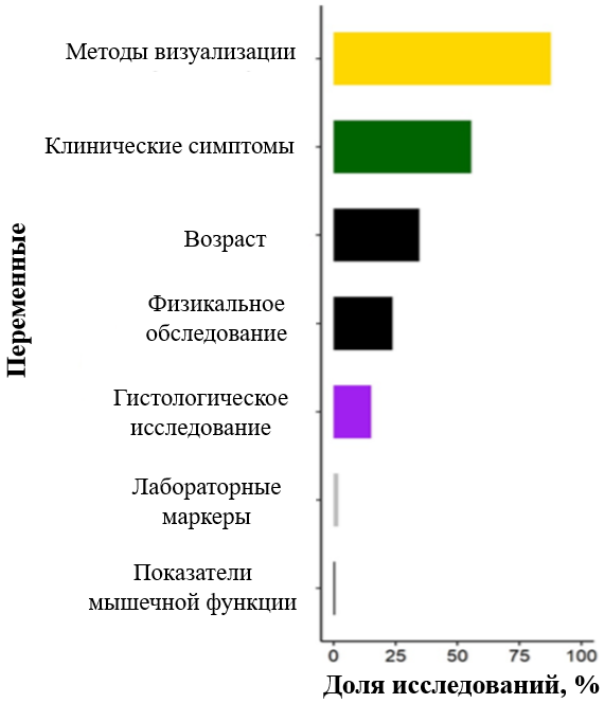
Примечание – ОА – остеоартрит; Пре-ОА (pre-osteoarthritis) – преостеоартрит; Kellgren–Lawrence – рентгенологическая классификация остеоартрита по Kellgren–Lawrence; МРТ – магнитно-резонансная томография; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; DMOAD (disease-modifying osteoarthritis drugs) – препараты, модифицирующие течение остеоартрита.

Рисунок 1 – Схема диагностических и терапевтических подходов на различных стадиях остеоартрита. Адаптировано по [8]

1.2 Ранний остеоартрит: проблемы дефиниции

Формирование группы пациентов с ранней стадией ОА может основываться на различных параметрах, включая длительность симптомов, возраст пациентов, а также выраженность структурных изменений суставов по данным методов визуализации (рентгенографии, МРТ), артроскопии и гистологического исследования. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствуют как унифицированные классификационные критерии ОА на ранней стадии, так и общепринятое определение самого понятия «ранний остеоартрит». В недавно опубликованном обзоре литературы представлен анализ подходов к определению ранней стадии ОА, используемых различными исследовательскими группами. Всего было проанализировано

211 исследований, частота применения отдельных критериев включения пациентов представлена на Рисунке 2 [11].



Примечание – Представлена доля исследований, в которых соответствующие группы переменных использовались для определения остеоартрита на ранней стадии и формирования исследуемых групп. Методы визуализации включали рентгенографию, МРТ и УЗИ; лабораторные маркеры – биохимические и иммунологические показатели; показатели мышечной функции – параметры силы и функции мышц, оцениваемые при стандартном функциональном тестировании.

Рисунок 2 – Группы переменных, используемые для определения раннего остеоартрита в клинических исследованиях. Адаптировано по [11]

Визуализационные признаки использовались для формирования групп пациентов с ОА на ранней стадии в 185 исследованиях (88%). В большинстве из них применялась рентгенологическая классификация Kellgren–Lawrence: стадии I–II рассматривались как соответствующие раннему ОА в 28% работ, стадии 0–II – в 14%, а стадии 0–I – в 8%. В целом более половины исследований (53%) включали пациентов со II стадией по Kellgren–Lawrence, тогда как в 8% работ в группу раннего ОА относили даже пациентов с III стадией заболевания. МРТ коленного сустава применялась в 26 исследованиях; при этом учитывались повреждение суставного хряща, дегенерация менисков и наличие остеита.

В 56% исследований при формировании групп пациентов с ОА на ранней стадии учитывались клинические симптомы: боль в коленном суставе (n = 92), скованность (n = 56), длительность боли (n = 34) и общая продолжительность симптомов заболевания (n = 10). Признаки, выявляемые при физикальном осмотре, учитывались значительно реже, лишь в 24% работ; наиболее часто оценивали наличие крепитации (n = 44), болезненность при пальпации суставной щели (n = 42), а также локальную гипертермию или гиперемию (n = 32).

Возраст начала заболевания использовался для выделения групп пациентов с ОА на ранней стадии в 35% исследований; наиболее часто включали пациентов в возрасте от 40 лет. Гистопатологические изменения, выявленные при артроскопии, учитывались в 15% работ (n = 32) и преимущественно включали поражение хряща (n = 30) и менисков (n = 6).

Наиболее распространёнными сочетаниями переменных, использовавшихся для выделения групп пациентов с ОА на ранней стадии, были комбинации методов визуализации и клинических симптомов (50,2% исследований), методов визуализации и возраста пациентов (31,3%), а также клинических симптомов и возраста (29,4%) (Рисунок 3).



Рисунок 3 – Наиболее распространённые сочетания переменных, использовавшихся для выделения групп пациентов с ОА на ранней стадии в клинических исследованиях

Несмотря на широкое использование термина «ранний остеоартрит» в научной литературе, представленный анализ демонстрирует выраженную вариабельность подходов к его определению. Во многих исследованиях в группу раннего ОА включались пациенты с уже сформировавшимися структурными изменениями суставов и выраженными клиническими проявлениями заболевания, что затрудняет интерпретацию полученных результатов и сопоставление данных различных исследований.

На основании выполненного анализа авторы обзора рекомендуют использовать термин «остеоартрит на ранней стадии» для обозначения начальных этапов заболевания, подчёркивая необходимость выявления пациентов в период формирования первых клинических симптомов и функциональных нарушений, когда дегенеративные изменения суставного хряща, субхондральной кости и синовиальной оболочки ещё носят ограниченный характер.

1.3 Современные подходы к классификации остеоартрита на ранней стадии

1.3.1 Критерии раннего остеоартрита коленного сустава ESSKA (Luyten et al., 2012)

Общепринятые классификационные критерии ОА, предложенные R. Altman и соавт. [23,24], а также рентгенологическая классификация Kellgren–Lawrence [25], широко применяемые в клинической практике, ориентированы преимущественно на диагностику развернутых стадий заболевания и не позволяют выделять пациентов с ОА на раннем этапе его развития.

Использование унифицированных классификационных критериев является необходимым условием формирования сопоставимых групп пациентов в клинических исследованиях. В связи с этим одной из первых попыток разработки критериев ранней стадии ОА коленного сустава стала работа, выполненная Европейским обществом спортивной травматологии, хирургии коленного сустава и артроскопии (European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy – ESSKA) под руководством F. P. Luyten в 2012 году [26].

Согласно предложенной концепции, к ОА коленного сустава на ранней стадии могут быть отнесены пациенты с наличием боли в коленном суставе в сочетании как минимум с одним из следующих признаков: рентгенологические изменения 0–II стадии по Kellgren–Lawrence, структурные изменения по данным МРТ (повреждение хряща, менисков или субхондральной кости), либо артроскопически подтверждённые ранние дегенеративные изменения суставных структур (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии раннего остеоартрита коленного сустава ESSKA

Боль в коленном суставе	По крайней мере 2 эпизода боли> 10 дней в течение последнего года
Стандартная рентгенография	0 или I или II стадии по Kellgren-Lawrence (II без значимого сужения суставной щели)
Один из двух следующих критериев:	
МРТ	Признаки дегенерации хряща и/или менисков и/или признаки остеита в субхондральной зоне (WORMS, BLOKS)
Артроскопия	ICRS 1-4 в двух отделах сустава или ICRS 2-4 в одном, с отёком и размягчением окружающего хряща
Примечание – ESSKA (European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy) – Европейское общество спортивной травматологии, хирургии коленного сустава и артроскопии; МРТ – магнитно-резонансная томография; Kellgren–Lawrence – рентгенологическая классификация остеоартрита по Kellgren и Lawrence; WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score) – полуколичественная система оценки структурных изменений коленного сустава по данным магнитно-резонансной томографии; BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score) – полуколичественная система оценки структурных изменений коленного сустава по данным магнитно-резонансной томографии; ICRS (International Cartilage Repair Society) – шкала артроскопической оценки степени повреждения суставного хряща Международного общества восстановления хряща.	

Предложенные критерии были ориентированы преимущественно на выявление пациентов с дорентгенологическими стадиями заболевания (pre-radiographic osteoarthritis) и рассматривались авторами как инструмент стандартизации отбора пациентов для клинических исследований. При этом подчёркивалось, что данные критерии не предназначены для использования в рутинной клинической практике. Их широкое применение ограничено необходимостью использования высокотехнологичных методов визуализации, включая МРТ и артроскопию, что снижает их доступность на уровне первичного звена здравоохранения.

1.3.2 Классификационные критерии раннего остеоартрита коленного сустава EKOA (Luyten et al., 2018)

Следующим этапом в развитии представлений о ранней стадии ОА коленного сустава стала разработка критериев EKOA, предложенных по итогам работы Международного семинара по раннему ОА коленного сустава (International Early Knee Osteoarthritis Workshop). Эти критерии были опубликованы F. P. Luyten и соавт. в 2018 г. как попытка сформировать более доступный и воспроизводимый подход к выделению пациентов с ранней стадией заболевания для клинических исследований [12].

В отличие от критериев ESSKA 2012 г., в которых значимое место занимали МРТ и артроскопия, критерии EKOA были построены преимущественно на сочетании клинических проявлений, данных физикального обследования и стандартной рентгенографии. Такой подход отражал стремление авторов приблизить критерии к условиям реальной клинической практики.

Согласно критериям EKOA, к ранней стадии ОА коленного сустава могут быть отнесены пациенты с рентгенологической стадией 0–I по Kellgren–Lawrence, наличием симптомов со стороны коленного сустава длительностью не более одного года, оцениваемых с помощью шкалы KOOS [27; 28], а также как минимум одним клиническим признаком при осмотре – болезненностью при пальпации в проекции суставной щели или крепитацией. В качестве симптоматического компонента используется снижение значений по двум из четырёх субшкал KOOS ≤ 85%; при этом субшкала «спортивная активность» не учитывается (Таблица 2). Подобная структура критериев позволяет объединить три ключевых признака ранней стадии заболевания: наличие жалоб, объективные клинические проявления и отсутствие развернутых рентгенологических изменений.

Практическая применимость критериев EKOA была оценена в нескольких исследованиях. Одним из первых стало крупное популяционное исследование E. Sasaki и соавт., выполненное в рамках японского проекта Iwaki Health Promotion Project (проект по оценке и укреплению здоровья населения Иваки) [29]. Авторы применили критерии EKOA у лиц без рентгенологически подтверждённого ОА и

показали, что распространённость ОА на ранней стадии составила 9,5% у мужчин и 15% у женщин; наиболее высокая частота выявлялась у женщин среднего возраста, особенно в группе 50–59 лет. Основными факторами, ассоциированными с EKOA, были женский пол, возраст, повышенный индекс массы тела (ИМТ) и травма коленного сустава в анамнезе, то есть факторы, во многом совпадающие с известными факторами риска развернутого ОА.

Таблица 2 – Критерии раннего остеоартрита EKOA (IEKO)

Компонент критерия	*Условие соответствия*
Длительность симптомов	≤ 1 года
Опросник KOOS	Снижение показателей < 85% не менее чем по 2 из 4 подшкал (боль, симптомы, ежедневная активность, качество жизни)
Клинический осмотр	Наличие ≥ 1 признака (болезненность при пальпации области сустава или крепитация)
Рентгенологическая стадия	0–I по Kellgren–Lawrence
Примечание – IEKO (International Early Knee Osteoarthritis Workshop) – Международный семинар по раннему остеоартриту коленного сустава; KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) – шкала оценки симптомов и функционального состояния коленного сустава у пациентов с травмой и остеоартритом; в критериях EKOA учитываются 4 подшкалы KOOS: боль, симптомы, ежедневная активность и качество жизни (подшкала «спортивная активность» не используется); пороговое значение ≤85% соответствует наличию клинически значимых симптомов; Kellgren–Lawrence – рентгенологическая классификация остеоартрита.	

Полученные данные имеют важное значение, поскольку демонстрируют, что критерии EKOA позволяют выделить группу пациентов без рентгенологических признаков ОА коленного сустава, но уже имеющих клинически значимые симптомы и факторы риска прогрессирования заболевания. В дальнейшем эта же исследовательская группа показала, что у пациентов с ОА коленного сустава на ранней стадии чаще выявляются признаки синовита и выпота по данным МРТ и УЗИ, а также более выраженные нарушения по шкалам KOOS [30; 31]. В частности, в исследовании K. Ishibashi и соавт. у пациентов с ОА на ранней стадии площадь супрапателлярного выпота по данным УЗИ была выше, чем у лиц без ОА, а само соответствие критериям EKOA ассоциировалось с повышенным риском рентгенологического прогрессирования в течение 3 лет [31].

Дополнительную оценку прогностической значимости критериев EKOA провели A. Mahmoudian и соавт. с использованием данных крупного проспективного

исследования Инициативы по изучению ОА (The Osteoarthritis Initiative – OAI), включавшей 4865 мужчин и женщин с длительностью наблюдения до 9 лет [32]. В исследование были включены три группы участников: пациенты с симптоматическим ОА коленного сустава (рентгенологическая стадия ≥ 2 по Kellgren–Lawrence), лица без рентгенологически подтверждённого ОА, но имеющие факторы риска его развития, а также контрольная группа без признаков заболевания и факторов риска.

На основании критериев ЕКОА у 1315 участников (27%) была выявлена ранняя стадия ОА коленного сустава. Дальнейшее наблюдение показало, что пациенты, соответствующие критериям ЕКОА, имели более высокий риск как структурного прогрессирования заболевания, так и усиления клинических симптомов. В частности, в течение 48 месяцев у 67 пациентов, соответствовавших критериям ЕКОА (5,1%), было отмечено формирование рентгенологических признаков ОА (Kellgren–Lawrence ≥ 2 в сочетании с сужением суставной щели), а у 284 (22%) – увеличение потребности в медикаментозной терапии боли.

Кроме того, было показано, что включение дополнительных клинических признаков, таких как суставной выпот и узелки Гебердена, повышает прогностическую ценность критериев ЕКОА в отношении риска дальнейшего структурного и симптоматического прогрессирования заболевания.

Таким образом, критерии ЕКОА стали важным этапом в формировании представлений об ОА коленного сустава на ранней стадии, поскольку впервые предложили воспроизводимый набор клинико-рентгенологических признаков для выделения этой группы пациентов. Их сильной стороной является практическая применимость: критерии основаны на симптомах, данных физикального обследования и стандартной рентгенографии, что позволяет использовать их в крупных когортных исследованиях без привлечения дорогостоящих или инвазивных методов. Вместе с тем, критерии ЕКОА не предусматривают детальной оценки структурных изменений сустава. В частности, без использования МРТ и других более чувствительных методов визуализации остаются недостаточно оценёнными состояние хряща, синовиальной оболочки, менисков и субхондральной кости.

1.3.3 Критерии раннего остеоартрита коленного сустава ESKOA (Migliore A. et al., 2017)

Концепция ОА коленного сустава на ранней симптоматической стадии (Early Symptomatic Knee Osteoarthritis, ESKOA) была предложена международной группой экспертов под руководством A. Migliore в рамках инициативы Итальянского общества ревматологов [13]. В разработке критериев участвовали специалисты из нескольких стран, включая исследовательскую группу ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой. Целью проекта было выделение пациентов с недавно возникшими симптомами со стороны коленного сустава при отсутствии достоверных рентгенологических признаков ОА для их направления к специалисту и включения в проспективные исследования ранних стадий заболевания. Разработка критериев включала анализ литературы, обсуждение кандидатных признаков и многоэтапное экспертное согласование.

В отличие от критериев ESSKA, основанных преимущественно на структурных изменениях сустава и результатах инструментальных методов исследования, критерии ESKOA ориентированы на сочетание клинических симптомов и факторов риска развития ОА. К основным признакам относятся боль в коленном суставе без недавней травмы, кратковременная скованность при начале движения (менее 10 минут), а также наличие факторов риска, включая избыточную массу тела, семейный анамнез ОА, травму коленного сустава в анамнезе, нарушения оси нижних конечностей, ОА другой локализации и МС. В отличие от критериев EKOA, допускающих длительность симптомов до одного года, в критериях ESKOA рассматриваются пациенты с более короткой продолжительностью клинических проявлений заболевания – 6 месяцев. Дополнительным условием является возраст: у пациентов 35–50 лет наличие как минимум одного фактора риска рассматривается как обязательное (Таблица 3).

В первоначальном варианте критериев ESKOA предполагали отсутствие рентгенологических признаков ОА по Kellgren–Lawrence. Вместе с тем, в рабочей

версии критериев, применявшейся при формировании международных исследовательских когорт, допускалось включение пациентов со стадией 0–II по Kellgren–Lawrence при условии отсутствия значимого сужения суставной щели. Данный подход использовался в том числе при отборе пациентов в рамках международного проекта с участием исследовательской группы ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой.

Таблица 3 – Алгоритм определения соответствия критериям раннего остеоартрита коленных суставов ESKOA

Клинические симптомы	*Количество факторов риска*
Боль в коленном суставе **и** непродолжительная скованность (< 10 мин)	отсутствуют
Боль в коленном суставе	≥1
Боль в коленном суставе **или** непродолжительная скованность (< 10 мин)	≥3
Примечание – ESKOA (Early Symptomatic Knee Osteoarthritis) – остеоартрит коленного сустава на ранней симптоматической стадии; ОА – остеоартрит. Факторы риска оценивались согласно оригинальному алгоритму ESKOA.	

Таким образом, критерии ESKOA являются попыткой более прицельно выделить раннюю стадию ОА за счёт сочетания клинических проявлений с факторами риска развития ОА. Их основное отличие заключается не в расширении перечня симптомов, а в попытке связать начальные клинические проявления заболевания с факторами, повышающими вероятность дальнейшего развития ОА. Это делает критерии ESKOA перспективными для отбора пациентов на ранних этапах патологического процесса, однако их самостоятельная диагностическая и прогностическая ценность требует подтверждения в проспективных исследованиях.

1.4 Подходы к изучению остеоартрита коленного сустава на ранней стадии в крупных когортных исследованиях

Важным этапом изучения ОА коленного сустава на ранней стадии стала оценка того, позволяют ли предложенные критерии и диагностические модели выделять пациентов с повышенным риском симптоматического и структурного прогрессирования. Наиболее значимыми источниками таких данных являются крупные проспективные когорты: когортное исследование поражения тазобедренного и

коленного суставов (Cohort Hip and Cohort Knee – CHECK), многоцентровое исследование ОА (Multicenter Osteoarthritis Study – MOST) и OAI, различающиеся по принципам набора участников и длительности наблюдения.

Когорта CHECK была сформирована для изучения ОА тазобедренных и коленных суставов на ранней стадии [16]. В неё были включены 1002 пациента 45–65 лет с впервые возникшими жалобами со стороны коленного и/или тазобедренного сустава, обратившиеся к врачу общей практики в течение первых 6 месяцев от появления симптомов. Участников наблюдали до 10 лет с регулярной оценкой клинических, рентгенологических и лабораторных показателей.

Данные CHECK показали, что у пациентов с недавно возникшими клиническими проявлениями со стороны коленных и/или тазобедренных суставов выраженность клинических проявлений при длительном наблюдении могла оставаться относительно стабильной, тогда как рентгенологические изменения постепенно прогрессировали [33]. Через 10 лет рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence ≥ 2 была выявлена у 60% участников в одном или обоих коленных суставах; при этом у 13,5% пациентов за весь период наблюдения рентгенологические признаки ОА не были зарегистрированы. Следовательно, данные CHECK демонстрируют неоднородность течения ОА на ранней стадии: у части пациентов симптомы предшествуют формированию рентгенологически подтверждённого заболевания, тогда как у других структурные изменения остаются минимальными даже при длительном наблюдении.

На основе данных CHECK были разработаны диагностические модели ОА коленного сустава на ранней стадии, учитывающие клинические и рентгенологические признаки [34]. В последующей работе Q. Wang и соавт. была проведена их внутренняя и внешняя валидация: внутренняя – в когорте CHECK, внешняя – в когорте OAI [35]. Модели применяли отдельно для каждого коленного сустава, рассчитывая вероятность соответствия ОА на ранней стадии на исходном визите. В зависимости от заранее заданных пороговых значений вероятности коленные су-

ставы распределяли на три категории: «без ОА» при вероятности ≤30%, «неопределённая категория» при вероятности от 30 до 70% и «ОА коленного сустава на ранней стадии» при вероятности ≥ 70%.

Первая модель включала только клинические данные: возраст, пол, ИМТ, боль, скованность и функциональные нарушения по WOMAC, а также признаки физикального осмотра – болезненность при пальпации в области суставной щели, наличие выпота и крепитации. Вторая модель дополнительно учитывала рентгенологические признаки, включая сужение суставной щели и наличие остеофитов. В когорте CHECK применение обеих моделей показало, что классификация состояния на исходном визите как ОА на ранней стадии имела прогностическое значение: через 10 лет в этой группе отмечались более высокие значения WOMAC, более выраженные рентгенологические изменения по Kellgren–Lawrence и более частое прогрессирование сужения суставной щели, чем в группе «без ОА».

Внешняя валидация этих моделей была проведена в когорте OAI, включавшей 4796 участников 45–79 лет с симптоматическим ОА коленного сустава, высоким риском его развития или без признаков заболевания. По результатам 8–9-летнего наблюдения у участников, соответствовавших на исходном визите критериям ОА коленных суставов на ранней стадии, отмечались более выраженные симптомы и более высокая рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence [35]. Таким образом, данные CHECK и OAI подтверждают, что предложенный подход позволяет выделить пациентов, для которых уже на исходном визите характерна более высокая вероятность неблагоприятной клинико-рентгенологической динамики заболевания.

Важным результатом данной работы стало то, что добавление рентгенологических признаков лишь умеренно улучшало характеристики модели по сравнению с использованием только клинических параметров. Это имеет важное практическое значение, поскольку на ранних стадиях ОА рентгенологические изменения могут отсутствовать или быть минимальными, а клиническая симптоматика и данные осмотра уже позволяют выделить пациентов с повышенным риском дальнейшего прогрессирования.

Данные когорты MOST были использованы J. W. Liew и соавт. для анализа прогрессирования ОА коленного сустава на ранней стадии при различных вариантах его определения [36]. Авторы выполнили продольный анализ данных участников MOST с ОА коленного сустава или факторами риска его развития. ОА на ранней стадии рассматривали при сочетании боли низкой интенсивности с признаками дорентгенологического поражения; в МРТ-вариантах определения учитывали комбинации поражения хряща, наличие остеофитов, изменений костного мозга и повреждения менисков. Ухудшение оценивали через 2 или 5 лет наблюдения. Основным исходом было сочетание структурного прогрессирования и нарастания боли; дополнительно эти компоненты анализировали раздельно.

Полученные результаты показали, что большинство пациентов, соответствовавших определениям ОА на ранней стадии, оставались стабильными. Комбинированное структурно-симптоматическое ухудшение было зарегистрировано менее чем у 10% пациентов, тогда как изолированное структурное или симптоматическое ухудшение при ряде определений отмечалось приблизительно у 20%. Эти данные подчёркивают неоднородность течения ОА на ранней стадии и отсутствие обязательной связи между структурным прогрессированием и усилением интенсивности боли.

Таким образом, данные, полученные на основании анализа когорт CHECK, OAI и MOST показывают, что ОА коленного сустава на ранней стадии не имеет единого варианта течения. В CHECK и OAI исходное отнесение пациентов к категории ОА на ранней стадии было связано с более выраженными клиническими и рентгенологическими изменениями при дальнейшем наблюдении. Однако результаты MOST показали, что у большинства пациентов с признаками ОА на ранней стадии в течение первых лет не развивается выраженного ухудшения, а нарастание боли и структурное прогрессирование не всегда происходят одновременно. Это подчёркивает гетерогенность ранней стадии ОА и указывает на необходимость дальнейшего изучения факторов, определяющих риск неблагоприятной клинической и структурной динамики заболевания.

1.5 Международная инициатива OARSI по разработке классификационных критериев раннего симптоматического остеоартрита коленного сустава

В 2021 г. Международное общество по изучению ОА (Osteoarthritis Research Society International – OARSI) запустило проект, посвященный изучению симптоматического ОА коленного сустава на ранней рентгенологической стадии (Early-stage Symptomatic Knee Osteoarthritis – EsSKOA), направленный на создание классификационных критериев симптоматического ОА коленного сустава на ранней стадии [37].

Критерии EsSKOA разрабатываются для лиц с недифференцированными симптомами со стороны коленного сустава – болью, скованностью, дискомфортом и/или функциональными ограничениями. Их основная задача заключается в стандартизированном выделении пациентов с клиническими проявлениями, соответствующими ОА коленного сустава на ранней стадии, но без установленного рентгенологического ОА. При этом критерии должны позволить отличать данную группу как от пациентов с другими причинами боли и симптомов в коленном суставе, так и от лиц с уже установленным ОА коленного сустава. Область применения критериев не включает бессимптомных лиц с факторами риска ОА, а также пациентов, у которых имеются только лабораторные или визуализационные изменения без клинических проявлений [38].

В отличие от ранее предложенных подходов ESSKA, EKOA и ESKOA, проект OARSI изначально ориентирован на разработку именно классификационных критериев, а не диагностического алгоритма для рутинной клинической практики. Разработка критериев EsSKOA проводится в соответствии с методологией американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology – ACR) и Азиатско-Тихоокеанской лиги ассоциаций ревматологов (European Alliance of Associations for Rheumatology – EULAR) и включает несколько последовательных этапов: формирование перечня потенциальных признаков-кандидатов, анализ их

информативности по отдельности и в сочетании, разработку критериев с использованием многофакторного анализа решений, а также последующую независимую валидацию [39].

На первом этапе работы группы OARSI был сформирован перечень из 77 признаков, относящихся к демографическим данным, анамнезу, характеристикам боли, скованности и функциональных ограничений, данным физикального обследования, функциональным тестам, визуализации и лабораторным исследованиям [40; 41]. В этот перечень были включены как признаки, потенциально отражающие раннюю стадию ОА, так и показатели, необходимые для дифференциальной диагностики. Лабораторные показатели при этом рассматриваются преимущественно как инструмент исключения воспалительных и кристаллических артритов, а не как самостоятельные маркеры ОА на ранней стадии. Основным методом оценки структурных изменений остаётся рентгенография коленных суставов; МРТ рассматривается как дополнительный, но не обязательный компонент классификации.

Согласно обновлённой информации OARSI от октября 2025 г., дальнейшая работа над критериями EsSKOA направлена на проверку ранее выделенных признаков – как по отдельности, так и в разных сочетаниях [39]. Основная задача заключается в том, чтобы определить, насколько эти признаки позволяют отличить ОА коленного сустава на ранней стадии от других причин боли в колене, а также от уже установленного ОА.

1.6 Боль и клинические проявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии

Боль является ведущим клиническим проявлением ОА коленного сустава, однако на ранней стадии её интерпретация представляет определённые трудности. Это связано с тем, что выраженность боли и структурных изменений сустава не всегда взаимосвязаны: у части пациентов значимые рентгенологические признаки ОА могут сопровождаться минимальной симптоматикой, тогда как у других боль и функциональные ограничения возникают при отсутствии выраженных изменений на рентгенограмме [42; 43]. Поэтому особое значение приобретает детальная

клиническая характеристика боли, включая её интенсивность, провоцирующие факторы, связь с нагрузкой и влияние на повседневную активность.

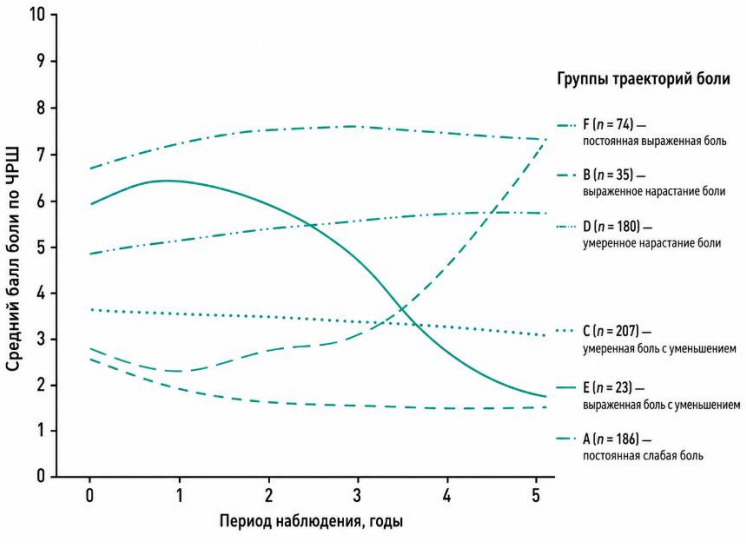
В качественном исследовании L. K. King и соавт., выполненном в рамках программы OARSI EsSKOA, были проанализированы воспоминания пациентов с ОА коленного сустава о первых проявлениях заболевания [44]. Пациенты отметили, что симптомы чаще развивались исподволь, могли сохраняться в течение длительного времени до обращения за медицинской помощью и не всегда имели чёткую точку начала. Участники описывали боль, усиливающуюся при нагрузке, скованность и крепитацию, однако нередко воспринимали эти симптомы как следствие возраста, физической активности, травмы или перегрузки, а не как возможное проявление ОА. По мере сохранения симптомов многие респонденты постепенно ограничивали или изменяли привычную активность и обращались за медицинской помощью преимущественно тогда, когда нарушения становились заметными в повседневной жизни.

В последующей работе L. K. King и соавт. дополнил эти данные международным опросом пациентов, с анализом симптомов в течение первого года от начала заболевания [45]. Наиболее частыми проявлениями были боль и припухлость коленных суставов, крепитация, скованность и чувство нестабильности в колене. Несмотря на наличие этих симптомов, за медицинской помощью на раннем этапе обращалась только часть пациентов, поскольку начальные проявления нередко воспринимались как временные, неспецифические или не требующие обследования.

Особое значение среди ранних клинических проявлений имеет боль при подъёме и спуске по лестнице. По данным E. M. A. Hensor и соавт., основанным на OAI, боль в коленном суставе чаще всего впервые появляется при нагрузке, требующей сгибания конечности в коленном суставе, в частности, при ходьбе по лестнице [46]. В связи с этим авторы предлагают рассматривать боль при подъёме и спуске по лестнице как возможный маркер ОА на ранней стадии.

Вместе с тем, клиническая значимость ранних симптомов определяется не только их характером на момент обращения, но и последующей динамикой. Даже

при непродолжительном анамнезе ОА дальнейшее течение боли может существенно различаться: у части пациентов симптомы уменьшаются или сохраняются на стабильном уровне, тогда как у других отмечается их постепенное нарастание. Так, в исследовании A. N. Bastick и соавт. были проанализированы 705 пациентов с непродолжительными симптомами и клиническими признаками ОА коленного сустава [47]. За 5 лет наблюдения авторы выделили шесть траекторий боли. У 56% пациентов боль имела относительно благоприятное течение: у 26% сохранялась на низком уровне, у 29% была умеренной с последующим уменьшением, ещё у 3% исходно выраженная боль также снижалась. Вместе с тем у 31% пациентов боль нарастала – до умеренной в 26% и выраженной в 5% случаев; ещё у 10% сохранялась постоянная выраженная боль (Рисунок 4). Более неблагоприятные траектории были связаны с высоким ИМТ, большей исходной выраженностью боли и функциональных нарушений, коморбидностью, низким уровнем образования и психосоциальными факторами. При этом исходные рентгенологические признаки не были связаны с дальнейшей динамикой боли, что подчёркивает неполное соответствие между структурной и клинической картиной ОА уже на ранних этапах заболевания.



Примечание – ЧРШ – числовая рейтинговая шкала боли Numeric Rating Scale, числовая рейтинговая шкала боли; A–F – группы траекторий боли, выделенные авторами по характеру изменения боли в течение 5-летнего наблюдения; *n* – число пациентов в каждой группе.

Рисунок 4 – Траектории боли у пациентов с непродолжительными симптомами ОА коленного сустава в когорте CHECK в течение 5 лет наблюдения. Адаптировано из [47]

Таким образом, клиническая характеристика ОА коленного сустава на ранней стадии не сводится только к факту наличия боли или её интенсивности. Более информативными являются характер боли, её связь с нагрузкой, эпизодичность симптомов, наличие кратковременной скованности, крепитации, ощущения припухлости или нестабильности в коленном суставе, а также влияние этих проявлений на повседневную активность. При этом выраженность клинических симптомов не всегда напрямую соответствует степени структурных изменений в суставе, что подчёркивает самостоятельное значение клинической оценки на ранней стадии заболевания. Наиболее ранними и клинически значимыми жалобами являются боль при нагрузке, особенно при подъёме или спуске по лестнице, а также кратковременная скованность. Игнорирование этих симптомов может приводить к отсроченному обращению за медицинской помощью и пропуску начальных проявлений ОА. Для выявления факторов, связанных с неблагоприятной динамикой клинической картины, необходимы дальнейшие проспективные исследования.

1.7 Магнитно-резонансная томография в оценке структурных изменений при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии

МРТ занимает особое место в изучении ОА коленного сустава на ранней стадии, поскольку позволяет оценивать не только хрящ, но и другие структуры, вовлечённые в патологический процесс: субхондральную кость, мениски, синовиальную оболочку, связочный аппарат и периартикулярные ткани. Такой подход соответствует современному представлению об ОА как заболевании всего сустава, а не изолированном поражении хряща.

Для стандартизированного описания МРТ-изменений при ОА были разработаны полуколичественные системы оценки коленного сустава. Одной из первых таких систем стала WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score – шкала комплексной МРТ-оценки коленного сустава), предложенная C.G. Peterfy и соавт [48]. Система WORMS ориентирована на комплексную оценку коленного сустава на стандартных МРТ-изображениях и включает анализ хряща, остеофитов,

поражений костного мозга, менисков, связок, выпот-синовита и других структурных изменений. В оригинальной работе было показано, что WORMS обладает высокой согласованностью при оценке обученными специалистами и может использоваться в эпидемиологических и клинических исследованиях ОА.

Позднее была предложена система MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score – МРТ-шкала оценки ОА коленного сустава), разработанная с учётом опыта применения ранее существовавших полуколичественных МРТ-шкал, включая WORMS. MOAKS сохраняет принцип комплексной оценки всего коленного сустава, но уточняет оценку ряда структурных признаков, прежде всего поражений костного мозга, хряща и менисков [49]. Наряду с WORMS и MOAKS существуют более специализированные шкалы, например, KIMRISS (Knee Inflammation MRI Scoring System – МРТ-система оценки воспалительных изменений коленного сустава), ориентированная преимущественно на воспалительные проявления [50,51]. Вместе с тем, в исследованиях, посвящённых дорентгенологическим и ранним структурным изменениям при ОА коленного сустава, широко применялась именно полуколичественная система оценки WORMS [52–54].

МРТ позволяет выявлять широкий спектр структурных изменений коленного сустава до формирования рентгенологических признаков ОА, однако высокая частота таких находок требует осторожной клинической интерпретации [55; 56]. Это особенно важно, поскольку выявление изменений на МРТ у лиц без рентгенологического ОА не всегда означает наличие клинически значимого заболевания. В популяционном исследовании Framingham A. Guermazi и соавт. у лиц старше 50 лет без рентгенологического ОА коленного сустава по Kellgren–Lawrence хотя бы одно изменение по данным МРТ было выявлено в 89% коленных суставов [52]. Такие изменения встречались часто как при наличии боли в коленном суставе, так и при её отсутствии; при этом у участников с болью чаще регистрировались поражения костного мозга, субхондральные кисты и деформации суставных поверхностей. Наиболее распространёнными находками в общей выборке были остеофиты, повреждение хряща и поражения костного мозга. Следовательно, высокая выявляемость МРТ-признаков при отсутствии рентгенологического ОА может отражать

как ранние структурные изменения, так и возраст-ассоциированные или неспецифические находки.

В исследовании J. Kumm и соавт. частота и спектр МРТ-находок у лиц без рентгенологического ОА были оценены в выборке OAI [53]. Авторы проанализировали результаты обследования лиц 45–55 лет без рентгенологического ОА и сравнили участников с болью в коленном суставе и/или факторами риска ОА с контрольной группой без боли, рентгенологических признаков заболевания и факторов риска. Изменения выявлялись в обеих группах, включая лиц без факторов риска, хотя в группе риска их частота была выше. У участников с болью и/или факторами риска наиболее часто регистрировались повреждение хряща, наличие остеита, остеофитов, экструзия тела мениска и выпот-синовит. В контрольной группе также выявлялись структурные изменения, преимущественно повреждение хряща, наличие остеофитов, экструзия тела мениска и поражения костного мозга. Эти данные дополнительно подчёркивают, что отдельные МРТ-находки не могут рассматриваться как самостоятельный критерий ОА на ранней стадии без учёта боли, факторов риска и клинический проявлений.

В последующей работе K. Magnusson и соавт. на данных OAI был специально поставлен вопрос интерпретации таких изменений: отражают ли они естественные возрастные изменения коленного сустава или являются признаками ОА на ранней стадии [54]. Авторы также сравнивали пациентов без рентгенологического ОА, различавшихся по наличию боли и факторов риска, и оценивали сочетание МРТ-признаков, рентгенологических изменений и боли в динамике. Полученные результаты подчёркивают, что МРТ-изменения у лиц без рентгенологического ОА нельзя автоматически трактовать как уже сформировавшееся заболевание: в одних случаях они могут отражать ранние структурные проявления ОА, в других – изменения, связанные с возрастом или повышенным риском его развития. Поэтому диагностическая ценность МРТ на ранней стадии ОА определяется не самим фактом выявления структурных изменений, а их выраженностью, сочетанием, клиническими проявлениями и динамикой.

Поскольку отдельные МРТ-находки не всегда имеют самостоятельное клиническое значение, особый интерес представляют работы, оценивающие их связь с последующим течением заболевания. В проспективном исследовании K. van Oudenaarde и соавт., включавшем 148 участников когорты CHECK с исходной рентгенологической стадией 0–I по Kellgren–Lawrence, через 5 лет рентгенологический ОА сформировался у 28% обследованных. С его развитием были ассоциированы исходно выявленные дефекты суставного хряща, остеофиты, поражения костного мозга, выпот-синовит и изменения менисков, однако прогностическая точность модели, объединявшей эти признаки, оставалась ограниченной (AUC 0,685) [57]. Обобщающая оценка прогностического значения МРТ-признаков представлена в обзоре D. Herrera и соавт., посвящённом МРТ-маркерам, которые оценивались как предикторы развития и прогрессирования ОА [58]. Было проанализировано 23 исследования, сгруппированные по трём исходам: возникновение ОА коленного сустава, прогрессирование заболевания и риск тотального эндопротезирования. По данным обзора, для прогнозирования возникновения рентгенологического ОА наиболее информативными были характеристики хряща и менисков, для прогрессирования ОА – остеофиты и изменения жирового тела Гоффа, а для риска тотального эндопротезирования – поражения костного мозга. Вместе с тем, авторы констатировали, что полученные данные пока не позволяют использовать отдельные МРТ-признаки как самостоятельные универсальные предикторы. Их прогностическая ценность зависит от выбранного исхода, метода оценки и сочетания с другими клиническими характеристиками. Поэтому МРТ-маркеры следует рассматривать как важный, но не изолированный компонент оценки риска дальнейшего течения ОА. Это ограничивает применение МРТ в качестве универсального скринингового инструмента при подозрении на ОА коленного сустава на ранней стадии.

В целом, значение МРТ при ОА коленного сустава на ранней стадии определяется не только возможностью раннего выявления структурных изменений, но и необходимостью их комплексной интерпретации. МРТ позволяет оценивать состояние хряща, субхондральной кости, менисков, остеофитов, синовиальной оболочки и связок. Однако высокая частота МРТ-находок у лиц без рентгенологического ОА

и даже без клинических проявлений снижает специфичность метода и не позволяет рассматривать его как оптимальный инструмент скрининга. Наибольшую информативность имеют стандартизированная оценка, локализация и выраженность изменений, их сочетание с болью, факторами риска и наблюдение в динамике. Именно такой подход позволяет отличать клинически значимые ранние структурные изменения от случайных или возраст-ассоциированных МРТ-находок. Следовательно, МРТ целесообразно рассматривать преимущественно как метод уточняющей оценки структуры коленного сустава и исследовательский инструмент, а не как самостоятельный критерий диагностики раннего ОА.

1.8 Лабораторные маркеры остеоартрита коленного сустава на ранней стадии

Лабораторные показатели при ОА на ранней стадии изучаются как возможные маркеры процессов, связанных с метаболизмом суставных тканей, воспалением и структурным ремоделированием, которые могут предшествовать выраженным рентгенологическим изменениям или сопровождать их формирование. Их потенциальная роль заключается не в замене клинической и инструментальной оценки, а в уточнении биологической характеристики заболевания и выделении подгрупп пациентов с различными механизмами прогрессирования [59]. В работе M. Ostojić и соавт. было показано, что в настоящее время ни один из изученных маркеров крови или мочи не обладает достаточной доказательной базой для надёжного разграничения ОА коленного сустава на ранней стадии и нормы в клинической практике [60].

Среди лабораторных показателей, изучаемых при ОА коленного сустава на ранней стадии, особое значение имеют маркеры деградации и обмена внеклеточного матрикса хряща и субхондральной кости, в частности ММР-3 и С-концевые телопептиды коллагена I и II типов (CTX-I и CTX-II), COMP.

CTX-I отражает деградацию коллагена I типа и преимущественно характеризует костное ремоделирование, поэтому его связь с ранней стадией ОА менее специфична [61]. CTX-II, связанный с деградацией коллагена II типа, рассматривается

как более релевантный маркер хрящевого катаболизма; для мочевого CTX-II описаны ассоциации с наличием ОА, рентгенологической тяжестью, болью при нагрузке, прогрессированием заболевания и потерей хряща по данным МРТ [62]. Вместе с тем, данные для ранней стадии ОА остаются неоднородными: CTX-II не является строго специфичным маркером поражения суставного хряща, а результаты могут зависеть от исследуемого биологического материала. В исследовании A. R. Bihlet и соавт. уровень CTX-II в моче ассоциировался с выраженностью рентгенологических изменений при ОА и интенсивностью боли, тогда как связи между уровнем CTX-I и рентгенологической стадией заболевания выявлено не было [63]. Поэтому CTX-II имеет большее исследовательское значение при ОА, чем CTX-I, однако оба показателя не могут рассматриваться как самостоятельные диагностические маркеры ОА коленного сустава на ранней стадии [64].

COMP является неколлагеновым белком внеклеточного матрикса, представленным преимущественно в хряще, а также в сухожилиях и связках [65]. Повышение его уровня рассматривается как отражение повреждения или усиленного обмена хрящевого матрикса. В исследованиях ОА COMP изучался как возможный маркер раннего хрящевого поражения, в том числе у пациентов с болью в коленном суставе при отсутствии выраженных рентгенологических изменений. В систематическом обзоре и метаанализе По данным H. Q. Hao и соавт. уровни COMP в сыворотке крови и CTX-II в моче позволяют дифференцировать пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов и лиц контрольной группы. Кроме того, COMP был предложен в качестве потенциального предиктора прогрессирования заболевания [66]. Вместе с тем, высокая гетерогенность исследований, различия в критериях включения, стадиях ОА и методах лабораторного определения ограничивают возможность использования COMP как самостоятельного диагностического маркера ОА коленного сустава на ранней стадии.

MMP-3 относится к матриксным металлопротеиназам и участвует в деградации компонентов внеклеточного матрикса, включая протеогликаны и другие структурные белки хряща. Повышение MMP-3 при ОА рассматривается как возможное отражение

активности катаболических процессов в хрящевом матриксе и синовиальной оболочке [30]. Однако диагностическая значимость MMP-3 при ОА на ранней стадии остаётся менее убедительной, чем для ряда других маркеров. Так, по данным систематического обзора и метаанализа H.Q. Hao и соавт. при объединённом анализе включённых исследований различия по уровню MMP-3 между пациентами с ОА и контрольной группой были небольшими и не достигали статистической значимости, тогда как для COMP и CTX-II различия оказались значимыми [66]. В то же время, в проспективном исследовании A. Singh и соавт. исходный уровень MMP-3 был ассоциирован с выраженностью боли в коленном суставе и суммарным баллом WOMAC через 10–13 лет наблюдения [67]. Кроме того, последующая выраженность боли была связана с уровнем COMP, оцениваемым в динамике.

Отдельное направление исследований связано с адипокинами, поскольку ОА в настоящее время рассматривается не как дегенеративное заболевание, а как состояние, связанное с метаболическими нарушениями и низкоинтенсивным воспалением [68].

Среди адипокинов при ранней стадии ОА наиболее подробно изучен лептин. В 10-летнем проспективном исследовании C. A. Karvonen-Gutierrez и соавт. было показано, что повышение уровня лептина на каждые 5 нг/мл было связано с увеличением шансов наличия ОА коленного сустава на 38% (ОШ = 1,38; 95%-й ДИ 1,26–1,52) и впервые выявленного ОА – на 31% (ОШ = 1,31; 95%-й ДИ 1,21–1,41) после поправки на возраст и ИМТ [69]. Кроме того, у женщин, у которых за период наблюдения развился ОА коленного сустава, уровни лептина были стабильно выше, чем у участниц без ОА.

В исследовании T. K. Chong и соавт., включавшем 137 пациентов с начальными проявлениями ОА коленного сустава, было продемонстрировано, что лептин был связан с МРТ-признаками структурного поражения сустава [70]. После поправки на возраст, пол и ИМТ его уровень сохранял положительные ассоциации с размером остеофитов, нарушением целостности хряща, инфрапателлярным синовитом и выпот-синовитом. Сходные результаты были получены C. A. Karvonen-Gutierrez и соавт. в продольном исследовании женщин среднего возраста. Более

высокие уровни лептина, определявшиеся за 10 лет до выполнения МРТ коленных суставов, были ассоциированы с более выраженными повреждениями хряща, поражениями костного мозга, остеофитами, изменениями менисков, синовитом и суставным выпотом после учёта возраста, ИМТ и менопаузального статуса [71].

Вместе с тем, данные CHECK указывают на необходимость осторожной интерпретации этих ассоциаций. В анализируемой когорте, включавшей 1002 пациента с ранними симптомами ОА коленного и/или тазобедренного сустава, лептин был положительно связан с CTX-II, sCOMP и другими маркерами обмена хрящевой и костной ткани [72]. Кроме того, лептин ассоциировался с наличием и прогрессированием рентгенологических признаков ОА коленного сустава. Однако, после поправки на ИМТ эти ассоциации исчезали, что авторы интерпретировали как ожидаемый результат с учётом тесной связи лептина с жировой тканью.

Таким образом, в литературе имеются данные о связи лептина с наличием, развитием и структурным прогрессированием ОА коленного сустава. Однако эти результаты неоднородны: в одних исследованиях ассоциации сохранялись после учёта ИМТ, тогда как в других они утрачивали статистическую значимость после такой поправки. Это не позволяет рассматривать лептин как самостоятельный маркер ранней стадии ОА, но подтверждает его значение как показателя, связанного с метаболическим фенотипом заболевания.

Резистин и висфатин изучены менее подробно, чем лептин, однако также рассматриваются в контексте воспалительно-метаболического фенотипа ОА. В исследовании CHECK, включавшем пациентов с ранними симптомами ОА коленного и/или тазобедренного суставов, более высокий уровень резистина был связан с наличием и последующим развитием рентгенологических признаков ОА коленного сустава [72]. В отличие от лептина, эти ассоциации в меньшей степени объяснялись ИМТ, что может указывать на самостоятельную связь резистина со структурными проявлениями ОА. Вместе с тем, авторы подчёркивали, что выявленные связи были статистически значимыми, но слабыми, поэтому их клиническое значение требует осторожной интерпретации.

В исследовании K. Wang и соавт. у пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава в многофакторном анализе уровень резистина в сыворотке крови положительно коррелировал с изменением хряща в латеральном отделе бедренной кости, латеральном отделе большеберцовой кости и медиальном отделе большеберцовой кости [73]. Кроме того, значимые ассоциации выявлены с изменениями субхондральной кости в латеральных отделах бедренной и большеберцовой костей (ОШ = 1,13–1,19; $p < 0,05$). Эти данные были дополнены в проспективной работе W. Han и соавт., где более высокий уровень резистина ассоциировался не только с выраженностью изменений хряща и субхондральной кости, но также с признаками поражения жирового тела Гоффа, наличием выпот-синовита (ОР = 1,06; 95%-й ДИ 1,02–1,10) и его объёмом ($\beta = 0,77$; 95%-й ДИ 0,01–1,53) [74].

Висфатин рассматривается как адипокин с провоспалительными и катаболическими свойствами, связанный с ожирением, инсулинорезистентностью и сахарным диабетом 2-го типа – состояниями, которые относятся к факторам риска ОА. В обзоре E. Franco-Trepat и соавт. подчёркивается, что висфатин экспрессируется в тканях сустава, включая хрящ, синовиальную оболочку, жировое тело Гоффа [75]. При ОА его уровень повышен в сыворотке крови и в синовиальной жидкости, а экспрессия в синовиальной оболочке коррелирует с CTX-II, рентгенологической стадией Kellgren–Lawrence и функциональными нарушениями. При этом убедительных данных о связи висфатина именно с ранней стадией ОА в настоящее время недостаточно.

С-реактивный белок (СРБ) при ранней стадии ОА целесообразно рассматривать не как маркер острого воспаления, а как показатель низкоинтенсивного системного воспаления, связанного с метаболическим и сердечно-сосудистым риском [76–78]. Такой подход соответствует современным кардиологическим рекомендациям: в руководстве ACC/AHA по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний СРБ ≥ 2 мг/л отнесён к факторам, усиливающим оценку атеросклеротического сердечно-сосудистого риска. В контексте ОА это позволяет использовать порог ≥ 2 мг/л для характеристики метаболически неблагоприятного

фона, а не для трактовки СРБ как признака активного воспалительного заболевания сустава.

Таким образом, при ОА коленного сустава на ранней стадии изучается широкий спектр лабораторных показателей, отражающих различные звенья патогенеза заболевания: деградацию хрящевого и костного матрикса, ремоделирование суставных тканей, метаболическое воспаление и др. Наиболее активно исследуются CTX-II, COMP, MMP-3, адипокины и СРБ, однако полученные данные остаются неоднородными и зависят от дизайна исследований, стадии ОА, используемого биологического материала, сопутствующего ожирения и метаболических нарушений. Ни один из этих показателей в настоящее время не может рассматриваться как самостоятельный диагностический маркер ранней стадии ОА. Их значение заключается прежде всего в дополнительной биологической характеристике заболевания и должно оцениваться в комплексе с клиническими симптомами, инструментальными признаками и метаболическим статусом пациента.

1.9 Метаболические нарушения и коморбидная патология при ОА коленного сустава на ранней стадии

Отдельного внимания заслуживает изучение метаболических нарушений и сопутствующей патологии у пациентов с ранними проявлениями ОА коленного сустава. В крупных продольных когортах, посвящённых ОА на ранней стадии, метаболические факторы чаще рассматриваются как состояния, ассоциированные с выраженностью клинических проявлений и дальнейшим течением заболевания.

Так, в когорте CHECK, включавшей пациентов с ранним симптоматическим ОА коленного и/или тазобедренного сустава, наличие сопутствующих заболеваний было широко распространено, а ожирение ассоциировалось с большей выраженностью боли и проявлениями функциональной недостаточности [79]. В этой же когорте изучение адипокинов показало связь лептина и резистина с воспалительными маркерами и отдельными признаками наличия ОА и его прогрессирования, хотя часть ассоциаций зависела от ИМТ [72]. Полученные результаты свидетельствуют

о возможной роли метаболических нарушений в формировании клинических проявлений ОА уже на ранних стадиях заболевания и подтверждают необходимость дальнейшего изучения их взаимосвязи со структурными и симптоматическими характеристиками болезни.

Данные OAI также подтверждают значение метаболических факторов на ранней стадии ОА: у лиц без рентгенологических признаков ОА абдоминальное ожирение, АГ и СД 2-го типа были связаны с изменениями хряща по данным Т2-картирования [80]. Кроме того, по данным OAI, СД 2-го типа ассоциировался с большей выраженностью боли в коленном суставе независимо от ИМТ и ряда других факторов [81]. В когорте MOST ожирение и саркопеническое ожирение рассматривались как факторы риска формирования рентгенологического ОА коленного сустава [82].

Эти данные позволяют рассматривать метаболические нарушения и сопутствующую патологию как важные характеристики пациента с ОА на ранней стадии заболевания. Их оценка может иметь значение для выявления пациентов с более выраженными клиническими проявлениями, функциональными нарушениями и потенциально более неблагоприятным течением ОА.

Таким образом, выделение пациентов с ОА коленного сустава на ранней стадии имеет принципиальное значение с учетом высокой распространенности заболевания и увеличения числа пациентов молодого и трудоспособного возраста. Недостаточная эффективность существующих терапевтических подходов может быть связана, в том числе, с поздним началом лечения, когда в суставе уже сформированы структурные изменения. В связи с этим особую актуальность приобретает изучение ОА коленного сустава на ранней стадии, когда клинические проявления заболевания уже присутствуют, а рентгенологические изменения отсутствуют или выражены минимально. Своевременное выявление таких пациентов создает основу для более раннего применения профилактических и патогенетически обоснованных терапевтических подходов, направленных на предупреждение развития хронической боли, функциональных нарушений и последующей инвалидизации пациентов.

Глава 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Дизайн исследования

В одномоментное исследование было включено 143 женщины в возрасте от 35 до 70 лет (медиана возраста 48 [41; 55]) с болью в коленных суставах, обследованных в 2023–2026 гг. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В. А. Насоновой». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 20 от 12.10.2023), все участники подписали письменное информированное согласие на участие.

Выборка сформирована методом сплошного набора: в исследование были включены все последовательно обратившиеся пациенты в ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой, соответствующие критериям включения, в указанный временной промежуток.

Критерии включения в исследование:

1) женщины старше 35 лет с периодической болью в коленных суставах продолжительностью не более одного года;

2) рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence 0-II (II стадия без значимого сужения суставной щели);

3) отсутствие других ревматических заболеваний;

4) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

1) травма исследуемого коленного сустава в течение последних 6 месяцев;

2) рентгенологическая стадия Kellgren–Lawrence II (с сужением суставной щели более 3,5 мм), III-IV стадии;

3) беременность и/или кормление грудью в период проведения исследования.

2.2 Общая характеристика больных

В исходную группу исследования включены 143 пациентки с клиническими проявлениями ОА коленных суставов, соответствовавшие критериям первичного от-

бора. В Таблице 4 представлена общая характеристика обследованной группы, включающая клинико-демографические, антропометрические, рентгенологические и функциональные показатели, а также сведения о сопутствующей патологии.

Таблица 4 – Общая характеристика пациентов (n = 143)

Параметры	*Значения*
Пол женский, n (%)	143 (100)
Возраст, лет	48 [41; 55]
Длительность заболевания, годы	0,69 [0,5; 1]
Вес, кг	69 [60; 81,3]
ИМТ, кг/м^2	24,87 [21.8;29.5]
Окружность талии, см	80 [71; 92]
Окружность бедер, см	100 [95; 109]
Стадия остеоартрита: – 0, n (%) – I, n (%) – II, n (%)	 3 (2,1) 103 (72) 37 (25,9)
Боль в коленных суставах при нагрузке, мм	42 [20; 50]
Боль по WOMAC, мм	85 [50; 170]
Скованность по WOMAC, мм	40 [10; 70]
Функциональная недостаточность по WOMAC, мм	221 [80; 460]
Суммарный WOMAC, мм	330 [150; 710]
KOOS симптомы, %	79 [65; 86]
KOOS боль, %	78 [64; 89]
KOOS ежедневная активность, %	81 [66; 94]
KOOS спортивная активность, %	60 [35; 80]
KOOS качество жизни, %	56 [44; 75]
Суммарный KOOS, %	71 [58; 85]
ОСЗП, мм	38 [15; 50]
DN4, баллы	1 [0;2]
Артериальная гипертензия, n (%)	37 (25,9)
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	2 (1,4)
Гипергликемия, n/N (%)	11/134 (8,2)

Продолжение таблицы 4

Параметры	*Значения*
Сахарный диабет, n (%) – 1-й тип – 2-й тип	5 (3,5) 0 (0) 5 (3,5)
Дислипидемия, n/N (%)	99/134 (73,9)
Менопауза, n (%)	66 (46)
Примечание – значения представлены как Me [25%; 75%], n (%) или n/N (%), если не указано иное; N – число пациенток, которым было выполнено соответствующее исследование; n – число пациенток с указанным признаком; стадии остеоартрита указаны по классификации Kellgren–Lawrence; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) – шкала оценки функционального состояния коленного сустава; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) – диагностический опросник нейропатической боли.	

Возраст пациенток варьировал от 35 до 70 лет. В возрасте до 40 лет было 30 пациенток (21%), 40–49 лет – 48 (33,6%), 50–59 лет – 49 (34,3%), 60 лет и старше – 16 (11,1%). Возрастная структура пациенток представлена на Рисунке 5.

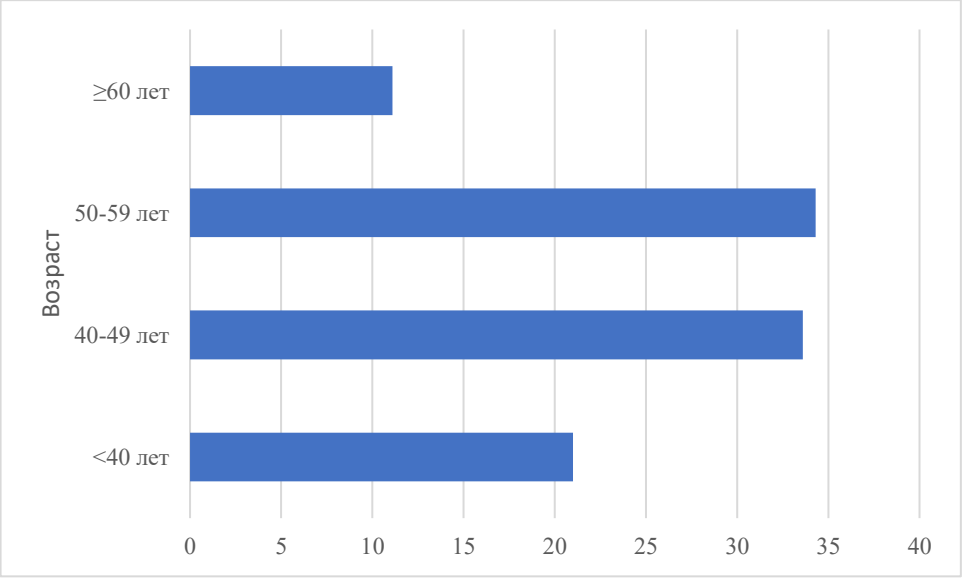


Рисунок 5 – Демографические характеристики (распределение по возрасту) включенных пациентов

Медиана ИМТ составила 24,87 [21,8; 29,5] кг/м²; при этом ИМТ < 25 кг/м² отмечен у 72 (50,4%) пациенток, 25–29 кг/м² – у 36 (25,1%), ≥ 30 кг/м² – у 35 (24,5%). Структура пациентов в зависимости от ИМТ представлена на Рисунке 6.

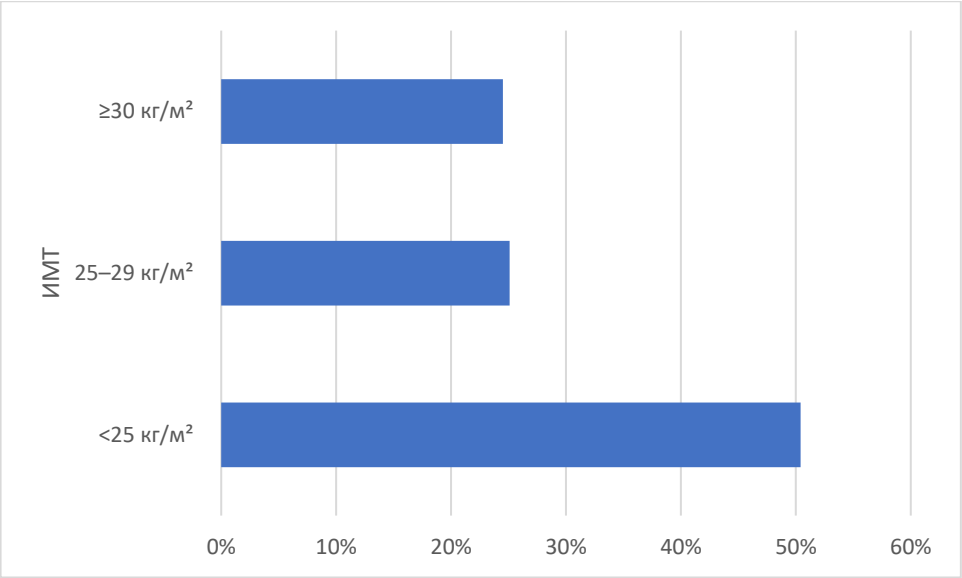


Рисунок 6 – Оценка индекса массы тела у включенных пациентов

У 58 пациенток (40,5%) длительность клинических проявлений не превышала 6 месяцев, у 85 (59,5%) – составляла от 6 до 12 месяцев. В качестве анализируемого выбирали клинически значимый коленный сустав: правый – у 78 (54,5%), левый – у 65 (45,5%) пациенток.

По данным лекарственного анамнеза, нестероидные противовоспалительные препараты в течение последнего года принимала 71 (49,7%) пациентка, на момент опроса – 15 (10,5%); Парацетамол никогда не принимали 126 (88,1%) пациенток, ранее принимали 15 (10,5%), на момент опроса – 2 (1,4%). Опиоидные анальгетики для купирования боли не применялись. Симптоматические препараты замедленного действия принимали 56 (39,2%) пациенток, при этом 86% из этих пациенток препараты получали менее 3 месяцев.

Внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов получали 7 (4,9%) пациенток: в течение последних 3 месяцев – 4 (2,8%), более 6 месяцев назад – 3 (2,1%). По кратности введений в течение года одно введение было выполнено у 4 (2,8%) пациенток, два – у 2 (1,4%), три – у 1 (0,7%). Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты зарегистрировано у 9 (6,3%) пациенток: в течение последних 3 месяцев – у 3 (2,1%), более 6 месяцев назад – у 6 (4,2%). Внутрисуставные инъекции обогащённой тромбоцитами плазмой были выполнены у 1 (0,7%) пациентки более 6 месяцев назад.

В структуре сопутствующих заболеваний наиболее часто выявлялась дислипидемия – у 99 из 134 обследованных пациенток (73,9%). Артериальная гипертензия наблюдалась у 37 (25,9%) пациенток, ожирение – у 35 (24,5%). Гипергликемия отмечалась у 11 из 134 обследованных пациенток (8,2%), диагноз СД был установлен у 5 (3,5%) пациенток.

2.3 Клинические методы исследования

2.3.1 Клиническое обследование, сбор анамнеза и антропометрия

Для каждой пациентки заполнялась унифицированная индивидуальная карта, включавшая антропометрические показатели, сведения анамнеза заболевания, лекарственный анамнез, данные о наличии сопутствующей патологии, результаты клинического обследования, а также данные стандартизированных шкал и опросников.

Из антропометрических показателей оценивали рост, массу тела, окружность талии (ОТ) и окружность бёдер (ОБ). На основании роста и массы тела рассчитывали ИМТ по формуле Кеттле: масса тела (кг)/рост² (м²).

ОТ и ОБ измеряли с использованием сантиметровой ленты. ОТ определяли на середине расстояния между верхним краем подвздошного гребня и нижним краем рёберной дуги по средней подмышечной линии. ОБ измеряли на уровне максимальной окружности ягодиц при горизонтальном положении измерительной ленты, параллельной полу.

При клиническом обследовании оценивали наличие признаков синовита коленного сустава. Синовит, определяемый при клиническом осмотре, регистрировали при положительном симптоме баллотирования надколенника.

Сопутствующую патологию, включая АГ, СД 2 типа, дислипидемию и другие заболевания, диагностировали согласно актуальным клиническим рекомендациям и на основании медицинской документации.

Отягощённую наследственность по ОА устанавливали при наличии указаний на заболевание у родственников первой линии родства. Травму коленного сустава учитывали на основании анамнестических данных. Под клинически значимой травмой понимали повреждение коленного сустава, сопровождавшееся выраженным

отёком, ограничением движений, нарушением опоры на конечность и/или потребовавшее обращения за медицинской помощью, иммобилизации либо оперативного лечения.

2.3.2 Оценка боли, симптомов и функционального состояния по шкалам и опросникам

У всех включенных пациенток оценивали боль в коленном суставе при нагрузке, включая боль при физической активности, приседании, подъёме и ношении тяжестей, а также отдельно боль при подъёме или спуске по лестнице, при длительном стоянии, в положении сидя или лёжа, а также ночную боль. Интенсивность боли оценивали с использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) длиной 100 мм, где 0 мм соответствовало отсутствию боли, а 100 мм – максимально выраженной боли. В соответствии с общепринятой градацией значения ВАШ менее 40 мм расценивали как слабую боль, от 40 до 70 мм – как боль средней интенсивности, более 70 мм – как выраженную боль.

Наличие кратковременной утренней скованности в коленных суставах регистрировали бинарно: есть/нет. Под кратковременной скованностью понимали скованность продолжительностью ≤10 минут.

Для оценки выраженности симптомов ОА применяли функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC), включающий 24 вопроса, объединённых в три подшкалы: боль – 5 вопросов, скованность – 2 вопроса, функциональная недостаточность – 17 вопросов. Оценка проводилась по ВАШ от 0 до 100 мм для каждого вопроса. Значения по каждой подшкале рассчитывали путём суммирования баллов соответствующих пунктов с последующим определением суммарного показателя WOMAC. Более высокие значения индекса соответствовали большей выраженности клинических симптомов и функциональных нарушений.

Для оценки функционального состояния коленного сустава использовали шкалу оценки функционального состояния коленного сустава (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score – KOOS), включающую 42 вопроса и состоящую из пяти подшкал: боль

– 9 вопросов, симптомы – 7 вопросов, ежедневная активность – 17 вопросов, спортивная активность – 5 вопросов, качество жизни – 4 вопроса. Ответам присваивались цифровые значения от 0 до 4, где 0 соответствовало отсутствию признака, а 4 – максимальной степени его выраженности. Расчёт итоговых значений по каждой подшкале проводили с использованием стандартизированного алгоритма пересчёта с преобразованием результатов в шкалу от 0 до 100%, где 100% соответствовало отсутствию симптомов, а 0% – максимально выраженным нарушениям. Расчёт выполнялся с применением электронного калькулятора KOOS [83].

Для выявления симптомов нейропатической боли использовали диагностический опросник нейропатической боли (Douleur Neuropathique en 4 Questions – DN4), включающий 10 пунктов, оценивающих характер болевых ощущений и результаты клинического осмотра. При сумме 4 и более баллов, боль расценивалась как невропатическая или с невропатическим компонентом (при смешанных ноцицептивно-невропатических болевых синдромах).

Общую оценку состояния здоровья пациентов (ОСЗП) определяли с использованием 100 мм ВАШ, где более высокие значения соответствовали худшей субъективной оценке состояния здоровья.

2.3.3 Оценка метаболического синдрома и нарушений обмена

Метаболический синдром (МС) устанавливали в соответствии с модифицированными критериями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и лечению МС [84]. Критерии ВНОК включают обязательный основной признак в виде центрального ожирения, определяемого по ОТ >80 см у женщин, в сочетании не менее чем с двумя дополнительными факторами: АГ (артериальное давление ≥140/90 мм рт. ст.), гипертриглицеридемией (ТГ ≥1,7 ммоль/л), снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП <1,2 ммоль/л у женщин), повышением уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП >3,0 ммоль/л) или нарушением углеводного обмена (глюкоза плазмы натощак ≥6,1 ммоль/л).

2.3.4 Оценка гипермобильности и нарушений биомеханики нижних конечностей

Гипермобильность суставов определяли по результатам клинического обследования с использованием шкалы Бейтона. Значение ≥4 баллов расценивали как наличие гипермобильности суставов.

Нарушения биомеханики нижних конечностей фиксировали по данным клинического осмотра при наличии отклонения оси конечности, включая варусную или вальгусную деформацию коленных суставов.

2.4 Инструментальные методы исследования

Все инструментальные исследования выполнялись в лаборатории инструментальной диагностики ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (руководитель лаборатории – к. м. н. А. В. Волков).

2.4.1 Рентгенография коленного сустава

Рентгенография коленных суставов выполнялась всем пациенткам в положении стоя с фиксированным сгибанием в задне-передней проекции с использованием позиционной рамки на рентгеновском аппарате «ТелеКоРД-МТ-Плюс» ТКРП-091-21, 2021 года выпуска, производства АО «МТЛ» (Россия). Описание рентгенограмм проводил врач лучевой диагностики, к. м. н. Д. М. Кудинский. Рентгенологическая стадия ОА целевого сустава определялась по классификации Kellgren–Lawrence. Целевым считали наиболее болезненный коленный сустав (Таблица 5).

Критериям включения в исследование соответствовали пациентки со стадиями 0–II по Kellgren–Lawrence; при наличии II стадии учитывали только случаи без значимого сужения суставной щели. Значимым считали уменьшение ширины суставной щели более чем на 30% по сравнению с шириной суставной щели, принятой за условно нормальную, – 5–6 мм.

Таблица 5 – Рентгенологическая классификация остеоартрита коленных суставов по Kellgren–Lawrence

Стадия	*Рентгенологические признаки*
0	Отсутствие рентгенологических признаков ОА
I	Сомнительные остеофиты и/или сомнительное сужение суставной щели
II	Определённые остеофиты, возможное сужение суставной щели
III	Множественные остеофиты, достоверное сужение суставной щели, субхондральный склероз, возможная деформация костных контуров
IV	Крупные остеофиты, выраженное сужение суставной щели, выраженный субхондральный склероз, достоверная деформация костных контуров

Остеофиты целевого сустава определяли по наличию краевых костных разрастаний на рентгенограммах и оценивали качественно по бинарному принципу: наличие/отсутствие. При наличии остеофитов дополнительно проводилось их количественное измерение в четырёх областях: в медиальном и латеральном мыщелках большеберцовой кости, а также в медиальном и латеральном отделах бедренной кости. Размер остеофита определяли на цифровом рентгеновском изображении в миллиметрах как максимальное расстояние от кортикального контура кости в области основания остеофита до наиболее удалённой точки костного разрастания.

2.4.2 Ультразвуковое исследование коленного сустава

УЗИ обоих коленных суставов проводилось на ультразвуковом диагностическом аппарате EPIQ 5 (Philips, США) с использованием линейного датчика eL18-4 врачами ультразвуковой диагностики, к. м. н. О. Г. Алексеевой и к. м. н. А. Б. Деминой. В анализ включали данные целевого сустава.

Оценивали наличие выпота в суставных заворотах, толщину синовиальной оболочки и суставного хряща в медиальном и латеральном отделах бедренной кости при переднем и заднем доступах. Также оценивали наличие краевых костных разрастаний.

Выпот-синовит регистрировали при наличии выпота и/или гипертрофии синовиальной оболочки более 3 мм. Краевые костные разрастания регистрировали по критерию «наличие/отсутствие».

2.4.3 Магнитно-резонансная томография коленного сустава

МРТ коленного сустава была выполнена пациенткам при отсутствии противопоказаний к исследованию на магнитно-резонансном томографе Philips Multiva/Omniva мощностью 1,5 Тл. Исследовали один наиболее болезненный коленный сустав. Исследование выполнялось без контрастирования.

Оценку МРТ-изображений проводил врач лучевой диагностики к.м.н. Д.М. Кудинский с применением полуколичественной оценочной системы (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score – WORMS). Данная оценочная система предназначена для комплексной оценки структурных изменений в коленном суставе по данным МРТ. В рамках WORMS сустав условно делится на 14 анатомических регионов, в каждом из которых независимо оцениваются хрящ, субхондральные структуры, мениски, связки, а также наличие синовита. В настоящем исследовании применялась упрощённая версия системы WORMS, предусматривавшая полуколичественную оценку хряща, наличие остеофитов, остеита, субхондральных кист, субхондрального остеосклероза, повреждения связок, менисков, выпота-синовита и остеонекроза [85].

Повреждение хряща оценивалось по шкале от 0 до 6 баллов, отражающей как глубину, так и протяжённость дефекта: 0 баллов – нормальный хрящ; 1– нормальный контур хряща при снижении интенсивности сигнала; 2 – дефект менее 1 см в диаметре, вовлекающий менее 50% площади региона; 3 – дефект менее 1 см, но ≥ 50% площади; 4 – дефект 1–2,5 см либо множественные мелкие дефекты, общая вовлечённость менее 75%; 5 – дефект более 2,5 см или регистрируются множественные дефекты с вовлечением ≥ 75%; 6 – полный дефект: утрата хряща на всём протяжении региона.

Остеофиты оценивались в каждом отделе по шкале 0-3: 0 баллов – отсутствуют; 1 – небольшие остеофиты; 2 – умеренные; 3 – выраженные, крупные остеофиты.

Остеит и субхондральные кисты оценивались по шкале 0-3: 0 баллов – отсутствуют; 1 – поражение менее 25% объёма региона; 2 – 25-50% объема региона; 3 – более 50%.

Субхондральный остеосклероз оценивался по шкале 0-2: 0 баллов – отсутствует; 1 –умеренный; 2 – выраженный.

Мениски (передние и задние рога, тело медиального и латерального менисков) оценивались по степени дегенерации и разрывов: 0 баллов – нормальная структура; 1 –повышение сигнала без признаков разрыва; 2 – внутриструктурные изменения/разрыв; 3 – сложный или частичный разрыв; 4 – обширный разрыв или фрагментация.

Повреждение связок – передней и задней крестообразных, медиальной и латеральной коллатеральных – оценивалось по шкале 0–2 балла: 0 баллов – связки интактны; 1 балл – частичное повреждение; 2 балла – полное повреждение.

Выпот-синовит определялся по наличию выпота и оценивался как бинарный параметр: 0 баллов – отсутствие признака; 1 – наличие признаков воспаления.

Остеонекроз фиксировался при наличии типичных МР-признаков и оценивался как бинарный параметр: 0 баллов – нет, 1 – наличие признаков остеонекроза.

2.5 Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы обследования включали биохимический анализ крови с определением глюкозы, гликированного гемоглобина (HbA1c), общего холестерина (ОХ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), мочевой кислоты (МК), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Кокрофта – Голта, щелочной фосфатазы (ЩФ), фосфора, кальция и витамина Д. Исследования проводились унифицированными методами в клинико-диагностической лаборатории ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (руководитель лаборатории – д. б. н. Л. Н. Кашникова).

Уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом иммунонефелометрии с использованием стандартизированных наборов реагентов в соответствии с протоколом производителя в лаборатории иммунодиагностики

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой под руководством Е. П. Саляновой. Значения рассматривались как нормальные при показателях ≤ 5 мг/л. Показатель определялся.

Лабораторное исследование также включало определение биомаркеров в сыворотке крови и моче методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов согласно инструкциям производителей. Измерение выполнялось на базе лаборатории иммунологии и молекулярной биологии ревматических заболеваний ФГБНУ НИИР им. В. А. Насоновой (заведующая – доктор медицинских наук А. С. Авдеева). Уровень С-концевых телопептидов коллагена I типа (CTX-I) определяли в сыворотке крови с использованием набора Serum CrossLaps® ELISA (IDS, AC-02F1). В качестве ожидаемых значений для женщин использовали данные производителя: для женщин в пременопаузе – 0,287 нг/мл, 95%-й ДИ 0,112–0,738 нг/мл; для женщин в постменопаузе – 0,439 нг/мл, 95%-й ДИ 0,142–1,351 нг/мл. Уровень олигомерного матриксного белка хряща (Cartilage Oligomeric Matrix Protein – COMP) определяли в сыворотке крови с использованием набора Cloud-Clone SEB197Hu.

Уровень С-концевых телопептидов коллагена II типа (CTX-II) определяли в моче с использованием набора Urine CartiLaps® ELISA (IDS, AC-10F1). Ожидаемые значения для женщин составили 299 нг/ммоль, 95%-й ДИ 79–1137 нг/ммоль; для женщин в постменопаузе – 363 нг/ммоль, 95%-й ДИ 112–1172 нг/ммоль.

Концентрацию интерлейкина-6 (ИЛ-6) определяли в сыворотке крови с использованием набора Invitrogen BMS213-2. Согласно данным производителя, ожидаемый диапазон значений ИЛ-6 в сыворотке составлял 0–12,7 пг/мл.

Концентрацию лептина определяли с использованием набора DBC CAN-L-4260. В настоящем исследовании в качестве порогового значения для гиперлептинемии был принят уровень 11,1 нг/мл. Уровень резистина определяли в сыворотке крови с использованием набора Mediagnost (Германия). Концентрацию висфатина определяли в сыворотке крови с использованием набора RayBiotech (США).

2.6 Статистическая обработка данных

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 10 (StatSoft, США) и IBM SPSS Statistics версии 22.0 (IBM Corp., США). Для количественных переменных рассчитывали минимальные и максимальные значения, среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиану и интерквартильный интервал [25%; 75%].

Оценку статистической значимости различий между группами проводили с использованием t-критерия Стьюдента при нормальном распределении признака и U-критерия Манна–Уитни при распределении, отличающемся от нормального.

При сравнении качественных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона, при малых ожидаемых частотах – точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязей между переменными использовали корреляционный анализ по Спирмену.

Для оценки силы связи между признаками рассчитывали отношение шансов и соответствующие 95%-е доверительные интервалы (ДИ).

Для выявления факторов, связанных с исследуемыми клинико-инструментальными и лабораторными показателями, применяли дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных. Отбор переменных осуществляли с учётом отсутствия выраженной мультиколлинеарности между предикторами. Информативность моделей оценивали по значению лямбды Уилкса (Wilks’ λ), F-критерию и уровню статистической значимости.

На основании полученных коэффициентов строили дискриминантные функции с последующей оценкой их диагностической информативности методом ROC-анализа с расчётом площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Клинические, инструментальные и лабораторные характеристики остеоартрита коленного сустава на ранней стадии

Основные демографические характеристики, особенности образа жизни, сопутствующие заболевания пациенток представлены в главе «Материалы и методы». В настоящем разделе приведена клиническая характеристика симптомов, в первую очередь, боли и функциональных нарушений при ранней стадии ОА коленного сустава.

3.1.1 Клиническая характеристика пациентов, включённых в исследование

Медиана боли в коленном суставе при нагрузке у обследованных пациентов составила 42 [20; 50] мм. У 75 пациентов (52,5%) отмечена умеренная боль (40-70 мм), слабая (< 40 мм) - у 59 (41,2%) и выраженная (≥ 70 мм) – у 9 пациентов (6,3%) (см. Рисунок 7). Таким образом, у большинства пациентов боль имела слабую или умеренную выраженность (93,7%), тогда как высокая интенсивность боли встречалась относительно редко.

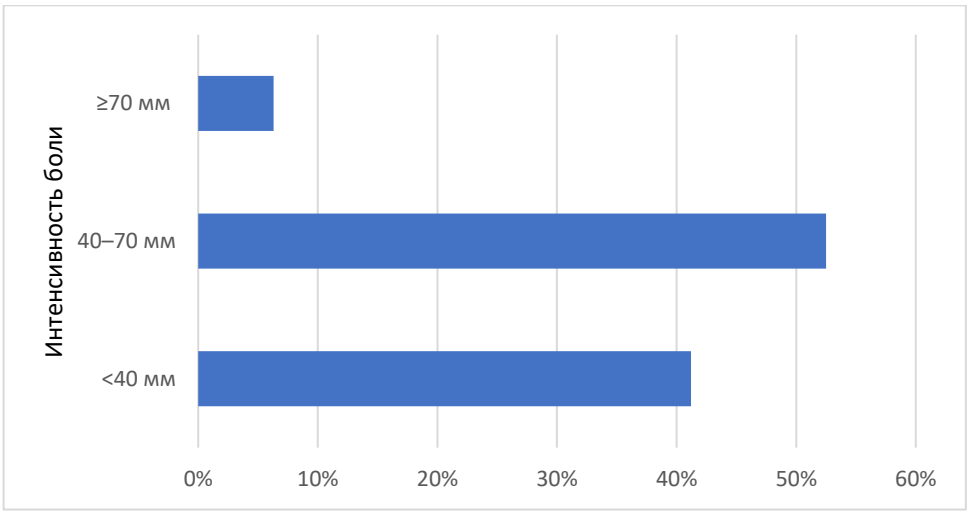


Рисунок 7 – Интенсивность боли в коленном суставе при нагрузке у включенных пациентов (по ВАШ)

Далее была проведена детальная оценка боли в коленном суставе, возникающей в различных условиях: при ходьбе по ровной поверхности, при подъёме и спуске по лестнице, ночью, в положении сидя или лёжа, а также в положении стоя.

Медиана боли при ходьбе по ровной поверхности составила 25 [10; 45] мм. У большинства обследованных пациенток интенсивность боли при ходьбе по ровной поверхности не превышала 40 мм – 88 (61,5%). Умеренная боль была зафиксирована у 49 (34,3%) пациенток, выраженная – у 6 (4,2%).

Практически у всех пациентов присутствовала боль при подъёме и спуске по лестнице – 137 (95,8%), медиана которой составила 40 [20; 55] мм. Чуть более, чем у половины пациентов отмечалась умеренная и интенсивная боль (соответственно 56 (39,2%) и 22 (15,4%); слабая – у 65 (45,4%) участников.

Клинически значимый синовит коленного сустава на момент осмотра выявлен у 31 (21,7%) пациентки. В течение предшествующего года эпизоды синовита отмечались у 37 (25,8%) пациенток, тогда как наличие синовита в анамнезе зарегистрировано у 59 (41,2%) пациенток.

Таким образом, у большинства включенных пациентов боль носила умеренный характер и проявлялась при физической нагрузке (в 100% случаев) и при подъёме и спуске по лестнице (в 95,8%). Клинически значимый синовит диагностировался у каждой пятой пациентки, однако указания на эпизоды синовита в анамнезе встречались в 40% случаев.

3.1.2 Рентгенологическая характеристика общей группы пациентов

Рентгенография коленных суставов была выполнена 143 (100%) пациентам. Данные рентгенологической картины представлены в Таблице 6.

Согласно данным, представленным в Таблице 6, у большинства пациенток была установлена I стадия по Kellgren–Lawrence (подозрение на рентгенологические признаки ОА). В частности, у 48 участниц (45,3%) были выявлены признаки краевых заострений. У 37 пациенток (25,9%) при отсутствии значимого сужения суставной щели определялись остеофиты, что соответствовало II стадии по Kellgren–Lawrence.

Таблица 6 – Рентгенологическая характеристика включенных пациентов (n = 143)

Параметры	*Значения*
Стадия остеоартрита: – 0, n (%) – I, n (%) – II, n (%)	 3 (2,1) 103 (72) 37 (25,9)
Ширина медиальной щели, мм	4 [3,5; 4,5]
Ширина латеральной щели, мм	5,1 [4,7; 5,6]
Наличие остеофитов по данным рентгенографии, n (%)	37 (25,9)
Подозрение на краевые заострения, n (%)	48 (45,3)
Остеофиты медиального мыщелка бедренной кости, см	0 [0; 0]
Остеофиты латерального мыщелка бедренной кости, см	0 [0; 0,5]
Остеофиты медиального мыщелка большеберцовой кости, см	0 [0; 0,4]
Остеофиты латерального мыщелка большеберцовой кости, см	0 [0; 0]
Примечание – Значения представлены как Me [25%; 75%] или n (%), если не указано иное; стадии остеоартрита указаны по классификации Kellgren–Lawrence.	

Для оценки различий между пациентками с минимальными и более выраженными структурными изменениями коленного сустава, все обследованные были разделены на две группы (Таблица 7): с 0–I стадией по Kellgren–Lawrence (n = 106) и со II стадией (n = 37).

Таблица 7 – Сравнительная клиническая, инструментальная и лабораторная характеристика обследованных пациентов в зависимости от рентгенологической стадии

Параметр	*0–I стадия по Kellgren–Lawrence, n = 106*	*II стадия по Kellgren–Lawrence, n = 37*	*p*
1	*2*	*3*	*4*
Возраст, лет	46,5 [39;52]	49 [40;56]	0,068
Длительность заболевания, лет	0,75 [0,5;1]	0,83 [0,5;1]	0,928
ИМТ, кг/м²	24 [21,3; 27,3]	28,6 [26,4; 33]	< 0,001
Ожирение, n (%)	18 (16,9)	17 (45,9)	< 0,001
Синовит при клиническом осмотре, n (%)	16 (15)	15 (40,5)	0,001
Скованность в коленном суставе, n (%)	51 (48)	28 (75,7)	0,004
Боль при нагрузке, мм	40 [18; 50]	50 [30; 55]	0,008

Продолжение таблицы 7

1	*2*	*3*	*4*
Боль при ходьбе по ровной поверхности, мм	20 [0; 40]	40 [20; 50]	< 0,001
Боль при подъёме/спуске по лестнице, мм	30 [20; 50]	50 [40; 65]	0,003
Боль в положении сидя или лежа, мм	4 [0; 20]	11,5 [7,5; 40]	0,004
Боль в положении стоя, мм	0 [0; 20]	20 [5; 42,5]	< 0,001
Ночная боль, мм	0 [0; 5]	10 [0; 27,5]	0,002
WOMAC, боль, мм	70 [40; 130]	150 [99; 210]	< 0,001
WOMAC, скованность, мм	25 [0; 60]	61 [30; 90]	< 0,001
WOMAC, функциональная недостаточность, мм	157,5 [60; 300]	460 [260; 745]	< 0,001
Суммарный WOMAC, мм	257,5 [130; 460]	700 [330; 980]	< 0,001
KOOS, боль, %	81 [69; 89]	64 [53; 83]	< 0,001
KOOS, ежедневная активность, %	86 [71; 94]	71 [54; 82]	< 0,001
KOOS, спортивная активность, %	65 [35; 85]	45 [25; 70]	0,002
Суммарный KOOS, %	74,5 [61; 86]	60 [52; 77]	< 0,001
ОСЗП, мм	32,5 [10; 50]	50 [30; 54]	0,006
Гипертрофия синовиальной оболочки, n (%)/N	17 (16,3)/104	15 (46,9)/32	0,002
Киста Бейкера, n (%)/N	16 (15,3)/104	16 (50)/32	< 0,001
Изменение хряща (3-4 балла по WORMS), n (%)/N	60 (60)/100	26 (83,9)/31	0,01
Остеофиты/заострения по МРТ, n (%)/N	24 (24)/100	31 (100)	< 0,001
ИЛ-6, пг/мл/N	0,02 [0,01; 0,5]/46	1,3 [0,01; 3,7]/11	0,044
МС, n (%)	19 (17,9)	16 (43,2)	0,002
Количество компонентов МС, число	1 [1; 1]	2 [1; 2]	< 0,001

Примечание – Значения представлены как Me [25%; 75%] или n (%), если не указано иное; стадии остеоартрита указаны по классификации Kellgren–Lawrence; n – число пациенток в группе или число пациенток с указанным признаком; N – число пациенток, которым было выполнено соответствующее исследование; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; KOOS (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score) – шкала оценки функционального состояния коленного сустава; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score) – полуколичественная система оценки структурных изменений коленного сустава по данным МРТ; признак «изменение хряща (3–4 балла по WORMS)» оценивался бинарно (наличие/отсутствие); МРТ – магнитно-резонансная томография; ИЛ-6 – интерлейкин-6; МС – метаболический синдром; p – уровень статистической значимости.

Пациентки со II стадией характеризовались более выраженной клинической симптоматикой: у них были выше показатели всех оцениваемых вариантов боли (при нагрузке, в покое, в положении сидя, лежа и стоя, а также ночью), в том числе по WOMAC, а также скованности и функциональной недостаточности по данному индексу; ниже значения суммарного KOOS, и его подшкал отражающих боль, ежедневную активность и спортивную активность. Кроме того, у данных участниц значимо чаще выявлялись метаболические нарушения и признаки воспалительных изменений в суставе. Так, у них был выше ИМТ, чаще выявлялись ожирение, МС и большее количество его компонентов. Также чаще отмечались синовит при клиническом осмотре, наличие остеофитов по данным МРТ, гипертрофии синовиальной оболочки и кист Бейкера по данным УЗИ. Чаще выявлялись более выраженные изменения хряща по данным МРТ с оценкой по WORMS; при этом изменения, соответствующие 5–6 баллам по WORMS, не были выявлены ни в одной из групп.

Таким образом, пациентки со II стадией по Kellgren–Lawrence отличались от пациенток с 0–I стадией более выраженными клиническими и структурными проявлениями ОА. Вместе с тем, данным участницам диагноз ОА, несмотря на отсутствие значимого сужения суставной щели по данным рентгенографии, может быть установлен на основании клинико-рентгенологических критериев ACR 1986 г. Исходя из этого, мы предполагаем, что пациенты с периодической болью в коленном суставе длительностью до 12 месяцев и наличием рентгенологических изменений, соответствующих II стадии по Kellgren–Lawrence, не соответствуют концепции ОА на ранней стадии. В связи с этим, в дальнейшие расчеты эти больные не включались. Однако, выделенные нами факторы, ассоциирующиеся с более неблагоприятной рентгенологической картиной, требуют более пристального изучения. Возможно, целенаправленное воздействие на данные переменные будет способствовать снижению риска прогрессирования деструктивных изменений в суставах. При этом ключевыми направлениями лечебных интервенций являются снижение интенсивности боли, купирование синовита, а также комплексное воздействие на компоненты МС.

3.1.3 Клиническая характеристика пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии

Дальнейший анализ проведен у 106 пациенток с 0–I рентгенологической стадией. Все участницы имели боль при нагрузке (100%), медиана ее составила 40 [18; 50] мм: у 53 пациенток (50%) отмечена умеренная интенсивность боли (40–70 мм), слабая (< 40 мм) - у 48 (45,3%) и выраженная (≥ 70 мм) – у 5 (4,7%) (см. Рисунок 8). Таким образом, у пациенток с 0–I рентгенологической стадией интенсивная боль выявлялась редко и чаще всего она была слабой или умеренной выраженности (95,3%).

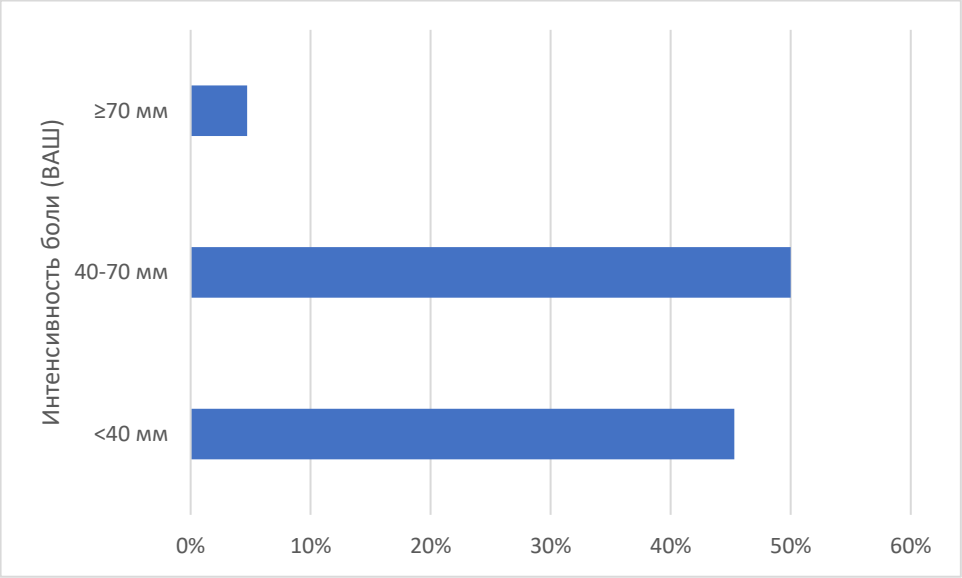


Рисунок 8 – Интенсивность боли в коленном суставе при нагрузке у пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии (по ВАШ)

Для более детального описания клинической характеристики боли у пациентов с ОА на ранней стадии мы оценили ее интенсивность при ходьбе по ровной поверхности, при подъёме и спуске по лестнице, ночью, в положении сидя или лёжа, а также в положении стоя (Рисунок 9).

Данные оцениваемые параметры включены в индекс WOMAC, который чаще всего используется у пациентов с ОА. Так, медиана боли при ходьбе по ровной поверхности составила 20 [0; 40] мм.

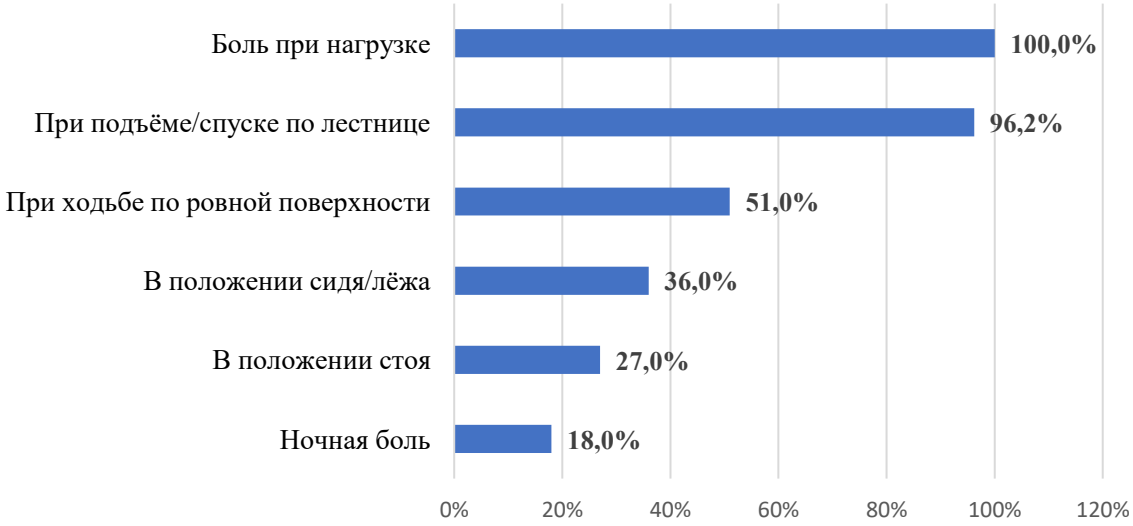


Рисунок 9 – Частота боли в коленном суставе в различных условиях у пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии

У большинства обследованных пациенток ее интенсивность не превышала 40 мм – 73 (68,9%); умеренная боль была зафиксирована у 29 (27,3%) пациенток, выраженная – у 4 (3,8%) (Рисунок 10).

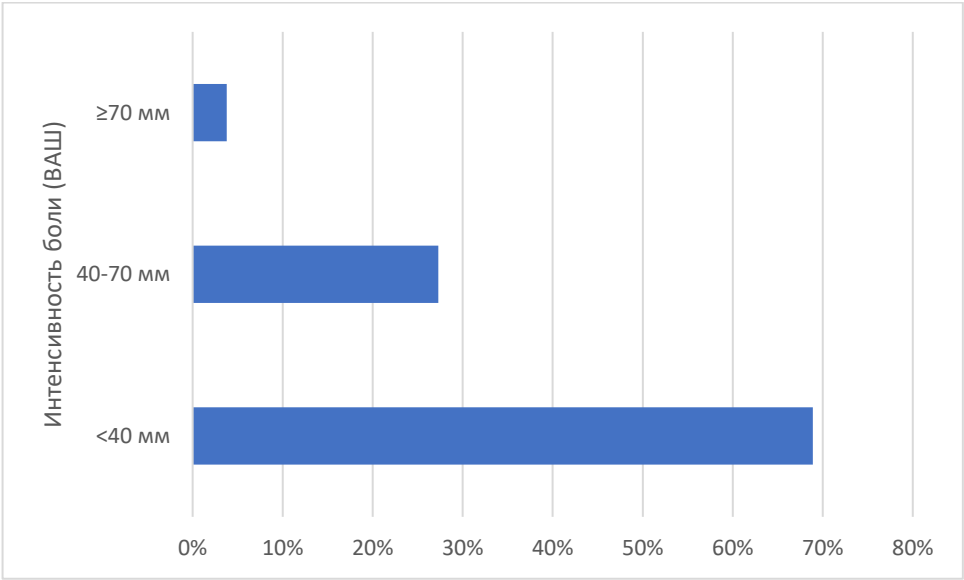


Рисунок 10 – Интенсивность боли при ходьбе по ровной поверхности у пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии (по ВАШ)

Таким образом, у пациенток с ОА коленных суставов на ранней стадии боль при ходьбе по ровной поверхности также имела преимущественно слабую или умеренную интенсивность. Вместе с тем, значения боли 40 мм и выше значимо чаще выявлялись при нагрузке, чем при ходьбе по ровной поверхности: 58 (54,7%) и 33

(31,1%), ОШ = 2,673; 95%-й ДИ 1,524–4,686; p < 0,001 соответственно. Практически у всех пациентов – 102 (96,2%), присутствовала боль при подъёме и спуске по лестнице, медиана которой составила 30 [20; 50] мм (Рисунок 11). Менее, чем у половины пациентов отмечалась умеренная и интенсивная боль (соответственно у 35 [33%] и 13 [12,3%]); слабая – у 58 (54,7%) участников. Частота выявления боли 40 мм и выше при ходьбе по лестнице и при нагрузке была сопоставима (p = 0,108).

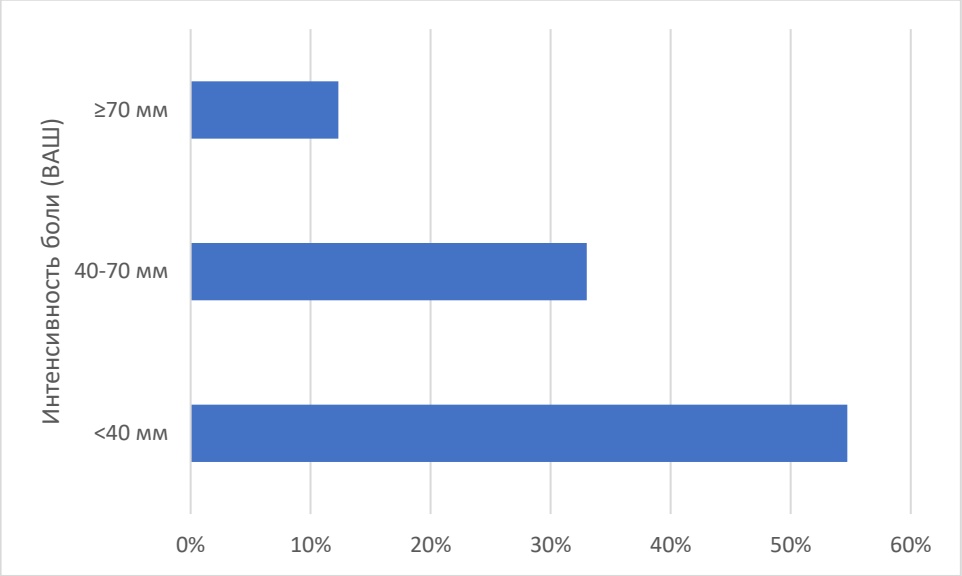


Рисунок 11 – Интенсивность боли при подъеме и спуске по лестнице у пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии (по ВАШ)

В ночное время выраженность боли у пациентов была минимальной – медиана составила 0 [0; 5] мм. Интенсивность ночной боли < 40 мм отмечалась у 95 (89,6%) пациенток, умеренная боль – у 6 (5,7%), выраженная боль – у 5 (4,7%).

В положении сидя или лёжа показатели также оставались низкими – медиана 4 [0; 20] мм: ниже 40 мм значения боли отмечены у 91 (85,9%) пациенток, умеренная боль (40–70 мм) – у 13 (12,3%), выраженная (≥ 70 мм) – у 2 (1,8%).

Сопоставимые значения боли зарегистрированы в положении стоя – медиана 0 [0; 20] мм: ниже 40 мм показатели боли выявлены у 94 (88,7%) пациенток, умеренная боль (40–70 мм) – у 11 (10,4%), выраженная (≥ 70 мм) – у 1 (0,9%).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что именно физическая нагрузка (физическая активность, приседание, подъём и ношение тяже-

стей), в том числе подъём и спуск по лестнице, выступает в роли триггера, провоцирующего «болевой ответ» у пациенток на ранней стадии заболевания. В этой связи представляется крайне важным в алгоритме диагностики ОА на ранней стадии заболевания учитывать данные виды боли. В положении сидя, лежа, а тем более, ночная боль у данных пациентов встречаются редко (Рисунок 12).

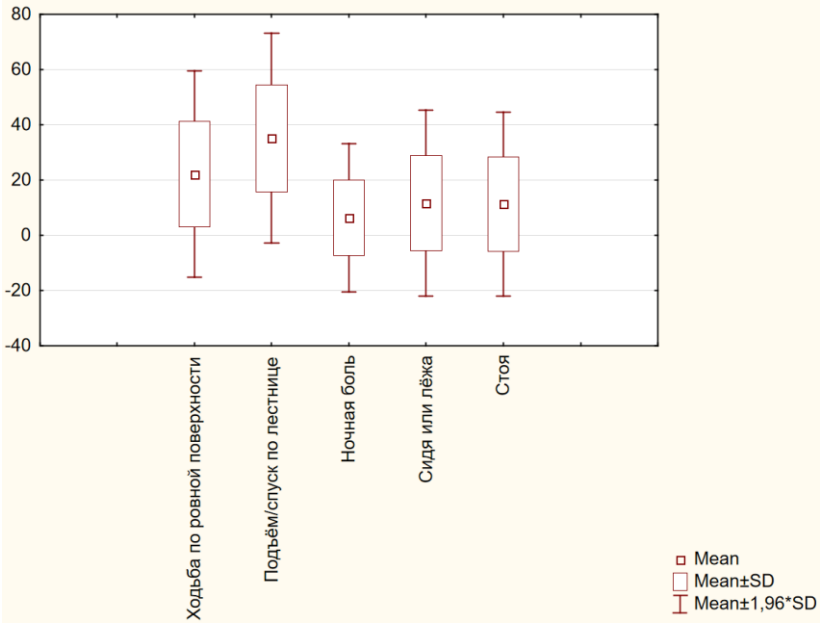


Рисунок 12 – Выраженность боли (мм) у пациентов с ОА коленного сустава на ранней стадии

При оценке скованности в коленном суставе было выявлено, что она отмечалась менее чем в половине случаев (у 51 пациента – 48,1%), продолжительностью менее 10 минут. Учитывая эти данные, учет скованности в качестве значимого клинического симптома в алгоритме диагностики ОА на ранней стадии заболевания представляется нецелесообразным.

Медиана ОСЗП составила 32,5 [10; 50] мм. Медиана скованности по WOMAC составила 25 [0; 60] мм, медиана боли по WOMAC 70 [40; 130], функциональной недостаточности (ФН) по WOMAC – 157 [60; 300] мм и суммарного WOMAC – 257 [130; 460] мм (Рисунок 13).

По шкале KOOS медианы составили: симптомы – 79 [68; 89]%, боль – 81 [69; 89]%, ежедневная активность – 86 [71; 94]%, спортивная активность – 65 [35; 85]%, качество жизни – 63 [44; 75]%, суммарный KOOS – 74,5 [61; 86]% (Рисунок 14).

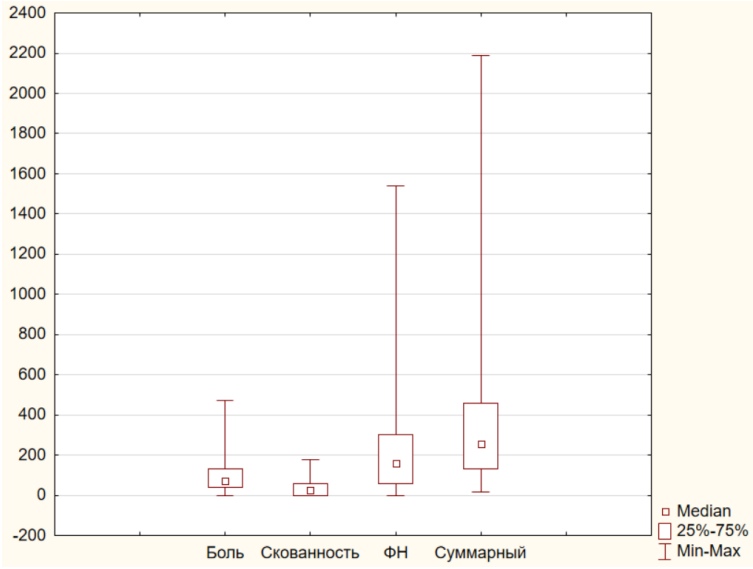


Рисунок 13 – Значения суммарного индекса WOMAC и его подшкал (мм) у пациентов с ОА коленного сустава на ранней стадии заболевания

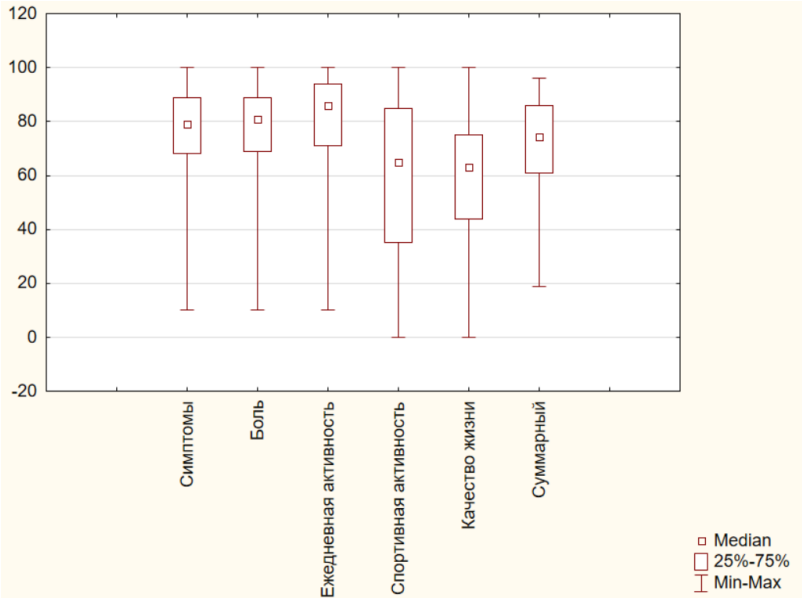


Рисунок 14 – Значения суммарного KOOS и его подшкал (%) пациентов с ОА коленного сустава на ранней стадии заболевания

Дополнительно был проведен частотный анализ снижения показателей KOOS менее 85 баллов. Суммарный показатель KOOS <85 баллов был выявлен у 76 пациенток (71,7%). Среди отдельных подшкал наиболее часто сниженные значения отмечались по подшкалам качества жизни – у 94 пациенток (88,7%) и спортивной активности – у 81 пациентки (76,4%). Значения KOOS < 85 баллов по подшкале симптомов выявлены у 66 пациенток (62,3%), боли – у 60 пациенток (56,6%), ежедневной активности – у 53 пациенток (50,0%).

Нейропатический компонент боли по опроснику DN4 (≥4 баллов) был выявлен у 8 пациенток (7,5%): у 2 из них (25%) имелся установленный диагноз СД 2 типа, у 4 (50%) – нарушенная толерантность к глюкозе, у 2 пациенток (25%) боль носила смешанный характер, с возможным преобладанием центральных механизмов боли.

Клинически значимый синовит коленного сустава на момент осмотра выявлен у 16 (15%) пациентов. В течение предшествующего года эпизоды синовита отмечались у 20 (18,9%) участниц, тогда как наличие синовита в анамнезе зарегистрировано у 38 (35,9%) пациенток.

Обобщая вышеизложенное, следует отметить, что клиническая картина ОА коленного сустава на ранней стадии характеризовалась преимущественно болью слабой или умеренной интенсивности, возникающей при физической нагрузке и при подъёме и спуске по лестнице. Боль при нагрузке отмечалась у всех пациенток, при этом в 95,3% случаев её интенсивность была слабой или умеренной и только в 4,7% выраженной. Боль при подъёме и спуске по лестнице выявлялась у 96,2% пациенток. Полученные результаты согласуются с данными L. K. King и соавт., согласно которым боль относится к наиболее частым проявлениям ОА коленного сустава в течение первого года заболевания, обычно усиливается при физической нагрузке и нередко воспринимается пациентами как временный дискомфорт [44,45]. Особая клиническая значимость боли при ходьбе по лестнице подтверждается результатами E. Hensor и соавт., показавшими, что боль наиболее вероятно впервые возникает при выполнении действий, сочетающих осевую нагрузку и сгибание конечности в коленном суставе, прежде всего при подъёме и спуске по лестнице; по мере увеличения общей выраженности боли она последовательно появляется при ходьбе по ровной поверхности, в положении стоя, сидя или лёжа и в ночное время [46].

Сходные данные были получены A. Migliore и соавт. при разработке специального опросника для оценки ОА коленного сустава на ранней стадии — Early Osteoarthritis Questionnaire. В него вошли вопросы о боли при длительной ходьбе,

подъёме и спуске по лестнице, а также о дискомфорте при вставании после продолжительного сидения, ходьбе по неровной поверхности, приседании и непродолжительном беге. Авторы считают, что именно эти симптомы могут появляться уже на ранней стадии ОА [86].

Другие оцениваемые клинические признаки, включая кратковременную скованность, клинически определяемый синовит и нейропатический компонент боли, встречались менее чем у половины пациенток и поэтому не были включены в разработанный алгоритм в качестве обязательных скрининговых признаков. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности использования в повседневной практике врачей различных специальностей короткого скринингового опроса, включающего два ключевых вопроса: «Возникает ли боль в коленном суставе при физической нагрузке, в том числе при приседании, подъёме или переносе тяжестей?» и «Возникает ли боль при подъёме или спуске по лестнице?». Такой подход может способствовать своевременному выявлению пациенток с подозрением на ОА коленного сустава на ранней стадии и проведению дальнейшего диагностического обследования.

3.1.4 Факторы риска ОА коленного сустава на ранней стадии

Частота выявления отдельных факторов риска представлена в Таблице 8.

Таблица 8 – Наличие у пациентов факторов риска развития ОА коленных суставов на ранней стадии заболевания (n = 106)

Параметры	*Значения, n (%)*
Отягощенная наследственность по ОА	71 (66,9)
Синдром гипермобильности суставов	52 (49)
ИМТ ≥25 кг/м²	42 (39,6)
Метаболический синдром	19 (17,9)
Нарушение биомеханики нижних конечностей	17 (16)
Травма коленного сустава в анамнезе	3 (2,8)
Примечание – Значения представлены как n (%); n – число пациенток с указанным признаком; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела.	

Наиболее часто в исследуемой группе выявлялись факторы риска, связанные с семейным анамнезом ОА, наличием гипермобильного синдрома и избыточной массой тела: отягощённая наследственность по ОА была более чем у 60% обследованных, гипермобильный синдром выявлен почти у половины пациенток, а избыточная масса тела отмечалась более, чем у трети всех пациентов.

Среди всех обследованных пациенток наиболее часто выявлялось повышение уровня ЛПНП – у 66 из 101 (65,3%), АГ отмечалась у 23 из 106 (21,7%), тогда как гиперТГ – у 9 из 101 (8,9%), снижение уровня ЛПВП – у 9 из 100 (9,0%) и гипергликемия – у 5 из 101 (4,9%) встречались реже (Рисунок 15).

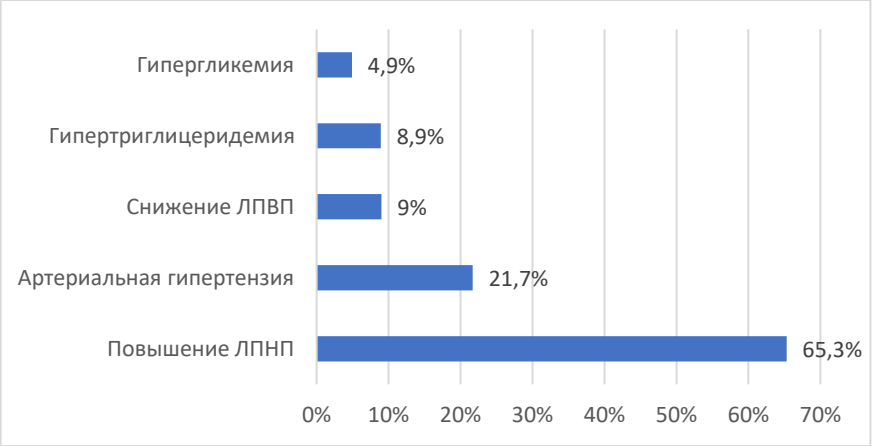


Рисунок 15 – Частота компонентов метаболического синдрома у обследованных пациенток

При анализе анамнеза травматизации целевого коленного сустава выявлено, что у 3 (2,8%) пациенток были травмы давностью более трех лет. У двух из них был ушиб коленного сустава, сопровождающийся припухлостью, послуживший причиной обращения к врачу; у одной пациентки – перелом надколенника (0,9%).

У части обследованных выявлялись признаки гипермобильного синдрома и нарушения биомеханики нижних конечностей, которые также рассматриваются как потенциальные факторы риска развития и прогрессирования ОА коленного сустава. При этом варусная деформация выявлялась значимо чаще (у 13 обследованных (12,3%)), тогда как вальгусная была зафиксирована лишь у 4 пациентов (3,7%).

Таким образом, при анализе факторов риска в исследуемой группе наиболее часто выявлялись семейный анамнез ОА, избыточная масса тела, а также наличие

гипермобильного синдрома. Следует отметить, что часть выявленных факторов риска носит модифицируемый характер, что подчёркивает важность их учёта в клинической практике при разработке профилактических и лечебных подходов.

3.1.5 Факторы, ассоциированные с синовитом коленного сустава при клиническом осмотре

Несмотря на то, что клинически значимый синовит на момент осмотра выявлялся у 16 пациенток, мы решили изучить факторы, взаимосвязанные с ним, так как синовит является предиктором не только развития, но и прогрессирования ОА [87]. Важно отметить, что у всех пациенток синовит, определяемый клинически, был подтвержден и при ультразвуковом исследовании. А у 5 пациенток (31,3%) была выявлена гипертрофия синовиальной оболочки.

Для решения поставленной задачи все участницы были разделены на две группы: в 1-ю группу вошли 90 пациенток без признаков синовита при физикальном осмотре (84,9%), во 2-ю – 16 пациенток с признаками синовита (15,1%) (Таблица 9).

При сравнительном анализе было продемонстрировано, что группы не различались по возрасту, длительности ОА и ИМТ ($p > 0,05$). При этом у лиц с синовитом отмечалась более выраженная клиническая картина ОА: значимо чаще отмечалась скованность в коленном суставе, были выше значения боли при подъёме/спуске по лестнице, а также показатели боли, скованности, функциональной недостаточности и суммарного индекса WOMAC ($p < 0,05$ для всех параметров). Среди лабораторных показателей у пациенток с синовитом были выше медианы уровней лептина, ИЛ-6 и COMP ($p < 0,05$ для всех значений).

Таким образом, клинически значимый синовит при осмотре сопровождался не только большей выраженностью симптомов и функциональных нарушений, но и характеризовался более высокими показателями маркеров воспаления, метаболических нарушений и деструкции хрящевой ткани.

Таблица 9 – Сравнительная характеристика пациентов с ОА коленных суставов на ранней стадии в зависимости от наличия или отсутствия синовита коленного сустава при физикальном осмотре

Параметры	*1-я группа, n = 90*	*2-я группа, n = 16*	*p*
Возраст, лет	45,5 [38; 52]	49,5 [43; 52,5]	0,197
Длительность симптомов, лет	0,7 [0,5; 1]	0,8 [0,5; 1]	0,464
ИМТ, кг/м²	23 [21,3; 26,6]	27 [23,7; 29,1]	0,07
ОБ, см	98,5 [94; 103]	100 [99; 112,5]	0,043
Скованность в коленном суставе, n (%)	39 (43,3)	12 (75)	0,018
Боль при подъёме/спуске по лестнице, мм	30 [20; 50]	50 [45; 62,5]	0,001
Боль по WOMAC, мм	67,5 [40; 110]	137,5 [60; 180]	0,017
Скованность по WOMAC, мм	20 [0; 50]	60 [34; 120]	0,008
ФН по WOMAC, мм	142,5 [55; 270]	315 [125; 440]	0,04
Суммарный WOMAC, мм	250 [110; 415]	515 [245; 737,5]	0,012
Лептин, нг/мл/N	16,4 [9,4; 30,3]/38	41,7 [28,2; 82,1]/4	0,021
ИЛ-6, пг/мл/N	0,01 [0,01; 0,2]/40	0,8 [0,5; 1]/6	0,013
COMP, нг/мл/N	10,7 [9,1; 14,7]/19	37,8 [32,2; 43,9]/4	0,006

Примечание – 1-я группа – пациентки без синовита коленного сустава при физикальном осмотре, 2-я группа – пациентки с синовитом коленного сустава при физикальном осмотре; значения представлены как Me [25%; 75%] или n (%), если не указано иное; n – число пациенток в группе или число пациенток с указанным признаком; N – число пациенток, которым было выполнено соответствующее исследование; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; ОБ – окружность бёдер; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; ФН – функциональная недостаточность; ИЛ-6 – интерлейкин-6; COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) – олигомерный матриксный белок хряща; p – уровень статистической значимости.

Для более детального уточнения признаков, связанных с наличием синовита, нами был проведен корреляционный анализ. В анализ были включены те параметры, по которым были получены межгрупповые отличия (Таблица 10).

В корреляционном анализе подтверждено, что синовит имеет ассоциации слабой и умеренной силы с окружностью бёдер, болью при подъёме/спуске по лестнице, суммарным индексом WOMAC и всеми его подшкалами, наличием кратко-

временной скованности ($p < 0,05$ для всех значений). Кроме того, выявлены положительные связи с лабораторными показателями – лептином, ИЛ-6 и COMP ($p < 0,05$ для всех значений).

Таблица 10 – Корреляция между наличием синовита коленного сустава при осмотре и клиническими и лабораторными показателями

Параметры	r_s	*p*
Окружность бёдер	0,2	0,042
Скованность в коленном суставе	0,227	0,019
Боль при подъёме/спуске по лестнице	0,314	0,001
Боль по WOMAC	0,233	0,016
Скованность по WOMAC	0,256	0,008
ФН по WOMAC	0,2	0,039
Суммарный WOMAC	0,243	0,012
Лептин	0,361	0,018
ИЛ-6	0,372	0,01
COMP	0,588	0,003

Примечание – Наличие синовита коленного сустава при физикальном осмотре оценивалось как бинарный признак (нет/да); r_s – коэффициент корреляции Спирмена; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; ФН – функциональная недостаточность; ИЛ-6 – интерлейкин-6; COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) – олигомерный матриксный белок хряща; p – уровень статистической значимости.

Далее мы решили выявить наиболее значимые факторы, взаимосвязанные с синовитом (Таблица 11). Данный анализ показал, что наличие синовита при осмотре у пациентов на ранней стадии заболевания взаимосвязано со скованностью в коленном суставе, болью при подъёме/спуске по лестнице, а также с WOMAC (подшкалы – боль и скованность) ($p < 0,05$ для всех значений). Значимость выявления синовита при физикальном обследовании подтверждается результатами продольного исследования Y. Wang и соавт. Были проанализированы данные 4344 участников Osteoarthritis Initiative, у которых наличие синовита оценивали при включении в исследование и повторно через два года.

Таблица 11 – Факторы, ассоциированные с синовитом коленного сустава при физикальном осмотре

Параметры	*ОШ (95%-й ДИ)*	*p*
Скованность в коленном суставе, да/нет	3,92 (1,15–13,3)	0,017
Боль при подъеме/спуске по лестнице, мм	1,03 (1–1,05)	< 0,001
Боль по WOMAC, мм	1 (1–1,01)	0,026
Скованность по WOMAC, мм	1,01 (1–1,02)	0,005
Лептин, нг/мл	1,05 (1–1,1)	0,012
COMP, нг/мл	1,17 (1,01–1,37)	0,001

Примечание – Значения представлены как ОШ (95%-й ДИ); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; для количественных показателей ОШ отражает изменение шансов наличия синовита коленного сустава при увеличении значения показателя на 1 единицу измерения; для категориального признака ОШ рассчитано при наличии признака по сравнению с его отсутствием; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) – олигомерный матриксный белок хряща; p – уровень статистической значимости.

Наличие синовита в момент включения было связано с частым возникновением эпизодов боли в коленном суставе в течение последующего наблюдения (ОШ = 1,31; 95%-й ДИ 1,04–1,64), а также с выполнением эндопротезирования коленного сустава в течение последующих шести лет (ОШ = 1,47; 95%-й ДИ 1,06–2,05) [88]. При повторном осмотре через два года впервые выявленный синовит был связан с частым возникновением эпизодов боли (ОШ = 1,75; 95%-й ДИ 1,34–2,29) и прогрессированием рентгенологических изменений (ОШ = 1,67; 95%-й ДИ 1,11–2,51). Стойкое сохранение синовита при обоих визитах ассоциировалось с частым возникновением боли (ОШ = 1,60; 95%-й ДИ 1,09–2,35), рентгенологическим прогрессированием ОА (ОШ = 1,84; 95%-й ДИ 1,01–3,33) и последующим эндопротезированием коленного сустава (ОШ = 2,13; 95%-й ДИ 1,23–3,68). Таким образом, синовит, выявляемый при физикальном осмотре может иметь не только диагностическое, но и прогностическое значение. С учётом полученных нами данных пациентам с болью при подъёме и спуске по лестнице и/или кратковременной скованностью в коленном суставе представляется целесообразным проводить целенаправленную клиническую оценку наличия синовита.

У пациенток с клинически определяемым синовитом уровень COMP был значимо выше (p = 0,006), при этом установлена положительная ассоциация между уровнем COMP в сыворотке крови и наличием синовита при осмотре (r = 0,588; p = 0,003). Полученные данные согласуются с результатами V. Vilím и соавт., которые также выявили значимое влияние клинически определяемого синовита на сывороточный уровень COMP у пациентов с ОА коленного сустава [89].

Отдельный интерес представляет выявленная положительная ассоциация между клинически определяемым синовитом и уровнем лептина (r = 0,361; p = 0,018) – одного из наиболее изученных адипокинов, участвующих в регуляции метаболических и воспалительных процессов. Гиперлептинемия была выявлена у всех пациенток с клинически определяемым синовитом, у которых исследовали уровень лептина. Несмотря на небольшое число наблюдений, характер выявленных изменений заслуживает внимания и определяет необходимость дальнейшего изучения взаимосвязи лептина с клиническим синовитом при ОА коленного сустава на ранней стадии.

3.1.6 Ультразвуковые изменения коленного сустава при ОА коленного сустава на ранней стадии

УЗИ коленных суставов было выполнено 104 (98,1%) пациентам и включало оценку признаков синовита, размеров хрящевой ткани и околосуставных структур. Ультразвуковая характеристика пациентов с ОА коленного сустава на ранней стадии представлена в Таблице 12.

При оценке различных отделов коленного сустава выраженного истончения хряща при УЗИ выявлено не было. В то же время у большинства пациенток определялись краевые заострения, что указывает на возможность выявления структурных изменений при УЗИ даже на ранней стадии заболевания. Выпот в заворотах коленного сустава также выявлялся у большинства пациенток, теносиновит в медиальных отделах коленного сустава – почти у половины, тогда как гипертрофия синовиальной оболочки и киста Бейкера отмечались реже. Та-

ким образом, УЗИ-картина у пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии характеризовалась частым выявлением выпота, краевых заострений и теносиновита медиальных отделов.

Таблица 12 – Ультразвуковая характеристика коленных суставов при остеоартрите на ранней стадии (n = 104)

Параметры	*Значения*
Толщина синовиальной оболочки, мм	2,1 [2; 2,6]
Наличие выпота в заворотах коленного сустава, n (%)	86 (82,7)
Гипертрофия синовиальной оболочки, n (%)	17 (16,3)
Наличие краевых заострений бедренной и большеберцовой костей, n (%)	64 (61,5)
Толщина переднего медиального хряща, мм	1,6 [1,6; 1,7]
Толщина переднего латерального хряща, мм	1,7 [1,6; 1,8]
Толщина заднего медиального хряща, мм	1,7 [1,6; 1,8]
Толщина заднего латерального хряща, мм	1,7 [1,7; 1,8]
Теносиновит в медиальных отделах коленного сустава, n (%)	51 (49,5)
Наличие кисты Бейкера, n (%)	16 (15,4)
Примечание – Значения представлены как Me [25%; 75%] или n (%), если не указано иное; n – число пациенток с указанным признаком; ОА – остеоартрит; гипертрофия синовиальной оболочки определялась при ее толщине ≥ 3 мм.	

При анализе клинических ассоциаций значимых связей с выпотом в заворотах коленного сустава выявлено не было, что, вероятно, объясняется высокой частотой данного признака в исследуемой группе. Также не было установлено значимых ассоциаций с толщиной хряща и гипертрофией синовиальной оболочки. Основные клинические взаимосвязи были получены для теносиновита медиальных отделов коленного сустава. Его наличие коррелировало с болью в положении стоя ($r = 0,246$; $p = 0,013$), ночной болью ($r = 0,2$; $p = 0,042$), со скованностью в коленном суставе ($r = 0,223$; $p = 0,014$), болью по WOMAC ($r = 0,226$; $p = 0,021$), скованностью по WOMAC ($r = 0,341$; $p < 0,001$), функциональными нарушениями по WOMAC ($r = 0,267$; $p = 0,006$) и суммарным индексом WOMAC ($r = 0,291$;

p = 0,002). Кроме того, теносиновит медиальных отделов коленного сустава был связан с возрастом (r = 0,342; p < 0,001) и ИМТ (r = 0,24; p = 0,014).

Киста Бейкера ассоциировалась только с возрастом (r = 0,313; p = 0,001) и с наличием АГ (r = 0,366; p < 0,001).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что выпот-синовит выявляется почти у всех включенных в исследование пациентов. Кроме того, выявленные ассоциации позволяют рассматривать скованность в суставе и ночную боль как клинические признаки, при наличии которых целесообразна целенаправленная оценка медиальных отделов коленного сустава для выявления теносиновита.

3.1.7 Биохимические показатели пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии

При ОА отсутствуют патогномоничные для заболевания лабораторные признаки, поэтому лабораторные тесты не используются для прямого подтверждения диагноза. Вместе с тем, данные литературы свидетельствуют о возможной связи течения ОА с нарушением липидного обмена, уровнем мочевой кислоты, витамина D, а также показателями костного обмена. В связи с этим в настоящем исследовании была проведена расширенная оценка биохимических показателей у пациенток с ОА коленных суставов на ранней стадии.

Уровень ЛПНП определялся у 101 пациентки, среди которых увеличение его уровня выше 3 ммоль/л было зарегистрировано у 66 из них (65,3%), ЛПВП определялся у 100 пациентов, у 9 из которых (9%) отмечено снижение уровня ниже 1,2 ммоль/л. Гипертриглицеридемия была выявлена у 9 пациентов из 101 (8,9%), гипергликемия – у 5 пациентов из 101 (4,9%).

Гипертриглицеридемия статистически значимо коррелировала с метаболическими и антропометрическими показателями: ИМТ (r = 0,439, p < 0,001), в том числе с наличием ожирения (r = 0,53, p < 0,001), с уровнем лептина (r = 0,37, p = 0,021) и с возрастом пациентов (r = 0,235, p = 0,017). Была установлена связь с наличием костных заострений при УЗИ (r = 0,256, p = 0,009) и признаками остеита

в медиальных отделах сустава при МРТ (r = 0,332, p = 0,001). Значимых ассоциаций с клиническими проявлениями заболевания не выявлено.

Аналогичный характер ассоциаций был отмечен и для других метаболических показателей, включая уровень глюкозы крови, ЛПНП и ЛПВП, которые демонстрировали связи преимущественно с метаболическими и отдельными инструментальными параметрами и не имели значимых ассоциаций с клиническими проявлениями заболевания.

Гиперурикемия была выявлена у 9 из 99 обследованных пациенток (9%). Наличие гиперурикемии коррелировало с ИМТ (r = 0,266; p = 0,007), ожирением (r = 0,454; p < 0,001), МС (r = 0,242; p = 0,015), количеством компонентов МС (r = 0,265; p = 0,009), дислипидемией (r = 0,211; p = 0,036) и гипергликемией (r = 0,247; p = 0,014). Кроме того, были выявлены слабые, но статистически значимые корреляции гиперурикемии с уровнем СРБ (r = 0,264; p = 0,008).

Уровень витамина D был определён у 57 пациенток, Me – 38,3 [26,2; 46,6] нг/мл. Недостаточность витамина D, соответствующая уровню 20–29 нг/мл, выявлена у 14 пациенток (24,5%), дефицит витамина D (< 20 нг/мл) – у 7 (12,3%). В целом снижение уровня витамина D < 30 нг/мл отмечалось у 21 пациентки (36,84%). Дефицит витамина D коррелировал с ожирением (r = 0,467; p < 0,001), гипергликемией (r = 0,3; p = 0,016) и количеством компонентов МС (r = 0,343; p = 0,037).

Уровень ПТГ был определён у 53 пациенток, Me – 25,5 [17,8; 34,3] пг/мл. Повышение уровня ПТГ зарегистрировано у 3 пациенток (5,6%): у одной из них выявлена недостаточность витамина D, ещё у двух – дефицит витамина D. Уровни общего кальция и фосфора, щелочной фосфатазы у всех обследованных пациенток находились в пределах референсных значений. Статистически значимых корреляционных связей между уровнем кальция, фосфора, ЩФ и ПТГ с анализируемыми клиническими, лабораторными и инструментальными показателями выявлено не было.

У всех пациенток уровень креатинина находился в пределах референсных значений. Данных за наличие хронической болезни почек по анамнезу и результатам обследования получено не было.

Таким образом, проведенный анализ выявил высокую частоту дислипидемии и дефицита/недостаточности 25(OH) витамина D у пациенток с ОА на ранней стадии заболевания. Вместе с тем, мы не обнаружили статистически значимых ассоциаций между клинической картиной заболевания и исследованными лабораторными показателями в изучаемой когорте больных.

3.1.8 Ассоциации иммунологических биомаркеров с антропометрическими показателями, с сопутствующими заболеваниями и с клиническими проявлениями ОА коленного сустава на ранней стадии

При ОА на ранней стадии особый интерес представляет оценка биомаркеров, которые могут отражать низкоинтенсивное воспаление и ранние структурные изменения суставных структур. В литературе активно обсуждается роль СРБ, ИЛ-6, COMP, MMP-3, CTX-I и CTX-II, однако их клиническое значение при ранних стадиях заболевания остаётся до конца не ясным. В связи с этим, мы поставили задачу изучить роль указанных биомаркеров при ОА коленного сустава на ранней стадии.

СРБ был определён у 103 пациенток. Медиана уровня СРБ составила 0,8 [0,4; 1,9] мг/л. Концентрация СРБ от 0 до 1 мг/л была отмечена у 58 (56,3%) пациентки, 1–2 мг/л – у 21 (20,4%), ≥ 2 мг/л – у 24 (23,3%). У 6 (5,8%) пациенток уровень СРБ превышал 5 мг/л (Рисунок 16). При корреляционном анализе мы установили, что СРБ коррелировал с болью в коленном суставе при нагрузке ($r = 0,212$; $p = 0,032$), а также с большей ее интенсивностью (≥ 40 мм по ВАШ) ($r = 0,202$; $p = 0,014$). Кроме того, выявлены взаимосвязи с возрастом ($r = 0,277$; $p = 0,004$), ИМТ ($r = 0,277$; $p = 0,004$), ожирением ($r = 0,239$; $p = 0,014$) и АГ ($r = 0,238$; $p = 0,015$).

ИЛ-6 был определён у 46 пациенток, медиана составила 0,018 [0,01; 0,5] пг/мл. Уровень ИЛ-6 ассоциировался с синовитом коленного сустава при осмотре ($r = 0,372$; $p = 0,01$), с болью при физической нагрузке ($r = 0,32$; $p = 0,03$), ИМТ ($r = 0,316$; $p = 0,031$) и МС ($r = 0,312$; $p = 0,034$). COMP был исследован у 23 пациенток, медиана составила 14,24 [9,46; 26,4] нг/мл. Среди клинических показателей выявлены прямые корреляции с болью при ходьбе по ровной поверхности ($r = 0,497$; $p = 0,015$), ОСЗП ($r = 0,532$; $p = 0,008$), синовитом при осмотре ($r = 0,587$;

p = 0,003), ИМТ (r = 0,433; p = 0,038), наличием МС (r = 0,466; p = 0,024), количеством компонентов МС (r = 0,697; p < 0,001), повышенным уровнем ЛПНП (r = 0,518; p = 0,016).

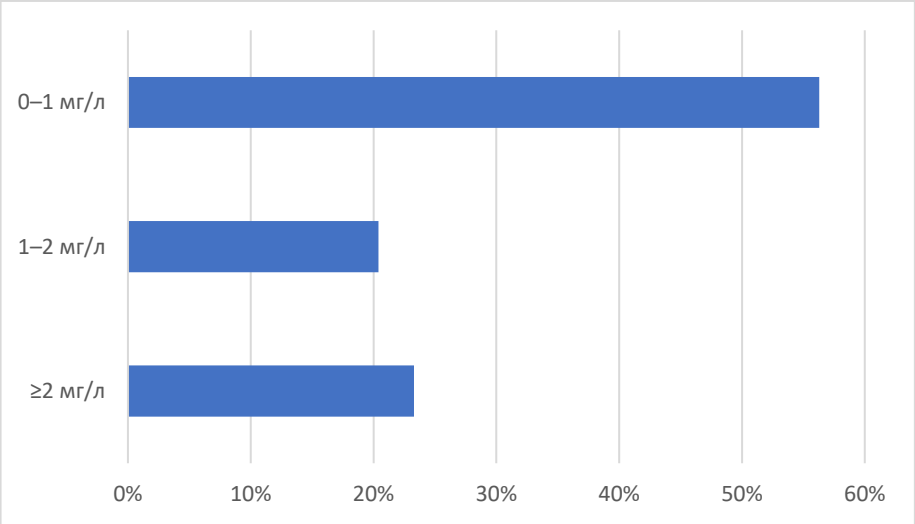


Рисунок 16 – Значения С-реактивного белка у пациенток с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии

ММР-3 оценена у 36 пациенток, медиана составила 19,9 [15,5; 24,7] нг/мл. Для ММР-3 была выявлена единственная значимая клиническая ассоциация с болью при нагрузке ≥ 40 мм по ВАШ (r = 0,398; p = 0,016).

СТХ-I был определён у 23 пациентки, медиана составила 0,027 [0,002; 0,221] нг/мл. Уровень СТХ-I коррелировал с возрастом (r = 0,604; p = 0,002), с наличием кратковременной скованности в коленном суставе (r = 0,495; p = 0,016), функциональными нарушениями по WOMAC (r = 0,582; p = 0,003), суммарным индексом WOMAC (r = 0,512; p = 0,012), ОСЗП (r = 0,582; p = 0,003), а также с более низкими значениями субшкалы «Симптомы» по KOOS (r = −0,475; p = 0,021) и суммарного показателя KOOS (r = −0,449; p = 0,031).

СТХ-II оценен у 40 пациенток, медиана составила 146,8 [2,5; 282] нг/мл. В отличие от СТХ-I, уровень СТХ-II продемонстрировал статистически значимые ассоциации только с суммарным показателем KOOS (r = −0,24; p = 0,019) и возрастом (r = 0,331; p = 0,036).

Таким образом, среди изученных биомаркеров наиболее выраженные ассоциации с изучаемыми параметрами были выявлены для СРБ, COMP, CTX-I и ИЛ-6. Они коррелировали с более выраженной болью, наличием синовита коленного сустава, а также метаболическими нарушениями, включая наличие метаболического синдрома и его отдельных компонентов. Для MMP-3 и CTX-II значимые клинические связи были единичными.

3.1.9 Адипокины при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии

Среди изучаемых биомаркеров при ОА важное место занимают адипокины, отражающие участие жировой ткани и низкоинтенсивного воспаления в патогенезе заболевания, среди которых рассматриваются лептин, висфатин и резистин.

Уровень лептина был определён у 42 пациенток, медиана составила 18,7 [9,6; 31,05] нг/мл. Уровень лептина демонстрировал наиболее значимые ассоциации с антропометрическими и метаболическими показателями: ИМТ ($r = 0,757$; $p < 0,001$), ожирением ($r = 0,513$; $p < 0,001$), МС ($r = 0,367$; $p = 0,016$), количеством компонентов МС ($r = 0,497$; $p = 0,002$) и гиперТГ ($r = 0,37$; $p = 0,021$). Кроме того, лептин коррелировал с синовитом, выявляемым при клиническом осмотре ($r = 0,4$; $p = 0,002$), уровнем СРБ ($r = 0,35$; $p = 0,026$), ИЛ-6 ($r = 0,406$; $p < 0,001$) и COMP ($r = 0,57$; $p = 0,004$). Среди инструментальных показателей уровень лептина был связан только с наличием субхондральных кист, выявляемых при МРТ ($r = 0,35$; $p = 0,021$).

Полученные данные показывают, что у пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии лептин детерминирован прежде всего метаболическими факторами – ИМТ, ожирением и МС. В то же время его взаимосвязь с СРБ, ИЛ-6, клиническим синовитом и COMP позволяет предположить, что повышение лептина в данной когорте является маркером системного метаболически обусловленного воспаления (метавоспаления).

Висфатин и резистин были определены у 28 пациенток. Медиана уровня висфатина составила 34,85 [26,55; 42,8] нг/мл, резистина – 8,7 [6,8; 10,4] нг/мл. Уровень висфатина коррелировал с возрастом ($r = 0,562$; $p = 0,001$) и наличием АГ ($r = 0,407$; $p = 0,031$). Для

резистина были выявлены отрицательные корреляции с возрастом старше 50 лет ($r = -0,383$; $p = 0,044$), количеством компонентов МС ($r = -0,485$; $p = 0,018$), повышенным уровнем ЛПНП ($r = -0,45$; $p = 0,023$), подозрением на краевые заострения по данным рентгенографии ($r = -0,48$; $p = 0,009$) и МРТ ($r = -0,377$; $p = 0,047$), положительная корреляция – с сохранной менструальной функцией ($r = 0,42$; $p = 0,025$) и занятиями лечебной физкультурой ($r = 0,433$; $p = 0,021$).

Таким образом, результаты корреляционного анализа показали, что среди изученных адипокинов наиболее широкий спектр ассоциаций с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями был характерен для лептина. Уровень висфатина был ассоциирован с возрастом и наличием АГ, однако корреляций с основными клиническими и инструментальными проявлениями ОА в обследованной группе не выявлено. Уровень резистина не коррелировал с клинической картиной заболевания, однако имел обратную связь с МС и его отдельными компонентами.

3.2 Факторы, взаимосвязанные с умеренной и интенсивной болью при ОА коленных суставов на ранней стадии

Боль при ОА коленных суставов является одним из ведущих клинических проявлений заболевания и связана с функциональными ограничениями, снижением качества жизни и неблагоприятным течением заболевания. Кроме того, показано, что интенсивность и характер боли в коленном суставе могут иметь прогностическое значение в отношении структурного прогрессирования ОА [90]. В связи с этим, нами был проведён анализ факторов, ассоциированных с умеренной и выраженной болью у пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии.

Для данного анализа оценивали интенсивность боли при нагрузке в анализируемом коленном суставе по ВАШ. В зависимости от её выраженности пациентки были распределены на две группы: в 1-ю группу вошли 48 пациенток с болью <40 мм (45,3%), во 2-ю – 58 пациенток с умеренной или выраженной болью (54,7%) (Таблица 13).

Таблица 13 – Сравнительная характеристика пациентов с ОА коленных суставов на ранней стадии в зависимости от интенсивности боли в коленном суставе при нагрузке

Параметры	*1-я группа, n = 48*	*2-я группа, n = 58*	*p*
Возраст, лет	47 [38;52]	45,5 [40;53]	0,433
Длительность ОА, лет	0,77 [0,5;1]	0,66 [0,5;1]	0,861
ИМТ, кг/м²	23,9 [21,2;26,7]	24 [21,6;28,3]	0,309
Скованность в коленном суставе, n (%)	16 (33,3)	35 (60,3)	0,004
Синовит при клиническом осмотре, n (%)	3 (6,3)	13 (22,4)	0,028
Боль при ходьбе по ровной поверхности, мм	20 [1,5;27,5]	30 [0;50]	0,002
Боль при подъёме/спуске по лестнице, мм	30 [20;40]	47,5 [25;65]	0,024
Боль в положении стоя, мм	0 [0; 10]	10 [0; 30]	0,015
Боль по WOMAC, мм	60 [37,5; 77,5]	90 [60; 180]	0,001
Скованность по WOMAC, мм	20 [0; 40]	40 [10; 80]	0,001
ФН по WOMAC, мм	105 [50; 197,5]	235 [90; 490]	0,001
Суммарный WOMAC, мм	165 [100; 310]	350 [180; 710]	< 0,001
ОСЗП, мм	16 [10; 32,5]	45 [21; 50]	< 0,001
СК по МРТ, n (%)/N	2 (4,3)/46	11 (20,4)/54	0,016
Краевые заострения по МРТ, n (%)/N	6 (13)/46	18 (33,3)/54	0,015
ММР-3, нг/мл/N	16,6 [11,9; 20,7]/16	21,5 [17; 26,3]/20	0,019
ИЛ-6, пг/мл/N	0,01 [0,008; 0,044]/19	0,2 [0,01; 1,3]/27	0,02
АГ, n (%)	6 (12,5)	17 (29,3)	0,026
Дислипидемия, n (%)/N	28 (59,5)/47	43 (79,6)/54	0,023
Гиперлептинемия, n (%)/N	11 (57,9)/19	19 (82,6)/23	0,039

Примечание – 1-я группа – пациентки с болью в коленном суставе при нагрузке <40 мм, 2-я группа – пациентки с болью в коленном суставе при нагрузке ≥40 мм; значения представлены как Me [25%; 75%] или n (%), если не указано иное; n – число пациенток в группе или число пациенток с указанным признаком; N – число пациенток, которым было выполнено соответствующее исследование; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; ФН – функциональная недостаточность; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; СК – субхондральные кисты; МРТ – магнитно-резонансная томография; ММР-3 – матриксная металлопротеиназа-3; ИЛ-6 – интерлейкин-6; АГ – артериальная гипертензия; p – уровень статистической значимости.

Группы были сопоставимы по возрасту, ИМТ и длительности симптомов. Однако пациентки с болью ≥40 мм по ВАШ характеризовались более выраженным ограничением функции в анализируемом суставе, у них чаще выявлялся синовит при клиническом осмотре, эти пациенты чаще предъявляли жалобы на кратковременную скованность в коленном суставе ($p < 0,05$ для всех значений). Так, в этой группе отмечались более высокие значения ОСЗП, суммарного индекса WOMAC и его подшкал ($p < 0,05$ для всех значений). Кроме того, у лиц из 2 группы чаще выявлялись признаки структурных изменений по данным МРТ и УЗИ; более высокие уровни ИЛ-6, лептина и ММР-3 в сыворотке крови. У них чаще встречались компоненты МС, в частности АГ, дислипидемия и гиперлептинемия ($p < 0,05$ для всех значений).

Далее нами был проведен корреляционный анализ между наличием умеренной/выраженной боли в коленном суставе при нагрузке, определяемой как ВАШ ≥ 40 мм, и параметрами, по которым были выявлены межгрупповые отличия (Таблица 14). Установлены положительные корреляции слабой и умеренной силы с клиническим синовитом при осмотре, с наличием скованности в суставе, скованностью и ФН по WOMAC, суммарным индексом WOMAC, а также с ОСЗП.

Среди инструментальных признаков выявлены положительные корреляционные связи с наличием субхондральных кист и костных заострений по данным МРТ. Кроме того, выявлены ассоциации с лабораторными маркерами (ИЛ-6, ММР-3), а также с наличием дислипидемии, АГ и гиперлептинемии ($p < 0,05$ для всех значений).

На следующем этапе была проведена дополнительная оценка связи клинических, инструментальных и лабораторных показателей с умеренной и выраженной болью при нагрузке. Для этого был выполнен расчет отношения шансов для показателей, по которым ранее были выявлены межгрупповые различия и корреляционные взаимосвязи (Таблица 15).

Таблица 14 – Ассоциации между умеренной и выраженной болью в коленном суставе и клиническими, лабораторными и инструментальными показателями при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии

Параметры	r_s	*p*
Боль при ходьбе по ровной поверхности	0,238	0,013
Боль при подъёме/спуске по лестнице	0,284	0,003
Боль в положении стоя	0,263	0,007
Ночная боль	0,244	0,012
Скованность в коленном суставе	0,269	0,005
Синовит при клиническом осмотре	0,304	0,001
Скованность по WOMAC	0,252	0,009
ФН по WOMAC	0,317	< 0,001
Суммарный WOMAC	0,335	< 0,001
ОСЗП	0,414	< 0,001
СК по МРТ	0,237	0,017
Краевые заострения по МРТ	0,237	0,017
ИЛ-6	0,35	0,017
Гиперлептинемия	0,322	0,037
ММР-3	0,398	0,016
АГ	0,21	0,03
Дислипидемия	0,218	0,027

Примечание – Умеренная/выраженная боль в коленном суставе оценивалась как бинарный признак (нет/да); r_s – коэффициент корреляции Спирмена; категориальные показатели оценивались как бинарные признаки (нет/да); ОА – остеоартрит; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; ФН – функциональная недостаточность; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; СК – субхондральные кисты; МРТ – магнитно-резонансная томография; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ММР-3 – матриксная металлопротеиназа-3; АГ – артериальная гипертензия; p – уровень статистической значимости.

Таблица 15 – Факторы, ассоциированные с болью у пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии

Параметры	*ОШ (95%-й ДИ)*	*p*
Боль при ходьбе по ровной поверхности, мм	1,03 (1 – 1,05)	0,003
Боль при подъеме/спуске по лестнице, мм	1,03 (1,01 – 1,05)	0,001
Боль в положении стоя, мм	1,03 (1 – 1,07)	0,002
Скованность в коленном суставе, мм	3,04 (1,36 – 6,82)	0,005
Синовит при клиническом осмотре, да/нет	6,8 (1,76 – 26,3)	0,001
Скованность по WOMAC, мм	1,01 (1 – 1,03)	0,003
ОСЗП, мм	1,04 (1,02 – 1,07)	< 0,001
СК по МРТ, да/нет	5,6 (1,15 – 27,5)	0,012
Краевые заострения по МРТ, да/нет	3,33 (1,17 – 9,44)	0,015
ММР-3, нг/мл	1,13 (1 – 1,28)	0,013
АГ, да/нет	2,8 (1,07 – 7,5)	0,029
Дислипидемия, да/нет	2,65 (1,08 – 6,48)	0,027
Гиперлептинемия, да/нет	4,27 (1 – 18,2)	0,035

Примечание – Значения представлены как ОШ (95%-й ДИ); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; для количественных показателей ОШ отражает изменение шансов наличия боли в коленном суставе ≥40 мм при увеличении значения показателя на 1 единицу измерения; для категориальных признаков ОШ рассчитано при наличии признака по сравнению с его отсутствием; ОА – остеоартрит; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; СК – субхондральные кисты; МРТ – магнитно-резонансная томография; ММР-3 – матриксная металлопротеиназа-3; АГ – артериальная гипертензия; p – уровень статистической значимости.

Расчет отношения шансов показал, что боль по ВАШ ≥40 мм была ассоциирована со следующими клиническими проявлениями: синовитом при клиническом осмотре, более выраженной скованностью в коленном суставе, более высокими значениями скованности по WOMAC, а также большей выраженностью боли при ходьбе по ровной поверхности, подъёме/спуске по лестнице и в положении стоя ($p < 0,05$ для всех значений). Эти связи закономерны и отражают согласованность различных шкал оценки боли и функционального состояния.

Более значимым является то, что боль ассоциировалась не только с выраженностью других клинических проявлений, но и с рядом инструментальных и лабораторных показателей: наличием субхондральных кист и остеофитов по данным МРТ, повышением ММР-3, гиперлептинемией, дислипидемией и АГ ($p < 0,05$ для всех значений). При этом именно синовит, выявляемый при физикальном осмотре, гиперлептинемия, дислипидемия и АГ представляют наибольший практический интерес, поскольку относятся к потенциально модифицируемым параметрам. Их наличие повышало шансы клинически значимой боли, что позволяет рассматривать эти признаки как возможные мишени для ранней коррекции. Кроме того, в предыдущих разделах мы выделили те факторы, которые ассоциируются и с синовитом, определяемым при клиническом осмотре, и с наличием субхондральных кист при МРТ. Возможно, направленное воздействие на эти предикторы может способствовать уменьшению проявлений структурных изменений, синовита, а также снижению интенсивности боли.

На заключительном этапе был выполнен дискриминантный анализ для определения совокупности факторов, наиболее тесно связанных с умеренной и выраженной болью у пациентов с ОА коленного сустава на ранней стадии. В анализ были включены показатели, ассоциированные с выраженностью боли и в наименьшей степени коррелировавшие между собой (Таблица 16). По результатам анализа в итоговую модель вошли наличие скованности, синовита коленного сустава при клиническом осмотре, показатели ОСЗП и АГ (Wilks' $\lambda = 0,603$; $p < 0,001$).

Таблица 16 – Основные факторы, взаимосвязанные с болью в коленном суставе

Факторы	*Дискриминантный коэффициент*
Скованность в коленном суставе, да/нет	2,48
Синовит при клиническом осмотре, да/нет	1,99
ОСЗП ≥40 мм по ВАШ, да/нет	1,27
Артериальная гипертензия, да/нет	0,79
Константа	4,5
Примечание – Категориальные признаки оценивались как бинарные показатели: 0 – отсутствие признака, 1 – наличие признака; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; константа – свободный член дискриминантной функции.	

На основании полученных коэффициентов была создана математическая формула, позволяющая у пациенток на ранней стадии заболевания с высокой точностью прогнозировать развитие интенсивной или умеренной боли в коленном суставе:

$$\text{Боль} \geq 4\ 0\ \text{мм} = 2{,}48 \times (\text{скованность}) + 1{,}99 \times (\text{синовит при осмотре}) +$$
$$+ 1{,}27 \times (\text{ОСЗП} \geq 40\ \text{мм}) + 0{,}79 \times (\text{артериальная гипертензия}) \geq 4{,}5,$$

где скованность (0 – нет кратковременной скованности в коленном суставе, 1 – есть);
синовит при осмотре (0 – нет признаков синовита при клиническом осмотре, 1 – есть);
ОСЗП ≥ 40 мм по ВАШ (0 – нет, 1 – есть);
артериальная гипертензия (0 – нет, 1 – есть).

Прогностическая способность модели оценивалась с использованием ROC-анализа (Рисунок 17). Площадь под ROC-кривой составила 0,859 (95%-й ДИ 0,799 – 0,92), что указывает на очень хорошую информативность модели. Чувствительность ее составила 83%, специфичность – 73%.

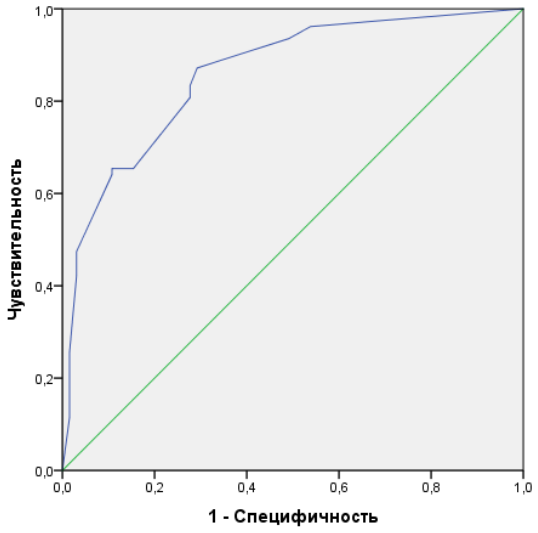


Рисунок 17 – ROC-кривая соотношения чувствительность – специфичность прогноза развития более интенсивной боли (площадь под кривой = 0,859)

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о многофакторной природе боли при ОА коленного сустава. Как отмечает T. Neogi, выраженность боли формируется под влиянием совокупности внутрисуставных и внесуставных факторов, что может объяснять неполное соответствие между выраженностью структурных изменений в суставе и клиническими проявлениями заболевания

[91]. В этом контексте включение в итоговую модель одновременно клинических признаков заболевания и сопутствующей патологии представляется закономерным. Сохранение клинически определяемого синовита в итоговой модели дополнительно подчёркивает тесную взаимосвязь синовита и боли, установленную как в настоящем исследовании, так и в рассмотренной выше работе Y. Wang и соавт. [88].

Полученные нами данные о влиянии АГ на интенсивность боли согласуются с результатами X. Shi и E. A. Schlenk, проанализировавших 1363 участника Osteoarthritis Initiative с симптоматическим ОА коленного сустава. После учёта социально-демографических показателей, ИМТ, рентгенологической стадии заболевания и других потенциальных факторов, влияющих на интенсивность боли, наличие АГ было связано с более выраженной болью в коленном суставе по ВАШ и по шкале KOOS [92]. Сходные результаты были получены Y. Liu и G. Du при обследовании 2598 участников с ОА коленного сустава или риском его развития: у женщин более высокое значение артериального давления демонстрировало взаимосвязь с выраженностью боли в коленном суставе по ВАШ, WOMAC и KOOS после поправки на возраст, ИМТ и рентгенологическую стадию [93].

Также значение сопутствующих заболеваний подтверждается результатами систематического обзора и метаанализа P. Calders и A. Van Ginckel, согласно которым повышение числа коморбидных заболеваний у пациентов с ОА коленного и/или тазобедренного сустава ассоциировалось с более выраженной болью в суставе [94].

Таким образом, разработанная модель отражает связь боли у пациентов с ОА коленного сустава на ранней стадии с клиническими, воспалительными и метаболическими факторами. Практическое значение этих данных заключается в том, что большинство выявленных факторов являются потенциально модифицируемыми. Возможно, своевременное выявление и коррекция АГ, дислипидемии и гиперлептинемии на ранней стадии заболевания могут способствовать уменьшению выраженности боли и снижению риска неблагоприятного течения ОА.

3.3 Магнитно-резонансная характеристика структурных изменений коленного сустава при остеоартрите на ранней стадии

МРТ была выполнена 100 (94,3%) пациентам. Основные характеристики по оценочной системе WORMS представлены в Таблице 17.

Таблица 17 – МРТ-изменения (по системе WORMS) у пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии (n = 100)

Компонент WORMS	*Баллы*	*Частота выявления, n (%)*
Интенсивность сигнала и морфология хряща (по центру МТФС и ЛТФС в коронарной проекции, ПФС в боковой проекции)	0	2 (2)
	1	4 (4)
	2	34 (34)
	3	54 (54)
	4	6 (6)
	5	0 (0)
	6	0 (0)
Остеит медиального мыщелка БК	0	93 (93)
	1	4 (4)
	2	3 (3)
	3	0 (0)
Остеит латерального мыщелка БК	0	99 (99)
	1	1 (1)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
Остеит медиального мыщелка ББК	0	97 (97)
	1	1 (1)
	2	2 (2)
	3	0 (0)
Остеит латерального мыщелка ББК	0	99 (99)
	1	1 (1)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
Остеит центральной части ББК	0	97 (97)
	1	0 (0)
	2	2 (2)
	3	1 (1)
СК медиального мыщелка БК	0	95 (95)
	1	4 (4)
	2	1 (1)
	3	0 (0)
СК латерального мыщелка БК	0	96 (96)
	1	3 (3)
	2	1 (1)
	3	0 (0)
СК медиального мыщелка ББК	0	98 (98)
	1	1 (1)
	2	1 (1)

Продолжение таблицы 17

Компонент WORMS	*Баллы*	*Частота выявления, n (%)*
СК медиального мыщелка ББК	3	0 (0)
СК латерального мыщелка ББК	0	100 (100)
	1	0 (0)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
СК центральной части ББК	0	94 (94)
	1	5 (5)
	2	1 (1)
	3	0 (0)
СО медиального мыщелка БК	0	100 (100)
	1	0 (0)
	2	0 (0)
СО латерального мыщелка БК	0	100 (100)
	1	0 (0)
	2	0 (0)
СО медиального мыщелка ББК	0	99 (99)
	1	1 (1)
	2	0 (0)
СО латерального мыщелка ББК	0	100 (100)
	1	0 (0)
	2	0 (0)
Заострения медиального мыщелка БК	0	88 (88)
	1	12 (12)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
Заострения латерального мыщелка БК	0	92 (92)
	1	8 (8)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
Заострения медиального мыщелка ББК	0	84 (84)
	1	16 (16)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
Заострения латерального мыщелка ББК	0	84 (84)
	1	16 (16)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
Передняя крестообразная связка	0	63 (63)
	1	37 (37)
Задняя крестообразная связка	0	53 (53)
	1	47 (47)
	2	0 (0)
Медиальная коллатеральная связка	0	96 (96)
	1	4 (4)
Латеральная коллатеральная связка	0	99 (99)
	1	1 (1)
	2	0 (0)

Продолжение таблицы 17

Компонент WORMS	*Баллы*	*Частота выявления, n (%)*
Тело медиального мениска	0	10 (10)
	1	23 (23)
	2	26 (26)
	3	41 (41)
	4	0 (0)
Передний рог медиального мениска	0	33 (33)
	1	46 (46)
	2	13 (13)
	3	8 (8)
	4	0 (0)
Задний рог медиального мениска	0	11 (11)
	1	17 (17)
	2	23 (23)
	3	49 (49)
	4	0 (0)
Тело латерального мениска	0	25 (25)
	1	30 (30)
	2	28 (28)
	3	17 (17)
	4	0 (0)
Передний рог латерального мениска	0	23 (23)
	1	38 (38)
	2	21 (21)
	3	18 (18)
	4	0 (0)
Задний рог латерального мениска	0	21 (21)
	1	31 (31)
	2	30 (30)
	3	18 (18)
	4	0 (0)
Синовит	0	4 (4)
	1	96 (96)
Остеонекроз	0	100 (100)
	1	0 (0)

Примечание – Значения представлены как n (%); n – число пациенток с соответствующим баллом по системе WORMS; ОА – остеоартрит; МРТ – магнитно-резонансная томография; WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score) – полуколичественная система оценки структурных изменений коленного сустава по данным магнитно-резонансной томографии; МТФС – медиальный тибиофеморальный сустав; ЛТФС – латеральный тибиофеморальный сустав; ПФС – пателлофеморальный сустав; БК – бедренная кость; ББК – большеберцовая кость; СК – субхондральные кисты; СО – субхондральный остеосклероз.

Обращает на себя внимание высокая частота выявления выпот-синовита по данным МРТ: данный признак регистрировался у 96 (96%) пациенток. Изменения

медиального мениска тоже были выявлены у 96 участниц (96%). В структуре поражения отчетливо прослеживалась максимальная частота вовлечения его заднего рога и тела. Так, дегенеративные изменения тела медиального мениска отмечались у 90 пациенток (90%), причём преобладала умеренно-выраженная/выраженная его деструкция: у 26 (26%) степень поражения соответствовала 2 баллам (внутриструктурный разрыв), у 41 (41%) был сложный или частичный разрыв мениска (3 балла). Аналогичная тенденция наблюдалась для заднего рога медиального мениска: практически у половины пациентов (49%) наблюдалось поражение мениска, оцененное в 3 балла. В отличие от этого, передний рог медиального мениска вовлекался несколько реже 77 (77%), и чаще в виде минимальных изменений.

Изменения латерального мениска выявлялись у 92 пациенток (92%). Для латерального мениска частота дегенеративных изменений была ниже, чем для медиального, хотя оставалась достаточно высокой: изменения заднего рога латерального мениска выявлялись у 79 пациенток (79%), тела – у 75 (75%), переднего рога – у 77 (77%). При сравнении медиального и латерального менисков различия были наиболее выражены для заднего рога и тела. Задний рог медиального мениска поражался чаще, чем латерального (ОШ = 2,83; 95%-й ДИ 1,34–5,60; $p < 0,001$); более выраженные изменения по WORMS (≥ 2 баллов) также чаще регистрировались в заднем роге медиального мениска (ОШ = 2,89; 95%-й ДИ 1,70–4,80; $p < 0,001$). Сходные различия выявлены для тела мениска: дегенеративные изменения медиального мениска регистрировались чаще, чем латерального, как при оценке их наличия (ОШ = 2,70; 95%-й ДИ 1,30–5,60; $p< 0,001$), так и при анализе более выраженных изменений по WORMS ≥ 2 баллов (ОШ = 2,60; 95%-й ДИ 1,50–4,26; $p< 0,001$). Для переднего рога статистически значимых различий не установлено.

Поражение хряща также характеризовалось высокой распространённостью: нормальная структура была сохранна лишь у 2 (2%) пациентов. Более выраженное поражение хряща, условно определяемое как >2 баллов по WORMS, выявлялось у 60 (60%) пациенток, максимальные градации (5–6 баллов) в группе не встречались.

Таким образом, даже при 0–I рентгенологической стадии изменения хряща по данным МРТ определялись почти у всех пациенток, однако они преимущественно не достигали максимальной степени выраженности.

После описания частоты основных МРТ-признаков был проведён корреляционный анализ с клиническими параметрами. Значимых ассоциаций между наличием выпот-синовита, изменениями менисков, поражением хряща и выраженностью боли, скованности, функциональных нарушений и ОСЗП выявлено не было. Вероятно, это связано с тем, что большинство указанных изменений встречалось почти у всех пациенток. В этой связи нами дополнительно был проведён анализ с учетом степени выраженности изменений.

Для оценки поражения хряща пациентки были разделены на 2 группы с изменениями 0–2 балла по WORMS (n = 40) и 3–4 балла по WORMS (n = 60). Однако и при таком подходе значимых связей между более выраженным поражением хряща и клиническими характеристиками также не было получено.

Аналогичный анализ был проведён в отношении изменений менисков. Поскольку наиболее выраженные различия между медиальным и латеральным менисками наблюдались в теле и заднем роге, эти отделы анализировали отдельно. Для каждой локализации пациентки были разделены на две группы в зависимости от выраженности изменений по WORMS: 0–2 балла и 3 балла. Численность групп соответственно составила: для тела медиального мениска – 59 и 41 пациентка; заднего рога медиального мениска – 51 и 49; тела латерального мениска – 83 и 17; заднего рога латерального мениска – 82 и 18 пациенток. Статистически значимых различий по клиническим показателям между сформированными группами не выявлено.

Поражение связочного аппарата было выявлено у 59 пациенток (59%). Изменения крестообразных связок встречались у 58% пациенток, признаки поражения передней крестообразной связки выявлялись у 37 (37%), задней – у 47 (47%). Следует отметить, что во всех случаях изменения носили минимальный характер; полных разрывов передней и задней крестообразных связок выявлено не было. Поражение коллатеральных связок встречалось реже: изменения медиальной коллатеральной связки отмечались у 4 (4%) пациенток, латеральной коллатеральной – у

одной (1%). При корреляционном анализе значимых ассоциаций между поражением связочного аппарата и клиническими, лабораторными показателями выявлено не было.

Краевые остеофиты в исследуемой группе не выявлялись, но у четверти пациентов (24%) были подозрения на краевые заострения: в области медиального мыщелка бедренной кости – у 12%, латерального – у 8% пациенток. В большеберцовой кости частота изменений была схожей: медиального мыщелка – в 16% случаев, латерального также в 16% случаев. Наличие заострений ассоциировалось с более интенсивной болью в коленном суставе ($r = 0,334$; $p < 0,001$). Других значимых корреляций с клиническими проявлениями ОА выявлено не было.

Остеит и субхондральные изменения встречались редко и, как правило, были минимально выражены. Так, остеит был обнаружен у 12 пациенток (12%), изменения преимущественно локализовались в медиальных отделах сустава: в медиальном мыщелке бедренной кости – у 7 пациенток (7%), в других отделах частота остеита не превышала 2%.

Несмотря на небольшую частоту, данный признак был проанализирован отдельно, поскольку остеит рассматривается у пациентов с достоверным диагнозом ОА (по критериям ACR) как предиктор боли и прогрессирования заболевания. В связи с этим, мы решили проанализировать, какие факторы ассоциируются с остеитом при ОА на ранней стадии заболевания. Для этого пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия признаков остеита по данным МРТ: без остеита – 88 пациентов, с остеитом – 12 (Таблица 18).

При сравнении установлено, что пациентки с признаками остеита по данным МРТ отличались более выраженными клиническими проявлениями ОА: у них были выше значения боли в коленном суставе при нагрузке, ночной боли и ОСЗП ($p < 0,05$ для всех значений). При этом группы не различались по длительности заболевания ($p = 0,956$) и ИМТ ($p = 0,093$), однако пациентки с остеитом были старше ($p = 0,018$). Кроме того, у пациенток с остеитом чаще выявлялись другие структурные изменения коленного сустава: наличие субхондральных кист и остеосклероза по данным МРТ, краевые разрастания при рентгенографии и УЗИ, теносиновит

($p < 0,05$ для всех значений). Среди лабораторных показателей в этой группе были выше значения CTX-II ($p = 0,022$). Таким образом, наличие остеита по данным МРТ сопровождалось не только большей выраженностью боли, но и более выраженными структурными изменениями суставов.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика пациентов с ОА коленных суставов на ранней стадии в зависимости от наличия или отсутствия остеита по данным МРТ (WORMS)

Параметры	*1-я группа, n = 88*	*2-я группа, n = 12*	*p*
Возраст, лет	45 [39;51,5]	56,5 [43;58,5]	0,018
Длительность ОА, лет	0,77 [0,5;1]	0,73 [0,5;0,95]	0,956
ИМТ, кг/м²	24 [21,3;27]	27 [22,6;31]	0,093
Боль в коленном суставе при нагрузке, мм	40 [10;47]	52,5 [37,5;62]	0,001
Ночная боль, мм	0 [0;5]	7,5 [0;40]	0,018
ОСЗП, мм	24,5 [10;45]	50 [42,5;60]	0,004
СК по МРТ, n (%)	6 (6,8)	7 (58,3)	< 0,001
СО по МРТ, n (%)	0 (0)	1 (8,3)	< 0,001
Краевые разрастания по рентгенографии, n (%)	38 (43,2)	9 (75)	0,038
Краевые разрастания по УЗИ, n (%)	49 (56,9)	12 (100)	< 0,001
Теносиновит, n (%)	41 (48,2)	10 (83,3)	0,021
CTX-II, нг/мл/N	133,8 [98,5;274,5]/35	289,5 [267,6;683,6]/5	0,022

Примечание – 1-я группа – пациентки без остеита по данным МРТ, 2-я группа – пациентки с остеитом по данным МРТ; значения представлены как Me [25%; 75%] или n (%), если не указано иное; n – число пациенток в группе или число пациенток с указанным признаком; N – число пациенток, которым было выполнено соответствующее исследование; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; СК – субхондральные кисты; СО – субхондральный остеосклероз; МРТ – магнитно-резонансная томография; WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score) – полуколичественная система оценки структурных изменений коленного сустава по данным МРТ; УЗИ – ультразвуковое исследование; CTX-II (C-terminal telopeptide of type II collagen) – С-концевой телопептид коллагена II типа; p – уровень статистической значимости.

Для уточнения выявленных межгрупповых различий был проведён корреляционный анализ. Основные различия, полученные при межгрупповом сравнении, подтвердились: наличие остеита было связано с большей выраженностью боли,

худшими показателями ОСЗП, а также с рядом инструментальных признаков поражения коленного сустава и более высокими значениями СТХ-II (Таблица 19).

Таблица 19 – Ассоциации между наличием остеита по данным МРТ (WORMS) и клиническими, лабораторными и инструментальными показателями при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии

Параметры	r_s	*p*
Возраст	0,237	0,017
Клинический синовит при осмотре	0,205	0,04
Боль в коленном суставе при нагрузке	0,314	0,001
Ночная боль	0,24	0,017
ОСЗП	0,283	0,003
СК по МРТ	0,497	< 0,001
СО по МРТ	0,272	0,006
Краевые разрастания по рентгенографии	0,207	0,038
Краевые разрастания по УЗИ	0,29	0,003
Теносиновит	0,231	0,022
СТХ-II	0,369	0,018

Примечание – Наличие остеита по данным МРТ оценивалось как бинарный признак (нет/да); r_s – коэффициент корреляции Спирмена; ОА – остеоартрит; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; СК – субхондральные кисты; СО – субхондральный остеосклероз; МРТ – магнитно-резонансная томография; WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score) – полуколичественная система оценки структурных изменений коленного сустава по данным МРТ; УЗИ – ультразвуковое исследование; СТХ-II (C-terminal telopeptide of type II collagen) – С-концевой телопептид коллагена II типа; p – уровень статистической значимости.

Для количественной оценки связи клинических, инструментальных и лабораторных показателей с наличием остеита по данным МРТ были рассчитаны отношения шансов (Таблица 20).

По результатам расчёта ОШ с наличием остеита по данным МРТ были связаны как клинические, так и инструментальные показатели. Так, увеличение возраста, большая выраженность боли при нагрузке и ночной боли сопровождалось повышением шанса выявления остеита. Более высокая ОСЗП также была связана с большей вероятностью наличия остеита. Среди инструментальных признаков наиболее сильная связь была получена для субхондральных кист по данным МРТ,

при обнаружении которых от 4,6 до 78,7 раз повышается шанс выявления остеита. Кроме того, вероятность остеита возрастала при наличии краевых разрастаний по данным рентгенографии и теносиновита, выявляемого при УЗИ. Из лабораторных показателей значимая связь была выявлена для CTX-II.

Таблица 20 – Факторы, ассоциированные с наличием остеита по данным МРТ (WORMS)

Параметры	*ОШ (95%-й ДИ)*	*p*
Возраст, лет	1,09 (1,01–1,17)	0,017
Боль при нагрузке, мм	1,05 (1,01–1,09)	< 0,001
Ночная боль, мм	1,02 (1–1,05)	0,013
ОСЗП, мм	1,03 (1–1,06)	0,005
СК по МРТ, да/нет	19,13 (4,6–78,8)	< 0,001
Краевые разрастания по рентгенографии, да/нет	3,9 (1–15,6)	0,038
Теносиновит по УЗИ, да/нет	5,36 (1,1–25,9)	0,021
CTX-II, нг/мл	1,004 (1–1,008)	0,015

Примечание – Значения представлены как ОШ (95%-й ДИ); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; для количественных показателей ОШ отражает изменение шансов наличия остеита по данным МРТ при увеличении значения показателя на 1 единицу измерения; для категориальных признаков ОШ рассчитано при наличии признака по сравнению с его отсутствием; ОА – остеоартрит; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; СК – субхондральные кисты; МРТ – магнитно-резонансная томография; WORMS (Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score) – полуколичественная система оценки структурных изменений коленного сустава по данным МРТ; УЗИ – ультразвуковое исследование; CTX-II (C-terminal telopeptide of type II collagen) – С-концевой телопептид коллагена II типа; p – уровень статистической значимости.

Субхондральные кисты выявлялись у 13 (13%) пациенток, однако при оценке отдельных отделов коленного сустава частота их регистрации не превышала 2–5%, что отражало единичный локальный характер изменений. Субхондральный остеосклероз был выявлен только у одной (1%) пациентки в области медиального мыщелка большеберцовой кости; в остальных отделах коленного сустава данный признак не определялся.

Несмотря на небольшую частоту выявления, субхондральные кисты были связаны с рядом клинических и инструментальных показателей. Так, при сравнении пациенток с кистами (n = 13) и без них (n = 87) было установлено, что в группе с субхондральными кистами чаще встречалось ожирение у 5 (38,5%) против 12 (13,8%); p = 0,042. В этой же группе были выше боль в коленном суставе при нагрузке – 55 [55; 60] против 35 [10; 45] мм; p < 0,001, и ОСЗП – 50 [40; 50] против 25 [10; 50] мм; p = 0,044.

У пациенток с субхондральными кистами по данным МРТ значительно чаще выявлялся остеит у 7 (53,8%) против 5 (5,7%); p < 0,001. Среди лабораторных показателей у участниц с субхондральными кистами были выше значения ИЛ-6 – 1,9 [0,02; 4,84] против 0,01 [0,009; 0,23] пг/мл; p = 0,008, и лептина – 45,6 [30,7; 45,6] против 16,4 [9,5; 29,3] нг/мл; p = 0,024.

Дополнительно был проведен анализ факторов, ассоциированных с наличием субхондральных кист по данным МРТ. Установлено, что у пациенток с ожирением шанс выявления данного признака был почти в 4 раза выше (ОШ = 3,9; 95%-й ДИ 1,09–13,9; p = 0,042). Кроме того, субхондральные кисты ассоциировались с болью в коленном суставе при нагрузке: при увеличении выраженности боли на 1 мм по ВАШ шанс их выявления увеличивался в 1,06 раза (ОШ = 1,06; 95%-й ДИ 1,02–1,11; p < 0,001). Также наличие субхондральных кист было связано с показателем ОСЗП (ОШ = 1,02; 95%-й ДИ 1,00–1,04; p = 0,044).

Наиболее выраженная ассоциация была выявлена с остеитом по данным МРТ: при его наличии шанс выявления субхондральных кист был выше в 19,13 раза (ОШ = 19,13; 95%-й ДИ 4,6–78,8; p < 0,001). Среди лабораторных показателей наличие субхондральных кист было связано с уровнем ИЛ-6 (ОШ = 1,67; 95%-й ДИ 1,00–2,60; p = 0,012).

Таким образом, в настоящем исследовании изменения при МРТ были выявлены у подавляющего большинства пациенток с 0–I рентгенологической стадией ОА: неизменённый суставной хрящ отмечался только в 2% случаев, а выпот-синовит – в 96%, поражения менисков также выявлялись более чем у 90% пациентов. Вместе с тем высокая частота МРТ-находок не всегда сопровождалась их связью с

клиническими проявлениями. В частности, выраженность изменений хряща и менисков не была ассоциирована с исследованными клиническими показателями, тогда как наличие остеита и субхондральных кист было связано с более выраженной болью при нагрузке.

Сходные данные были получены A. Guermazi и соавт. при обследовании 710 лиц старше 50 лет с 0 рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence. Хотя бы одно структурное изменение при МРТ было выявлено у 89% участников. Частота таких находок оставалась высокой как при наличии боли в коленных суставах, так и при её отсутствии – 90-97% и 86-88% соответственно [52]. Следовательно, обнаружение структурного изменения при МРТ недостаточно для определения его связи с имеющимися симптомами.

В исследовании J. Kumm и соавт., включавшем 340 участников в возрасте 45–55 лет с 0 рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence, хотя бы один МРТ-признак был выявлен у 96% лиц с болью и/или другими факторами риска ОА и у 87% участников без боли и факторов риска заболевания [53]. При этом остеит и субхондральные кисты значительно чаще встречались в группе риска, тогда как частота остеофитов и изменения мениска существенно не различалась между группами. Эти данные согласуются с нашими результатами: именно наличие остеита и изменения субхондральной кости были связаны с более выраженной болью при нагрузке, тогда как для изменений хряща и менисков подобных связей не выявлено. Вместе с тем небольшое число случаев остеита и субхондральных кист в нашей выборке не позволяет делать окончательные выводы об их клинической значимости.

При динамическом наблюдении этой же выборки в течение 8 лет K. Magnusson и соавт. установили, что МРТ-признаки ОА часто выявлялись в обеих группах – как у участников с исходной болью и/или другими факторами риска ОА, так и у лиц без них [54]. Хотя в группе риска частота ОА, определяемого по данным МРТ, первоначально была выше, к 72-му месяцу различия между группами уменьшились. Авторы предположили, что бессимптомные структурные изменения следует рассматривать не как проявление уже сформировавшегося ОА, а как возможный фактор риска его развития. В отличие от исследования K. Magnusson и соавт.,

одномоментный дизайн нашей работы не позволяет оценить дальнейшую динамику выявленных МРТ-изменений и определить их прогностическое значение.

Таким образом, МРТ позволяет выявлять структурные изменения коленного сустава ещё до появления выраженных рентгенологических признаков, однако сам факт их обнаружения не определяет клиническую значимость находки. Результаты настоящего исследования не позволяют рассматривать МРТ как самостоятельный критерий диагностики ОА на ранней стадии и не обосновывают его рутинное выполнение при типичной клинической картине заболевания. Вместе с тем выявленные ассоциации остеита и субхондральных кист с болью при нагрузке указывают на возможное значение поражения субхондральной кости, которое требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях.

3.3.1 Сравнительный анализ методов диагностики синовита

Дополнительно нами была проведена сравнительная оценка частоты обнаружения синовита с использованием различных методов диагностики, для того чтобы определить, какой метод визуализации имеет преимущества, поскольку синовит играет значительную роль в прогнозировании течения и лечения заболевания. В связи с этим мы сопоставили данные клинического осмотра, МРТ и УЗИ в отношении визуализации признаков синовита.

При анализе различных методик в диагностике синовита было установлено преимущество МРТ над УЗИ и клиническим осмотром. Так, по данным МРТ признаки синовита были обнаружены у 96 из 100 обследованных пациентов (96%), при УЗИ у 86 из 104 пациентов (82,7%), тогда как при клиническом осмотре лишь у 16 пациенток из 106 (15%) (Рисунок 18).

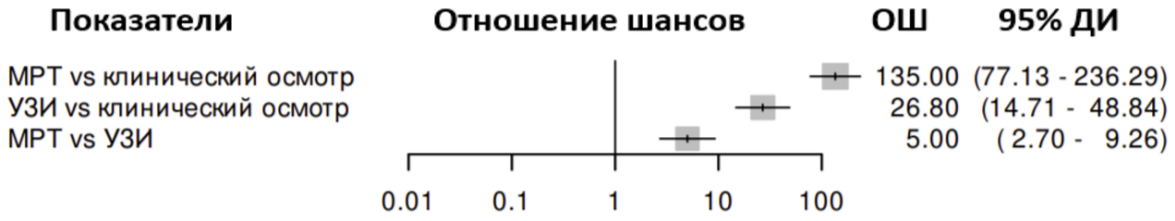


Рисунок 18 – Сравнение различных методов выявления синовита (отношения шансов с 95%-м доверительным интервалом)

Синовит выявлялся значимо чаще при МРТ (ОШ = 135; 95%-й ДИ 17,13–236; p < 0,0001) и УЗИ (ОШ = 26,8; 95%-й ДИ 14,71–48,84; p < 0,0001), чем при клиническом осмотре, при этом шанс обнаружения синовита при МРТ был в 5 раз выше, чем при УЗИ (ОШ = 5; 95%-й ДИ 2,7–9,26; p = 0,001).

Таким образом, МРТ и УЗИ позволяют регистрировать синовит значительно чаще, чем клинический осмотр. Несмотря на то, что при выполнении МРТ он выявляется в большем проценте случаев, УЗИ сохраняет практическое значение как более доступный метод оценки синовита по сравнению с МРТ.

3.4 Взаимосвязь клинических и структурных проявлений остеоартрита коленного сустава на ранней стадии с метаболическим синдромом и его компонентами

Учитывая накопленные данные о роли метаболических нарушений в развитии и прогрессировании ОА, а также их возможное влияние на выраженность симптомов и структурные изменения суставов, нами была проведена оценка взаимосвязи МС, его компонентов и гиперлептинемии с основными клиническими, лабораторными и инструментальными характеристиками заболевания у пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии.

3.4.1 Влияние метаболического синдрома на клинико-инструментальные показатели ОА на ранней стадии

При сравнении пациенток с 0–I и II рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence нами было показано, что при одинаковой длительности симптомов пациентки со II стадией заболевания чаще имели МС и большее количество его компонентов. Это позволило предположить, что МС взаимосвязан с более выраженными рентгенологическими изменениями. Исходя из этого, мы решили более детально изучить взаимосвязь между МС и основными параметрами, оцениваемыми при ОА на ранней стадии. В связи с этим мы разделили пациенток на две группы: с наличием МС – 19 пациентов (17,9%) и без него – 87 пациентов (82,1%) (Таблица 21).

Таблица 21 – Сравнительная клиническая и лабораторная характеристика пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии в зависимости от наличия и отсутствия метаболического синдрома

Параметры	*Без МС, n = 87*	*С МС, n = 19*	*p*
Возраст, лет	44 [38; 51]	50 [45; 57]	0,023
ИМТ, кг/м²	22,84 [20,96; 25,56]	30,99 [28,23; 31,64]	< 0,001
Ожирение, n (%)	6 (6,9)	12 (63,1)	< 0,001
Боль при ходьбе по ровной поверхности, мм	20 [0; 40]	40 [20; 40]	0,021
Боль при нагрузке, мм	40 [18; 45]	50 [15; 60]	0,014
COMP, нг/мл/N	10,70 [9,14; 22,50]/19	32,30 [18,65; 43,90]/4	0,035
ИЛ-6, пг/мл/N	0,01 [0,01; 0,40]/39	0,40 [0,20; 0,80]/7	0,02
Лептин, нг/мл/N	15,40 [9,31; 30,53]/36	35,65 [24,20; 67,90]/6	0,033

Примечание – Значения представлены как Me [25%; 75%] или n (%), если не указано иное; n – число пациенток в группе или число пациенток с указанным признаком; N – число пациенток, которым было выполнено соответствующее исследование; ОА – остеоартрит; МС – метаболический синдром; ИМТ – индекс массы тела; COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) – олигомерный матриксный белок хряща; ИЛ-6 – интерлейкин-6; p – уровень статистической значимости.

При сравнении групп пациентки с МС были старше и имели более высокий ИМТ. В этой группе также отмечались более выраженные клинические проявления: выше были значения боли при ходьбе по ровной поверхности и боли в коленном суставе при нагрузке ($p < 0,05$ для всех значений).

По лабораторным показателям у пациенток с МС были выше уровни COMP, ИЛ-6 и лептина ($p < 0,05$ для всех значений).

Для уточнения выявленных межгрупповых различий был проведён корреляционный анализ. Он подтвердил наличие статистически значимых ($p < 0,05$ для всех значений) связей МС с возрастом, ИМТ, ожирением, показателями боли, а также уровнями COMP, ИЛ-6 и лептина (Таблица 22).

На следующем этапе были проанализированы факторы, ассоциированные с МС (Таблица 23). По результатам расчёта ОШ наличие МС ожидаемо было связано с ИМТ и ожирением, при этом наиболее выраженная связь была получена для ожирения. Однако важно, что МС был ассоциирован не только с антропометрическими

показателями, но и с клиническими проявлениями ОА: при наличии МС повышался шанс более выраженной боли при ходьбе по ровной поверхности и при нагрузке.

Таблица 22 – Ассоциации между метаболическим синдромом и клиническими, лабораторными и инструментальными показателями при ОА коленного сустава на ранней стадии

Параметры	r_s	*p*
Возраст	0,276	0,004
ИМТ	0,524	< 0,001
Ожирение	0,574	< 0,001
Боль при ходьбе по ровной поверхности	0,248	0,010
Боль при нагрузке	0,201	0,038
COMP	0,467	0,024
ИЛ-6	0,312	0,034
Лептин	0,367	0,016

Примечание – Наличие метаболического синдрома оценивалось как бинарный признак (нет/да); r_s – коэффициент корреляции Спирмена; ОА – остеоартрит; МС – метаболический синдром; ИМТ – индекс массы тела; COMP (Cartilage Oligomeric Matrix Protein) – олигомерный матриксный белок хряща; ИЛ-6 – интерлейкин-6; p – уровень статистической значимости.

Таблица 23 – Факторы, ассоциированные с метаболическим синдромом у пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии

Параметры	*ОШ (95%-й ДИ)*	*p*
Возраст, лет	1,1 (1,03 – 1,18)	0,001
ИМТ, кг/м²	1,33 (1,16 – 1,51)	< 0,001
Ожирение, да/нет	23,14 (6,64 – 80,58)	< 0,001
Боль при нагрузке	1,03 (1 – 1,06)	0,007
Лептин, нг/мл	1,05 (1 – 1,1)	0,006

Примечание – Значения представлены как ОШ (95%-й ДИ); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; для количественных показателей ОШ отражает изменение шансов наличия метаболического синдрома при увеличении значения показателя на 1 единицу измерения; для категориального признака ОШ рассчитано при наличии признака по сравнению с его отсутствием; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; МС – метаболический синдром; p – уровень статистической значимости.

Кроме того, у пациентов с МС наблюдался более высокий уровень лептина. Сходные результаты были получены J. Kronick и соавт. при обследовании 251 пациента с симптоматическим ОА коленных суставов. У пациентов с ранней стадией заболевания (Kellgren–Lawrence ≤ 2) наличие МС было ассоциировано с более выраженной болью по шкале KOOS ($p < 0{,}001$). Кроме того, повышенный уровень триглицеридов и снижение ЛПВП сохраняли связь с выраженностью боли после поправки на ИМТ. Эти данные согласуются с нашими результатами и свидетельствуют о связи метаболических нарушений с болью уже на ранней стадии ОА [95].

Возможное объяснение этих ассоциаций представлено в обзоре J. Zhong и G. Yang, посвящённом связи МС и ОА. Авторы рассматривают сочетанное участие механической нагрузки, хронического низкоинтенсивного воспаления и сосудистых нарушений в повреждении тканей сустава. При ожирении изменения жировой ткани сопровождаются накоплением макрофагов и повышенной продукцией провоспалительных медиаторов. Поступая в кровоток, эти медиаторы могут воздействовать на ткани сустава и поддерживать воспалительные процессы. Таким образом, метаболическая активность жировой ткани может дополнять влияние избыточной массы тела на суставную нагрузку [96].

Отдельные компоненты МС могут быть связаны с изменениями в суставе через разные механизмы. Гипергликемия способствует накоплению конечных продуктов гликирования и окислительному стрессу, которые могут нарушать свойства хрящевого матрикса и функцию хондроцитов. Нарушения липидного обмена сопровождаются избыточным накоплением липидов в клетках, повреждением митохондрий и активацией воспалительных реакций. АГ и связанная с ней сосудистая дисфункция могут приводить к нарушению микроциркуляции в субхондральной кости. Эти механизмы обсуждаются как возможные звенья связи метаболических нарушений с повреждением суставных тканей и болью [96,97].

В этом контексте представляет интерес более высокий уровень лептина у пациенток с МС в нашем исследовании. Помимо участия в регуляции энергетического обмена, лептин может выступать посредником между жировой тканью и тка-

нями сустава. В обзорах J. Luo и соавт. и D. Cheng и соавт. обобщены экспериментальные данные о способности лептина усиливать продукцию провоспалительных медиаторов и матриксных металлопротеиназ, участвующих в разрушении хрящевого матрикса [97,98]. Эти данные позволяют предположить участие лептина в метаболических и воспалительных процессах при ОА, однако выявленное нами повышение его уровня при МС само по себе не доказывает такого механизма.

Таким образом, полученные результаты дополняют данные о связи МС с выраженностью боли при ОА результатами обследования пациенток с KL 0–I. Они согласуются с представлением о сочетанном участии механических и метаболических факторов в клинических проявлениях заболевания. Вместе с тем одномоментный дизайн исследования не позволяет установить причинную связь или разграничить вклад отдельных компонентов МС в интенсивность боли.

3.4.2 Взаимосвязь артериальной гипертензии, дислипидемии и ОА на ранней стадии

В предыдущем разделе нами было показано, что умеренная и выраженная боль у пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии ассоциируется с рядом потенциально модифицируемых факторов – АГ и дислипидемией. В связи с этим, мы провели более углубленный анализ клинических, структурных и инструментальных параметров у лиц с ОА на ранней стадии в зависимости от наличия или отсутствия данных кардиометаболических нарушений.

Для более детального изучения взаимосвязей между ОА на ранней стадии и АГ, пациентки были разделены на две группы: без АГ – 83 пациентки (78,3%) и с АГ – 23 пациентки (21,7%) (Таблица 24).

При межгрупповом анализе было продемонстрировано, что пациентки с АГ были старше и имели более высокий ИМТ. Так, ожирение в группе с АГ встречалось в 47,8% случаев против 8,4% ($p < 0,001$).

У участниц с АГ отмечались более выраженные клинические проявления. В этой группе были выше значения боли при ходьбе по ровной поверхности, при

подъёме/спуске по лестнице, боль при нагрузке, а также боли по WOMAC. Кроме того, пациентки с АГ имели более выраженные функциональные нарушения по WOMAC, более высокий суммарный WOMAC и худшую ОСЗП ($p < 0,05$ для всех значений).

Таблица 24 – Сравнительная клиническая и лабораторная характеристика пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии в зависимости от наличия или отсутствия артериальной гипертензии

Параметры	*Без АГ, n = 83*	*С АГ, n = 23*	*p*
Возраст, лет	43 [38; 50]	54 [49; 59]	< 0,001
ИМТ, кг/м²	22,91 [21,09; 25,86]	29,41 [24,88; 31,96]	< 0,001
Ожирение, n (%)	7 (8,4)	11 (47,8)	< 0,001
Боль при ходьбе по ровной поверхности, мм	20 [0; 40]	40 [15; 40]	0,023
Боль при подъёме/спуске по лестнице, мм	30 [20; 50]	50 [30; 65]	0,001
Боль при нагрузке, мм	40 [10; 47]	45 [30; 55]	0,016
Боль по WOMAC, мм	60 [35; 125]	100 [65; 180]	0,021
ФН по WOMAC, мм	130 [55; 270]	260 [135; 510]	0,015
Суммарный WOMAC, мм	240 [110; 415]	400 [215; 765]	0,011
ОСЗП, мм	20 [10; 50]	45 [35; 50]	0,015
СРБ, мг/л/N	0,7 [0,4; 1,7]/82	1,1 [0,8; 2,9]/21	0,016
Висфатин, нг/мл/N	33,7 [25,7; 39,2]/25	45,8 [43,8; 47,7]/3	0,037
Гипергликемия, n (%)	1 (1,25)/80	4 (19,04)/21	0,006

Примечание – Значения представлены как Me [25%; 75%] или n (%), если не указано иное; n – число пациенток в группе или число пациенток с указанным признаком; N – число пациенток, которым было выполнено соответствующее исследование; ОА – остеоартрит; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; ФН – функциональная недостаточность; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; СРБ – С-реактивный белок; p – уровень статистической значимости.

При лабораторной оценке у лиц с АГ статистически значимо были выше значения СРБ и висфатина. Гипергликемия также чаще выявлялась в группе с АГ ($p < 0,05$ для всех значений).

Для уточнения выявленных межгрупповых различий был проведён корреляционный анализ. Он подтвердил наличие статистически значимых положительных

связей АГ с возрастом, ИМТ, ожирением, показателями боли, WOMAC, ОСЗП, гипергликемией, СРБ и висфатином (Таблица 25).

Таблица 25 – Ассоциации между артериальной гипертензией и клиническими и лабораторными показателями при ОА коленного сустава на ранней стадии

Параметры	r_s	*p*
Возраст	0,459	< 0,001
ИМТ	0,386	< 0,001
Ожирение	0,432	< 0,001
Боль при ходьбе по ровной поверхности	0,220	0,023
Боль при подъёме/спуске по лестнице	0,313	0,001
Боль при нагрузке	0,235	0,015
Боль по WOMAC	0,224	0,020
ФН по WOMAC	0,237	0,014
Суммарный WOMAC	0,249	0,010
ОСЗП	0,236	0,014
СРБ	0,238	0,015
Висфатин	0,407	0,031
Гипергликемия	0,332	< 0,001

Примечание – Наличие артериальной гипертензии оценивалось как бинарный признак (нет/да); r_s – коэффициент корреляции Спирмена; категориальные показатели оценивались как бинарные признаки (нет/да); ОА – остеоартрит; АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; ФН – функциональная недостаточность; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; СРБ – С-реактивный белок; p – уровень статистической значимости.

На следующем этапе были проанализированы факторы, ассоциированные с АГ (Таблица 26). По результатам расчёта ОШ наличие АГ было связано прежде всего с возрастом, ИМТ и ожирением. Наиболее выраженная связь была выявлена для ожирения: так, у включенных в исследование пациенток, имеющих ожирение, шанс наличия АГ повышался почти в 10 раз. Кроме того, АГ была связана с более выраженной болью при ходьбе по ровной поверхности, подъёме/спуске по лестнице, болью при нагрузке и болью по WOMAC. Среди лабораторных показателей значимая связь была получена для гипергликемии ($p < 0,05$ для всех значений).

Таблица 26 – Факторы, ассоциированные с артериальной гипертензией у пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии

Параметры	*ОШ (95%-й ДИ)*	*p*
Возраст, лет	1,18 (1,09–1,29)	< 0,001
ИМТ, кг/м²	1,21 (1,09–1,34)	< 0,001
Ожирение, да/нет	9,95 (3,18–31,1)	< 0,001
Боль при ходьбе по ровной поверхности, мм	1,03 (1,01–1,05)	0,025
Боль при подъёме/спуске по лестнице, мм	1,03 (1,01–1,05)	0,001
Боль при нагрузке, мм	1,03 (1–1,05)	0,017
Боль по WOMAC, мм	1,04 (1,02–1,07)	< 0,001
Гипергликемия, да/нет	18,5 (1,9–181,9)	0,003

Примечание – Значения представлены как ОШ (95%-й ДИ); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; для количественных показателей ОШ отражает изменение шансов наличия артериальной гипертензии при увеличении значения показателя на 1 единицу измерения; для категориальных признаков ОШ рассчитано при наличии признака по сравнению с его отсутствием; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; p – уровень статистической значимости.

Таким образом, у пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии наличие АГ было связано не только с более старшим возрастом, более высоким ИМТ, ожирением и гипергликемией, но и с более выраженными клиническими проявлениями заболевания: интенсивностью боли, худшими показателями WOMAC и ОСЗП ($p < 0,05$ для всех показателей). Среди лабораторных показателей у пациенток с АГ были выше значения СРБ и висфатина.

При оценке дислипидемии было показано, что она выявлялась у большинства пациенток – у 71 из 101 обследованной (70,3%). Однако, при корреляционном анализе не установлено значимых ассоциаций с большинством клинических и инструментальных показателей, была выявлена единственная связь с более выраженной болью в коленном суставе ($r = 0,218$; $p = 0,027$).

Возможным патогенетическим объяснением выявленной взаимосвязи АГ с более выраженной болью являются нарушения кровообращения в субхондральной кости. Согласно сосудистой гипотезе ОА, хроническое повышение артериального давления может сопровождаться увеличением внутрикостного давления и снижением

перфузии субхондральной кости, приводящими к ее локальной гипоксии и ремоделированию [95; 96]. В пользу возможного самостоятельного вклада сосудистого фактора свидетельствуют результаты проспективного исследования J. Niu и соавт., включавшего 991 участника без ОА на исходном этапе. После учёта ИМТ ни МС в целом, ни большинство его отдельных компонентов не сохраняли статистически значимой связи с развитием симптоматического ОА. Исключением оказалось повышенное АД, прежде всего диастолическое, ассоциация которого с развитием симптоматического ОА сохранялась и после внесения поправки на ИМТ [101].

Другим метаболическим нарушением, связанным в нашей работе с более выраженной болью, была дислипидемия. Эта ассоциация согласуется с результатами J. Kronick и соавт., полученными у пациентов с ОА на ранней стадии, о которых уже упоминалось выше [95]. Вместе с тем данные о возможном влиянии нарушений липидного обмена на структуры сустава остаются неоднозначными. В проспективном исследовании M. L. Davies-Tuck и соавт., включавшем 148 женщин без боли в коленных суставах и клинических признаков ОА, более высокие уровни общего холестерина и триглицеридов были ассоциированы с появлением новых очагов остеита по данным МРТ в течение двух лет [102]. При этом связи показателей липидного обмена с изменением объема суставного хряща выявлено не было. Таким образом, нарушения липидного обмена могут быть связаны с формированием ранних изменений субхондральной кости, однако имеющиеся данные пока не позволяют считать доказанным их влияние на поражение хряща и прогрессирование ОА в целом.

Полученные данные ещё раз демонстрируют, что ОА следует рассматривать как системное заболевание, тесно взаимосвязанное с сопутствующей патологией. Ключевое место среди коморбидных состояний занимает МС и его компоненты. В нашей работе было продемонстрировано, что наличие МС, АГ и дислипидемии связано с выраженностью боли при ОА на ранней стадии. Таким образом, выявление и коррекция этих состояний должны стать важной частью ведения пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии. Это особенно актуально с учетом данных исследований, указывающих на связь метаболических нарушений не только с болью, но и с прогрессированием заболевания.

3.4.3 Гиперлептинемия при ОА на ранней стадии

Учитывая, что адипокиновая дисрегуляция играет значимую роль в патогенезе ОА, а также принимая во внимание выявленные в нашем исследовании ассоциации гиперлептинемии с болью, СРБ и синовитом, выявляемым при физикальном осмотре, был проведён более детальный анализ этой взаимосвязи.

Гиперлептинемия, соответствующая уровню лептина > 11,1 нг/мл, выявлена у 30 пациенток (71,4%), у 12 участниц (28,6%) значения лептина находились в пределах нормы. Среди пациенток с гиперлептинемией нормальный ИМТ отмечался у 15 (50%), что свидетельствует о возможности повышения уровня лептина не только при избыточной массе тела или ожирении. Для оценки ассоциаций лептина с клиническими и инструментальными характеристиками пациентки были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия гиперлептинемии (Таблица 27).

Таблица 27 – Сравнительная характеристика пациентов с остеоартритом на ранней стадии в зависимости от наличия или отсутствия гиперлептинемии

Параметры	*Группа 1, n=12*	*Группа 2, n=30*	*p*
Возраст, лет	40 [36; 46]	43 [38; 51]	0,264
Длительность симптомов, лет	1 [0,9; 1]	0,85 [0,5; 1]	0,058
ИМТ, кг/м^2	20,7 [19,5; 21,7]	25,2 [22,8; 28,7]	< 0,001
ОТ, см	70,5 [67,5; 74,5]	79,5 [74; 85]	0,001
ОБ, см	94,5 [91; 99]	100 [98; 106]	0,005
Интенсивность боли при подъёме и спуске по лестнице, мм	20 [10; 25]	30 [20; 55]	0,044
Боль по WOMAC, мм	35 [30; 60]	62 [45; 125]	0,042
Боль при нагрузке ≥40 мм (ВАШ), n (%)	4 (33,3)	19 (63,3)	0,039
МС, n (%)	0 (0)	6 (20)	< 0,001
Количество компонентов МС, число	0 [0; 1]	1 [1; 2]	0,033

Примечание – 1-я группа – пациентки с нормальным уровнем лептина, 2-я группа – пациентки с гиперлептинемией; значения представлены как Me [25%; 75%] или n (%), если не указано иное; n – число пациенток в группе или число пациенток с указанным признаком; ОА – остео-артрит; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; МС – метаболический синдром; p – уровень статистической значимости.

При сравнительном анализе установлено, что группы были сопоставимы по возрасту и длительности симптомов ($p > 0,05$). Пациенты с гиперлептинемией отличались более выраженными метаболическими нарушениями (выше значения ИМТ, большее количество компонентов) и большей интенсивностью боли ($p < 0,05$). Статистически значимых различий по инструментальным признакам между пациентками получено не было.

Корреляционный анализ подтвердил, что гиперлептинемия преимущественно ассоциировалась с антропометрическими параметрами (ИМТ, ОТ, ОБ), МС и количеством его компонентов (Таблица 28). Также обращает на себя внимание наличие ассоциаций с клиническими характеристиками заболевания – интенсивностью боли при подъёме и спуске по лестнице, а также с более выраженной болью при нагрузке, болью по WOMAC.

Таблица 28 – Ассоциации между наличием гиперлептинемии и клиническими и антропометрическими показателями при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии

Параметры	r_s	*p*
ИМТ	0,591	< 0,001
Окружность талии	0,486	0,001
Окружность бёдер	0,446	0,003
Интенсивность боли при подъёме и спуске по лестнице	0,375	0,014
Боль по WOMAC	0,323	0,023
Боль при нагрузке ≥ 40 мм (ВАШ)	0,322	0,037
МС	0,258	0,038
Количество компонентов МС	0,362	0,029

Примечание – Наличие гиперлептинемии оценивалось как бинарный признак (нет/да); r_s – коэффициент корреляции Спирмена; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; МС – метаболический синдром; p – уровень статистической значимости.

Для уточнения выявленных взаимосвязей выполнена оценка отношения шансов (Таблица 29). Установлено, что гиперлептинемия взаимосвязана с более высоким

ИМТ, большей окружностью талии и количеством компонентов МС, большей выраженностью боли при подъёме и спуске по лестнице ($p < 0,05$ для всех показателей).

Таблица 29 – Факторы, ассоциированные с гиперлептинемией у пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии

Параметры	*ОШ (95%-й ДИ)*	*p*
ИМТ, кг/м²	1,845 (1,195–2,849)	< 0,001
ОТ, см	1,203 (1,038–1,394)	< 0,001
ОБ, см	1,176 (1,014–1,365)	0,004
Интенсивность боли при подъёме и спуске по лестнице, мм	1,047 (1,004–1,091)	0,024
Количество компонентов МС, число	3,865 (1,031–14,943)	0,022
Примечание – Значения представлены как ОШ (95%-й ДИ); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; для количественных показателей ОШ отражает изменение шансов наличия гиперлептинемии при увеличении значения показателя на 1 единицу измерения; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – окружность талии; ОБ – окружность бедер; МС – метаболический синдром; p – уровень статистической значимости.		

Расчёт отношения шансов для наличия МС выполнен не был в связи с отсутствием пациенток с МС в группе нормального уровня лептина.

Выявленные ассоциации гиперлептинемии с антропометрическими и метаболическими показателями закономерны, поскольку сывороточная концентрация лептина в значительной степени определяется массой жировой ткани. Так, J. Iwamoto и соавт. у 50 женщин с ОА коленного сустава в постменопаузе продемонстрировали прямую связь уровня лептина с массой тела и общей массой жировой ткани [103].

Особый клинический интерес представляет установленная в нашем исследовании взаимосвязь гиперлептинемии с интенсивностью боли. В работе N. T. T. Mai и соавт. уровень лептина также положительно коррелировал с выраженностью боли по ВАШ ($r = 0,225$; $p = 0,004$), хотя связь с суммарным индексом WOMAC не достигала статистической значимости [104]. Сходные данные были получены J. Zhu и соавт. при двухлетнем наблюдении за 200 пациентами с симптоматическим ОА коленного сустава: уровни лептина и СРБ были ассоциированы с более высокими показателями боли по WOMAC [105].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что гиперлептинемия у пациенток с ранней стадией ОА коленного сустава взаимосвязана с ИМТ, ОТ и ОБ, а также с количеством компонентов МС. Кроме того, пациентки с гиперлептинемией чаще имели более выраженную боль, в том числе при подъёме и спуске по лестнице. Поскольку уровень лептина относится к потенциально модифицируемым параметрам, его повышение в данной группе можно рассматривать как возможную мишень для воздействия, направленную на уменьшение выраженности симптомов заболевания.

3.4.4 Взаимосвязь уровня С-реактивного белка с клиническими и инструментальными показателями при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии

Учитывая то, что в реальной клинической практике определение COMP, CTX-I и ИЛ-6 при ОА не будут проводиться, мы решили выполнить углублённый анализ взаимосвязей между показателями системного воспаления и клинико-инструментальными характеристиками пациентов с ОА коленного сустава, дифференцируя группы в зависимости от уровня СРБ. Пациенты были разделены на две группы: с уровнем СРБ < 2 мг/л (n = 79) и ≥ 2 мг/л (n = 24). Данное пороговое значение СРБ было выбрано с учетом новых критериев МС, в которых уровень СРБ ≥ 2 мг/л рассматривается как дополнительный критерий его диагностики.

На первом этапе выполнено межгрупповое сравнение клинических и антропометрических параметров (Таблица 30).

При сравнительном анализе двух групп не выявлено различий по возрасту и длительности симптомов. Вместе с тем, у пациенток с повышенным уровнем СРБ были выше ИМТ и чаще выявлялось ожирение и МС. В этой группе также чаще отмечалось ограничение сгибания в коленном суставе, была более выражена боль при нагрузке и выше значения ОСЗП. Кроме того, у пациенток с повышенным уровнем СРБ чаще определялись гипертрофия синовиальной оболочки по данным УЗИ и краевые заострения по данным МРТ, а также более высокие уровни ИЛ-6 и лептина.

Таблица 30 – Сравнительная характеристика клинических и инструментальных показателей при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии в зависимости от уровня С-реактивного белка

Параметры	*СРБ <2 мг/л, n = 79*	*СРБ ≥2 мг/л, n = 24*	*p*
Возраст, лет	45 [38; 51]	48,5 [42; 57,5]	0,38
Длительность симптомов, лет	0,66 [0,5; 1]	0,62 [0,5; 0,8]	0,362
ИМТ, кг/м^2	23 [21,3; 26,7]	29 [23; 33]	< 0,001
Ограничение сгибания в коленном суставе, n (%)	15 (19)	10 (41)	0,013
Боль при нагрузке, мм	40 [15; 50]	48,5 [30; 55]	0,025
ОСЗП, мм	25 [10; 50]	46,5 [30; 50]	0,03
Гипертрофия синовиальной оболочки (УЗИ), n (%)/N	9 (11,4)/78	7 (29,2)/24	0,006
Краевые заострения по МРТ, n (%)/N	11 (13,9)/74	11 (45,8)/23	0,002
ИЛ-6, пг/мл/N	0,01 [0,01; 0,4]/38	0,9 [0,036; 3,48]/6	0,03
Лептин, нг/мл/N	16,4 [9,2; 26,4]/34	38,15 [13; 48,2]/6	0,018
Ожирение, n (%)	10 (12,6)	7 (29,2)	0,024
МС, n (%)	11 (13,9)	6 (25)	0,044

Примечание – Значения представлены как Me [25%; 75%] или n (%), если не указано иное; n – число пациенток в группе или число пациенток с указанным признаком; N – число пациенток, которым было выполнено соответствующее исследование; ОА – остеоартрит; СРБ – С-реактивный белок; ИМТ – индекс массы тела; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; ИЛ-6 – интерлейкин-6; МС – метаболический синдром; p – уровень статистической значимости.

С учетом выявленных различий между сравниваемыми группами, последующий этап исследования включал проведение корреляционного анализа между значениями СРБ (≥ 2 мг/л) и клиническими, инструментальными и лабораторными показателями, по которым выявлены отличия (Таблица 31).

Проведённый анализ подтвердил данные, полученные ранее при межгрупповом сравнении: по всем параметрам получены положительные взаимосвязи, преимущественно слабой силы. Вместе с тем, не обнаружено статистически значимых ассоциаций между СРБ и ИЛ-6, что, вероятно, обусловлено ограниченной выборкой пациентов, у которых проводился этот лабораторный тест.

Таблица 31 – Корреляция между повышением уровня СРБ ≥2 мг/л и клиническими, инструментальными и лабораторными показателями у пациенток с ОА коленных суставов на ранней стадии

Параметры	r_s	*p*
ИМТ	0,296	0,046
Ограничение сгибания в коленном суставе	0,254	0,009
Боль при нагрузке	0,236	0,024
ОСЗП	0,236	0,029
Гипертрофия синовиальной оболочки	0,205	< 0,001
Краевые заострения по МРТ	0,334	< 0,001
Лептин	0,32	0,03
МС	0,236	0,033
Количество компонентов МС	0,254	0,049

Примечание – Повышение уровня СРБ ≥ 2 мг/л оценивалось как бинарный признак (нет/да); r_s – коэффициент корреляции Спирмена; СРБ – С-реактивный белок; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациента; МРТ – магнитно-резонансная томография; МС – метаболический синдром; p – уровень статистической значимости.

Дополнительно было рассчитано ОШ для клинических и инструментальных признаков, связанных с повышением уровня СРБ ≥ 2 мг/л (Таблица 32).

При оценке отношения шансов установлено, что уровень СРБ ≥ 2 мг/л ассоциировался с более высоким ИМТ, наличием ограничения сгибания в коленном суставе и большей выраженностью боли при нагрузке. Кроме того, повышение уровня СРБ было связано с наличием гипертрофии синовиальной оболочки по данным УЗИ, краевых заострений по данным МРТ, более высоким уровнем лептина, а также ожирением и МС.

Таким образом, повышение СРБ ≥ 2 мг/л у пациенток с ранней стадией ОА коленного сустава чаще отмечалось при более высоком ИМТ, наличии ожирения и МС, при этом возраст и длительность симптомов с этим пороговым уровнем СРБ не ассоциировались. Также уровень СРБ ≥ 2 мг/л оказался сопряжен с более выраженными проявлениями заболевания: болью при нагрузке, ограничением сгибания в коленном суставе, гипертрофией синовиальной оболочки по данным УЗИ и краевыми костными заострениями по данным МРТ.

Таблица 32 – Факторы, взаимосвязанные с повышением уровня СРБ ≥2 мг/л у пациенток с ОА коленных суставов на ранней стадии

Параметры	*ОШ (95%-й ДИ)*	*p*
Возраст, лет	1,014 (0,973–1,056)	0,5
Длительность симптомов, лет	0,576 (0,143–2,305)	0,431
ИМТ, кг/м²	1,144 (1,062–1,232)	< 0,001
Ограничение сгибания в КС, да/нет	2,774 (1,254–6,139)	0,011
Боль при нагрузке, мм	1,021 (1,002–1,041)	0,024
Гипертрофия синовиальной оболочки, да/нет	3,26 (1,391–7,639)	0,006
Краевые заострения по МРТ, да/нет	3,51 (1,539–8,004)	0,002
Лептин, нг/мл	1,042 (1,003–1,082)	0,026
Ожирение, да/нет	4,479 (1,911–10,494)	< 0,001
МС, да/нет	2,425 (1,051–5,592)	0,035

Примечание – Значения представлены как ОШ (95%-й ДИ); ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; для количественных показателей ОШ отражает изменение шансов повышения уровня СРБ ≥ 2 мг/л при увеличении значения показателя на 1 единицу измерения; для категориальных признаков ОШ рассчитано при наличии признака по сравнению с его отсутствием; СРБ – С-реактивный белок; ОА – остеоартрит; ИМТ – индекс массы тела; УЗИ – ультразвуковое исследование; МРТ – магнитно-резонансная томография; МС – метаболический синдром; p – уровень статистической значимости.

Связь уровня СРБ ≥ 2 мг/л с более выраженной болью при нагрузке согласуется с представлением о роли низкоинтенсивного системного воспаления в формировании симптомов ОА. В метаанализе X. Jin и соавт. концентрация высокочувствительного СРБ у пациентов с ОА была в среднем на 1,19 мг/л выше, чем у лиц без ОА. При этом уровень СРБ коррелировал с интенсивностью боли, но не с выраженностью рентгенологических изменений [78]. Сходные результаты получены в исследовании CHECK: среди 1002 участников с болью в коленном и/или тазобедренном суставе, предположительно связанной с ОА на ранней стадии, более высокий уровень высокочувствительного СРБ ассоциировался с болью при ходьбе [106]. В обеих работах поддерживается представление о том, что даже небольшое повышение СРБ может сопровождаться более выраженной болью, в том числе при ранних проявлениях заболевания.

Связь уровня СРБ ≥ 2 мг/л с ИМТ, ожирением, МС и лептином указывает на возможный вклад метаболически обусловленного воспаления. Это согласуется с результатами L. Luo и соавт., проанализировавших данные 6497 взрослых участников программы, посвященной изучению состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey – NHANES: более высокий уровень СРБ был связан с болью в коленном суставе, причём 76,1% этой взаимосвязи объяснялось влиянием ИМТ [106]. В то же время выявленная нами ассоциация с гипертрофией синовиальной оболочки по данным УЗИ указывает на возможное сочетание системного метаболического и локального воспаления в коленном суставе.

Полученные данные позволяют предположить, что уровень СРБ ≥ 2 мг/л взаимосвязан не только с наличием метаболических нарушений, но также и с интенсивностью боли и признаками синовита, выявляемыми при УЗИ. В связи с полученными результатами представляется целесообразным включение определения уровня СРБ в алгоритм обследования пациентов с ОА на ранней стадии заболевания.

3.5 Алгоритм выявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии

При разработке алгоритма выявления ОА коленного сустава на ранней стадии за основу были взяты результаты собственного исследования, включавшего анализ клинических, инструментальных и лабораторных характеристик пациенток с периодической болью в коленном суставе длительностью не более 12 месяцев (Рисунок 19).

Для определения временной оценки длительности симптомов при ОА коленного сустава на ранней стадии была проведена сравнительная оценка пациенток с 0–I рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence и длительностью симптомов ≤6 месяцев (n = 43) и 6–12 месяцев (n = 63). Значимых различий по выраженности клинических симптомов, лабораторным показателям и структурным изменениям по данным инструментальных методов исследования выявлено не было ($p > 0,05$ для всех значений). Полученные данные свидетельствуют о том, что пациентки с длительностью симптомов до 6 месяцев и от 6 до 12 месяцев существенно не различались по всем анализируемым параметрам. Это позволило нам предположить

длительность симптомов ≤ 12 месяцев в качестве одного из критериев ранней стадии ОА коленного сустава.

При построении алгоритма было решено учитывать два варианта боли: боль при нагрузке (боль, возникающую во время физических упражнений, сидения на корточках, при подъемах и ношении тяжести) и боль при подъёме или спуске по лестнице. Оба признака были одними из наиболее частых клинических проявлений у пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии (выявлялись соответственно в 100% и 96,2% случаев). Частота выявления других признаков – ночная боль, боль в положении сидя или лежа, стоя, скованность в суставе составляла от 18 до 50%, что не позволило их включить в данный алгоритм.

В алгоритм выявления ранней стадии ОА были включены только пациентки с 0–I стадией по Kellgren–Lawrence. Пациентки со II стадией по Kellgren–Lawrence (без значимого сужения суставной щели) не рассматривались как группа ранней стадии, поскольку, по результатам нашего исследования, они уже соответствовали клинико-рентгенологическим критериям ОА ACR 1986 года. Поэтому при выявлении II стадии по Kellgren–Lawrence пациентку следует оценивать не в рамках алгоритма ранней стадии заболевания, а по существующим критериям установленного ОА.

Отдельным этапом алгоритма является исключение других причин боли в коленном суставе. Всегда необходимо уточнять, была ли травма коленного сустава в течение последних 6 месяцев, поскольку в этом случае боль может быть связана с посттравматическими изменениями. Также требуется исключить другие ревматические заболевания, которые могут сопровождаться болью в коленном суставе и имитировать клинические проявления ОА на ранней стадии. Обращает на себя внимание, что признаки выраженного синовита не выявлялись ни у одной включённой в исследование пациентки. Синовит, определяемый при физикальном осмотре, определялся только в 15,1% случаев.

Таким образом, при наличии периодической боли при физической нагрузке и/или подъеме и спуске по лестнице длительностью не более 12 месяцев в колен-

ном суставе, отсутствии или подозрении на рентгенологические изменения и исключении иных причин, ассоциированных с болью в коленном суставе, можно выявить раннюю стадию ОА (Рисунок 19).

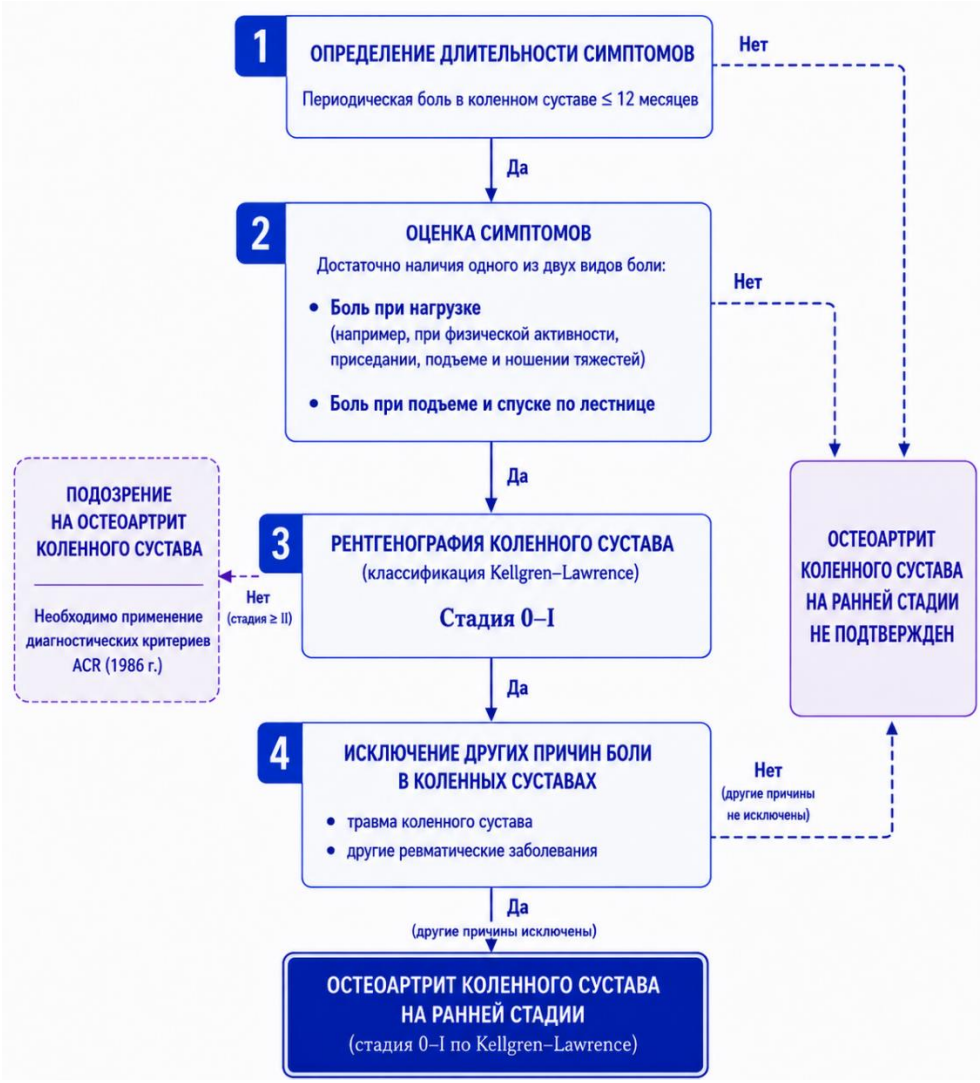


Рисунок 19 – Алгоритм выявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии

Предложенный алгоритм в целом согласуется с современным направлением разработки классификационных критериев симптоматического ОА коленного сустава на ранней стадии в рамках инициативы OARSI [107]. В соответствии с формирующейся концепцией ранняя стадия заболевания определяется прежде всего наличием симптомов при отсутствии сформированного рентгенологического ОА, соответствующего стадии KL ≥ 2. Рентгенография рассматривается как основной доступный метод оценки структурной стадии, тогда как МРТ может использоваться для уточнения отдельных структурных изменений, но не предполагается в качестве обязательного компонента

критериев. Таким образом, выделение в разработанном алгоритме пациентов с рентгенологической стадией KL 0–I и отсутствие необходимости рутинного выполнения МРТ соответствуют данному подходу [108].

Вместе с тем временные границы ранней стадии остаются окончательно не определёнными. В текущем исследовательском протоколе OARSI наличие симптомов в течение последних 3 месяцев используется как условие включения, однако максимальная продолжительность симптомов, позволяющая классифицировать ОА как ранний, пока не установлена. В связи с этим выбранная в настоящем исследовании длительность симптомов не более 12 месяцев может рассматриваться как практический критерий, ориентированный на изучение начального периода клинических проявлений заболевания, но не как универсальная временная граница ранней стадии ОА. Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о необходимости учитывать у пациенток с ОА коленного сустава на ранней стадии наличие синовита, определяемого при физикальном осмотре, и кардиометаболических нарушений, а также уровни СРБ и лептина, поскольку эти показатели были ассоциированы с более выраженными клиническими проявлениями заболевания и изменениями по данным инструментальных методов исследования.

Наличие клинического синовита было ассоциировано с кратковременной скованностью в коленном суставе (ОШ = 3,92; 95%-й ДИ 1,15–13,3; p = 0,017), большей выраженностью боли при подъёме/спуске по лестнице (ОШ = 1,03; 95%-й ДИ 1,00–1,05; p < 0,001), болью по WOMAC (ОШ = 1,00; 95%-й ДИ 1,00–1,01; p = 0,026), а также с более высокими уровнями лептина (ОШ = 1,05; 95%-й ДИ 1,00–1,10; p = 0,012) и COMP (ОШ = 1,17; 95%-й ДИ 1,01–1,37; p = 0,001).

Наличие АГ было ассоциировано с более старшим возрастом (ОШ = 1,18; 95%-й ДИ 1,09–1,29; p< 0,001), более высоким ИМТ (ОШ = 1,21; 95%-й ДИ 1,09–1,34; p < 0,001), ожирением (ОШ = 9,95; 95%-й ДИ 3,18–31,1; p< 0,001) и гипергликемией (ОШ = 18,5; 95%-й ДИ 1,9–181,9; p = 0,003). Среди клинических показателей АГ была связана с большей выраженностью боли при ходьбе по ровной поверхности (ОШ = 1,03; 95%-й ДИ 1,01–1,05; p = 0,025), боли при подъеме/спуске по лестнице (ОШ = 1,03; 95%-й ДИ 1,01–1,05; p = 0,001), боли при нагрузке

(ОШ = 1,03; 95%-й ДИ 1,00–1,05; p = 0,017) и боли по WOMAC (ОШ = 1,04; 95%-й ДИ 1,02–1,07; p < 0,001).

Дислипидемия была связана с более высокими шансами наличия боли при нагрузке ≥ 40 мм (ОШ = 2,65; 95%-й ДИ 1,08–6,48; p = 0,027).

Гиперлептинемия была ассоциирована с ИМТ (ОШ = 1,845; 95%-й ДИ 1,195–2,849; p < 0,001), большей интенсивностью боли при подъёме/спуске по лестнице (ОШ = 1,047; 95%-й ДИ 1,004–1,091; p = 0,024) и большим количеством компонентов МС (ОШ = 3,865; 95%-й ДИ 1,031–14,943; p = 0,022).

Повышение уровня СРБ ≥ 2 мг/л было связано с болью при нагрузке (ОШ = 1,021; 95%-й ДИ 1,002–1,041; p = 0,024), гипертрофией синовиальной оболочки по данным УЗИ (ОШ = 3,26; 95%-й ДИ 1,391–7,639; p = 0,006), уровнем лептина (ОШ = 1,042; 95%-й ДИ 1,003–1,082; p = 0,026), ожирением (ОШ = 4,479; 95%-й ДИ 1,911–10,494; p< 0,001) и МС (ОШ = 2,425; 95%-й ДИ 1,051–5,592; p = 0,035).

Таким образом, на основании результатов данного исследования был создан алгоритм выявления ОА коленного сустава на ранней стадии заболевания, в дальнейшем планируется его валидация. Также установлено, что у пациентов с ОА на ранней стадии заболевания часто выявляются сердечно-сосудистые заболевания, в частности, АГ и метаболические нарушения. На основании полученных данных можно констатировать, что управление этими потенциально модифицируемыми факторами создает предпосылки для ранней вторичной профилактики заболевания и улучшения его прогноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы проблема раннего остеоартрита коленного сустава привлекает все большее внимание. Это обусловлено высокой распространенностью заболевания, его значительным влиянием на функциональное состояние и качество жизни пациентов, в том числе трудоспособного возраста, а также ограниченными возможностями терапии на этапе выраженных структурных изменений. Раннее выявление заболевания рассматривается как потенциальная возможность для своевременного воздействия на модифицируемые факторы, связанные с выраженностью его клинических проявлений и дальнейшим течением. Вместе с тем единое определение ОА коленного сустава на ранней стадии отсутствует, а существующие подходы различаются по допустимой длительности симптомов, рентгенологической стадии и набору клинических и инструментальных признаков. Это определило необходимость комплексного изучения пациенток с недавно возникшей болью и минимальными изменениями при стандартной рентгенографии.

В одномоментное исследование включены 143 женщины 35–70 лет с периодической болью в коленном суставе продолжительностью не более 12 месяцев и 0–II рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence. Обследование включало оценку боли и функционального состояния, рентгенографию и УЗИ коленных суставов, МРТ наиболее болезненного сустава с оценкой по WORMS, а также определение показателей системного воспаления, метаболических нарушений, костно-хрящевого обмена и адипокинов. Пациентки были разделены на группы с 0–I (n = 106) и II (n = 37) стадиями. При сопоставимой длительности симптомов пациентки со II стадией имели более высокий ИМТ, чаще – ожирение, метаболический синдром и синовит, а также более выраженные боль, скованность, функциональные и структурные изменения. Поскольку наличие остеофитов при II стадии позволяло установить диагноз по критериям ACR 1986 г., дальнейший анализ ранней стадии проводился у 106 пациенток с 0–I стадией по Kellgren–Lawrence.

Ведущим клиническим проявлением ранней стадии ОА оказалась механически провоцируемая боль. Боль при физической нагрузке присутствовала у всех пациенток, её медиана составила 40 [18; 50] мм по ВАШ; в 95,3% случаев она была

слабой или умеренной и только у 4,7% – выраженной. Боль при подъёме и спуске по лестнице выявлялась у 96,2% обследованных, медиана – 30 [20; 50] мм, тогда как боль в положении стоя, сидя или лёжа, и ночная боль были минимальны. Следовательно, раннюю стадию заболевания характеризует прежде всего периодическая боль при действиях, сочетающих осевую нагрузку и сгибание коленного сустава. Полученные данные обосновывают применение короткого скрининга, включающего вопросы о боли при физической нагрузке и при подъёме или спуске по лестнице.

Боль при нагрузке интенсивностью ≥40 мм отмечалась у 54,7% пациенток. Среди клинических характеристик наиболее тесная связь с выраженной болью установлена для синовита при физикальном осмотре (ОШ = 6,8), кратковременной скованности (ОШ = 3,04) и худшим показателем ОСЗП. Из инструментальных признаков боль ассоциировалась с наличием субхондральных кист и краевых заострений по данным МРТ, а из лабораторных и метаболических показателей – с более высоким уровнем ММР-3, гиперлептинемией, дислипидемией и АГ. Наличие АГ ассоциировалось с увеличением шансов боли ≥ 40 мм в 2,8 раза, дислипидемии – в 2,65 раза, гиперлептинемии – в 4,27 раза. По результатам дискриминантного анализа разработана модель выделения пациенток с болью ≥ 40 мм, включившая кратковременную скованность, клинический синовит, ОСЗП ≥ 40 мм и АГ (Wilks' $\lambda = 0{,}603$; $p < 0{,}001$). Модель показала хорошую точность: AUC составила 0,859, чувствительность – 83%, специфичность – 73%. Полученные результаты отражают многофакторный характер боли при ОА на ранней стадии и показывают возможность выделения пациенток с более выраженной болью на основании доступных клинических признаков и сопутствующей патологии.

Синовит при физикальном осмотре выявлен у 16 из 106 пациенток (15,1%), тогда как указания на его эпизоды в анамнезе имелись у 35,9%. Во всех случаях клинически определяемый синовит подтверждался при УЗИ. У пациенток с синовитом чаще отмечалась кратковременная скованность (75% против 43,3%), а медиана боли при подъёме и спуске по лестнице была выше – 50 [45; 62,5] против 30 [20; 50] мм. Выявленная взаимосвязь со скованностью подтверждалась при оценке

отношения шансов: её наличие повышало шанс выявления клинического синовита в 3,92 раза. Кроме того, синовит был связан с более высокими уровнями лептина и COMP, причём наиболее сильная корреляция установлена с уровнем COMP ($r = 0,588$; $p = 0,003$). Таким образом, клинически определяемый синовит, несмотря на небольшую частоту, является значимым проявлением ОА на ранней стадии, связанным с большей выраженностью скованности и боли при нагрузке.

При УЗИ коленного сустава наиболее часто выявлялись выпот (82,7%), признаки краевых заострений (61,5%) и теносиновит медиальных отделов (49,5%), тогда как гипертрофия синовиальной оболочки наблюдалась значительно реже – у 16,3% пациенток. Несмотря на высокую распространённость, выпот не имел устойчивых связей с клиническими проявлениями. В то же время медиальный теносиновит ассоциировался со скованностью, ночной болью и большей выраженностью симптомов по WOMAC. Таким образом, УЗИ является доступным методом оценки локальных изменений при ОА на ранней стадии, однако выявляемые изменения имеют неодинаковую клиническую значимость и должны интерпретироваться с учётом клинической картины.

МРТ выполнена 100 пациенткам с 0–I стадией ОА по Kellgren–Lawrence. Выпот-синовит выявлен у 96% обследованных, изменения медиального и латерального менисков – у 96 и 92% соответственно, тогда как неизменённый хрящ сохранялся лишь у 2% пациенток. Поражение хряща более 2 баллов по WORMS определялось в 60% случаев, однако максимальные градации не встречались. Наиболее выраженные изменения локализовались в теле и заднем роге медиального мениска и выявлялись приблизительно в 2,6–2,9 раза чаще, чем в соответствующих отделах латерального мениска. Несмотря на высокую распространённость структурных изменений, ни их наличие, ни степень поражения хряща и менисков не были связаны с болью, скованностью или функциональными ограничениями. Изменения субхондральной кости встречались значительно реже: остеит выявлен у 12%, субхондральные кисты – у 13% пациенток. Установленные для них отдельные взаимосвязи с болью при нагрузке представляют интерес, однако небольшое число наблю-

дений не позволяет сделать однозначные выводы об их клиническом и прогностическом значении, которое требует уточнения в ходе проспективного наблюдения. Таким образом, высокая частота отдельных МРТ-находок не определяет их клинической значимости, и сама по себе не обосновывает рутинное выполнение МРТ при типичной картине ОА на ранней стадии.

Расширенная оценка биохимических показателей выявила повышение уровня ЛПНП > 3 ммоль/л у 65,3% обследованных, гиперурикемию – у 9%, снижение уровня 25(OH)D < 30 нг/мл – у 36,8%. Выявленные изменения были связаны преимущественно с ИМТ, ожирением, гипергликемией и другими компонентами МС, но не демонстрировали устойчивых ассоциаций с клиническими проявлениями заболевания. Таким образом, специфических изменений стандартных биохимических показателей, характерных для ОА коленного сустава на ранней стадии, выявлено не было; их определение имело значение прежде всего для оценки сопутствующих метаболических нарушений.

Отдельное направление работы включало оценку биомаркеров, потенциально отражающих низкоинтенсивное воспаление и ранние структурные изменения в суставе. В исследование были включены ИЛ-6, COMP, ММР-3, CTX-I и CTX-II. Уровень ИЛ-6 был связан с клиническим синовитом, болью при нагрузке, ИМТ и МС. Среди исследованных биомаркеров наиболее широкий спектр ассоциаций был выявлен для COMP: его уровень коррелировал с клиническим синовитом, болью при ходьбе по ровной поверхности, ОСЗП, ИМТ, МС, количеством его компонентов и повышением уровня ЛПНП. CTX-I был связан с возрастом, кратковременной скованностью, функциональными нарушениями по WOMAC, ОСЗП и показателями KOOS. Для ММР-3 и CTX-II клинические ассоциации были единичными. Вместе с тем биомаркеры определялись только у части пациенток – от 23 до 46 человек, а одномоментный дизайн исследования не позволял оценить их прогностическое значение. Полученные взаимосвязи требуют подтверждения в проспективных исследованиях с повторным определением биомаркеров и оценкой клини-

ческой и структурной динамики заболевания. В настоящее время полученные данные не дают оснований для их рутинного применения с целью выявления ОА коленного сустава на ранней стадии.

Отдельного рассмотрения заслуживают результаты анализа СРБ как доступного показателя низкоинтенсивного системного воспаления. Медиана его уровня составила 0,8 [0,4; 1,9] мг/л, при этом значения ≥ 2 мг/л выявлены у 23,3% пациенток. Уровень СРБ ≥ 2 мг/л был связан с более выраженной болью при нагрузке, гипертрофией синовиальной оболочки по данным УЗИ (ОШ = 3,26), более высоким уровнем лептина, ожирением (ОШ = 4,479) и МС (ОШ = 2,425). Небольшое повышение СРБ не является специфическим лабораторным признаком ОА, однако может отражать наличие метаболически обусловленного низкоинтенсивного воспаления. Ассоциации СРБ с ожирением, МС и лептином, с одной стороны, и с болью и УЗ-признаками синовита – с другой, позволяют предположить сопряжённость системного метаболически обусловленного и локального воспаления уже на ранней стадии заболевания.

Особое место среди изученных адипокинов занимал лептин. Его уровень был определён у 42 пациенток, медиана составила 18,7 [9,6; 31,05] нг/мл. Гиперлептинемия > 11,1 нг/мл выявлена у 71,4% обследованных, причём у половины пациенток с повышенным уровнем лептина ИМТ оставался нормальным. Уровень лептина был связан с ИМТ, ожирением, МС, количеством его компонентов, гипертриглицеридемией, СРБ, ИЛ-6, COMP и клиническим синовитом, а среди МРТ-признаков – с наличием субхондральных кист. Гиперлептинемия также ассоциировалась с большей интенсивностью боли при подъёме и спуске по лестнице. Эти результаты позволяют рассматривать лептин как показатель, отражающий взаимосвязь жировой ткани, метаболических нарушений и низкоинтенсивного воспаления.

При оценке сопутствующих состояний обращала на себя внимание высокая частота кардиометаболических нарушений: МС выявлен у 17,9%, АГ – у 21,7%, дислипидемия – у 70,3% пациенток. При наличии МС отмечались более выраженная боль при ходьбе по ровной поверхности и при нагрузке, а также более высокие уровни COMP, ИЛ-6 и лептина. У пациенток с АГ были более выражены боль при

ходьбе, подъёме и спуске по лестнице и физической нагрузке, а также боль и функциональные нарушения по WOMAC. Дислипидемия была связана с более высокой вероятностью боли при нагрузке ≥ 40 мм, однако устойчивых ассоциаций с большинством других клинических и инструментальных показателей не выявлено. Таким образом, кардиометаболические нарушения уже при небольшой длительности симптомов были связаны с более выраженными клиническими проявлениями ОА, что обосновывает необходимость их выявления и коррекции в рамках комплексного ведения пациенток.

На основании полученных результатов разработан алгоритм выявления ОА коленного сустава на ранней стадии. В качестве временного критерия предложена длительность периодической боли не более 12 месяцев, поскольку пациентки с продолжительностью симптомов до 6 и от 6 до 12 месяцев не различались по изученным параметрам. Первичный этап включает оценку боли при нагрузке и/или при подъёме и спуске по лестнице, далее выполняется рентгенография. При 0–I стадии по Kellgren–Lawrence и исключении недавней травмы и других ревматических заболеваний ранняя стадия ОА может быть подтверждена; при II и более высокой стадии следует применять критерии установленного ОА. Дополнительная оценка синовита, ИМТ, АГ, дислипидемии, МС и СРБ позволяет выделить факторы, связанные с более выраженными клиническими проявлениями.

Интерпретация результатов требует учитывать одномоментный дизайн, включение только женщин и различный объём выборок при определении биомаркеров. Разработанные модель и алгоритм нуждаются во внешней и проспективной валидации. Вместе с тем исследование показало, что ОА коленного сустава на ранней стадии является клинически значимым состоянием, при котором механически провоцируемая боль сочетается с локальным воспалением, отдельными изменениями субхондральной кости и кардиометаболическими нарушениями. Ведущее значение для раннего выявления имеют характер и длительность боли, физикальный осмотр и стандартная рентгенография, тогда как частые МРТ-находки не должны интерпретироваться изолированно от клиники. Выявление клинического синовита и потенциально модифицируемых метаболических факторов создаёт основу для

персонализированной оценки пациенток и своевременных профилактических и лечебных мероприятий на этапе минимальных рентгенологических изменений.

ВЫВОДЫ

1. На основании комплексного клинического, инструментального и лабораторного исследования выделены клинические признаки остеоартрита коленного сустава на ранней стадии: периодическая боль в течение 12 месяцев при физической нагрузке и/или подъёме и спуске по лестнице, выявляемая соответственно у 100% и 96,2% пациентов; и инструментальные – 0-I рентгенологические стадии по Kellgren-Lawrence, встречающихся в 2,3 и 97,7 % случаев, соответственно.

2. На основании дискриминантного анализа с высокой точностью (AUC = 0,859, 95%-й ДИ 0,799-0,920) определены наиболее значимые факторы, взаимосвязанные с интенсивностью боли при остеоартрите коленного сустава на ранней стадии: кратковременная скованность в коленном суставе, клинически определяемый синовит, худшая общая оценка состояния здоровья пациентом и наличие артериальной гипертензии.

3. На ранней стадии остеоартрита коленного сустава практически у всех пациентов при МРТ обследовании определялись синовит (96%), изменения хряща (98%) и менисков (96% медиального и 92% латерального), которые не ассоциировались с выраженностью клинических проявлений заболевания, что не позволяет рекомендовать использование МРТ в качестве диагностического метода выявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии.

4. Более выраженные клинические проявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии ассоциировались с метаболическим синдромом, его отдельными компонентами и гиперлептинемией: метаболический синдром был взаимосвязан с болью при нагрузке (ОШ = 1,033; p = 0,007); артериальная гипертензия – с болью при подъёме/спуске по лестнице (ОШ = 1,034; p = 0,001) и с болью при нагрузке (ОШ = 1,029; p = 0,017); дислипидемия – с болью при нагрузке >40 мм (ОШ = 2,651; p = 0,027); С-реактивный белок ≥2 мг/л – с болью при нагрузке

(ОШ = 1,021; p = 0,024); гиперлептинемия – с болью при подъёме/спуске по лестнице (ОШ = 1,047; p = 0,024).

5. На основании анализа полученных результатов проведенного исследования был разработан алгоритм для выявления остеоартрита коленного сустава на ранней стадии, включающий последовательную оценку длительности симптомов, клинических проявлений заболевания, рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence и исключение других причин боли в коленном суставе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для раннего выявления остеоартрита коленного сустава и своевременного начала лечения необходимо использование разработанного алгоритма, построенного по принципу последовательных шагов и бинарной логики принятия решений, включающей в себя боль при нагрузке, подъеме и спуске по лестнице и 0-I рентгенологические стадии заболевания.

2. У пациентов с остеоартритом коленного сустава на ранней стадии рекомендуется проведение диагностики метаболического синдрома и его компонентов (дислипидемия, артериальная гипертензия), а также определение уровня С-реактивного белка и лептина в сыворотке крови с целью своевременной их коррекции.

3. В рутинной клинической практике нецелесообразно выполнение МРТ для диагностики остеоартрита коленного сустава на ранней стадии у пациентов без травмы в анамнезе.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ИЛ-6 – интерлейкин-6

ИМТ – индекс массы тела

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МРТ – магнитно-резонансная томография

МС – метаболический синдром

ОБ – окружность бёдер

ОА – остеоартрит

ОСЗП – общая оценка состояния здоровья пациентом

ОТ – окружность талии

СД – сахарный диабет

СРБ – С-реактивный белок

ТГ – триглицериды

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФН – функциональная недостаточность

ACR – American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)

CHECK – Cohort Hip and Cohort Knee (когорта тазобедренного и коленного суставов)

COMP – cartilage oligomeric matrix protein (олигомерный матриксный белок хряща)

CTX-I – С-концевой телопептид коллагена I типа

CTX-II – С-концевой телопептид коллагена II типа

DN4 – Douleur Neuropathique en 4 Questions (опросник для выявления нейропатического компонента боли)

EKOA – Early Knee Osteoarthritis (остеоартрит коленного сустава на ранней стадии)

ESKOA – Early Symptomatic Knee Osteoarthritis (ранний симптоматический остеоартрит коленного сустава)

EsSKOA – Early-stage Symptomatic Knee Osteoarthritis (симптоматический остеоартрит коленного сустава на ранней структурной стадии)

ESSKA – European Society of Sports Traumatology, Knee Surgery and Arthroscopy (Европейское общество спортивной травматологии, хирургии коленного сустава и артроскопии)

EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology (Европейский альянс ревматологических ассоциаций)

ICRS – International Cartilage Repair Society (Международное общество восстановления хряща)

KIMRISS – Knee Inflammation MRI Scoring System (МРТ-система оценки воспалительных изменений коленного сустава)

KOOS – Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (шкала оценки исходов повреждений и остеоартрита коленного сустава)

MMP-3 – matrix metalloproteinase-3 (матриксная металлопротеиназа-3)

MOAKS – MRI Osteoarthritis Knee Score (МРТ-шкала оценки остеоартрита коленного сустава)

MOST – Multicenter Osteoarthritis Study (Многоцентровое исследование остеоартрита)

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey (Национальное обследование состояния здоровья и питания)

OAI – Osteoarthritis Initiative (Инициатива по изучению остеоартрита)

OARSI – Osteoarthritis Research Society International (Международное общество по изучению остеоартрита)

WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера)

WORMS – Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (шкала комплексной МРТ-оценки коленного сустава)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабанова, Р. М. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. / Р. М. Балабанова, Ш. Ф. Эрдес. – DOI 10.14412/1995-4484-2012-702 // Научно-практическая ревматология. – 2012. – Т. 50, № 3. – С. 10–12.
2. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) / Е. А. Галушко, Т. Ю. Большакова, И. Б. Виноградова [и др.]. – DOI 10.14412/1995-4484-2009-136 // Научно-практическая ревматология. – 2009. – Т. 47, № 1. – С. 11–17.
3. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 / GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. – DOI 10.1016/S2665-9913(23)00163-7 // The Lancet Rheumatology. – 2023. – Vol. 5, № 9. – P. e508–e522.
4. Global burden of early-onset osteoarthritis, 1990–2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 / Q. Weng, Q. Chen, T. Jiang [et al.]. – DOI 10.1136/ard-2023-225324 // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2024. – Vol. 83, № 7. – P. 915–925.
5. Global Trends in Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Future Projections / B. G. Stubnya, M. Schulz, S. Váncsa [et al.]. – DOI 10.3390/jcm14228214 // Journal of Clinical Medicine. – 2025. – Vol. 14, № 22. – Art. 8214.
6. Early-stage symptomatic osteoarthritis of the knee – time for action / A. Mahmoudian, L. S. Lohmander, A. Mobasheri [et al.]. – DOI 10.1038/s41584-021-00673-4 // Nature Reviews Rheumatology. – 2021. – Vol. 17, № 10. – P. 621–632.
7. Three steps to changing the narrative about knee osteoarthritis care: a call to action / J. P. Caneiro, P. B. O'Sullivan, E. M. Roos [et al.]. – DOI 10.1136/bjsports-2019-101328 // British Journal of Sports Medicine. – 2020. – Vol. 54, № 5. – P. 256–258.
8. Im, G.-I. The Concept of Early Osteoarthritis and Its Significance in Regenerative Medicine / G.-I. Im. – DOI 10.1007/s13770-022-00436-6 // Tissue Engineering and Regenerative Medicine. – 2022. – Vol. 19, №. 3. – P. 431–436.
9. Букина, И. Е. Характеристика структур коленного сустава на ранних стадиях гонартроза : специальность 14.00.39 «Ревматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Букина Ирина Евгеньевна ; Государственное учреждение «Институт ревматологии Российской академии медицинских наук». – Москва, 2004. – 110 с. – Текст : непосредственный.
10. Клементьева, В. И. Клинико-инструментальное исследование ремоделирования тканей коленного сустава на ранних стадиях остеоартрита : специальность 3.1.27

«Ревматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Клементьева Валерия Игоревна ; Оренбургский государственный медицинский университет. – Оренбург, 2022. – 218 с. – Текст : непосредственный.

11. A scoping review of how early-stage knee osteoarthritis has been defined / J. W. Liew, L. K. King, A. Mahmoudian [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2023.04.015 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2023. – Т. 31, № 9. – P. 1234–1241.

12. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee / F. P. Luyten, S. Bierma-Zeinstra, F. Dell'Accio [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006 // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2018. – Т. 47, № 4. – P. 457–463.

13. The challenge of the definition of early symptomatic knee osteoarthritis: a proposal of criteria and red flags from an international initiative promoted by the Italian Society for Rheumatology / A. Migliore, C. A. Scirè, L. Carmona [et al.]. – DOI 10.1007/s00296-017-3700-y // Rheumatology International. – 2017. – Т. 37, № 8. – P. 1227–1236.

14. Osteoarthritis Initiative. – Текст : электронный // National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases : официальный сайт. – Обновлено: июнь 2025 г. – URL: https://www.niams.nih.gov/grants-funding/funded-research/osteoarthritis-initiative (дата обращения: 22.06.2026).

15. The Multicenter Osteoarthritis Study (MOST). – Текст : электронный // Boston University Medical Campus : официальный сайт. – URL: https://www.bumc.bu.edu/most/ (дата обращения: 22.06.2026).

16. Cohort Profile: Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) study / J. Wesseling, M. Boers, M. A. Viergever [et al.]. – DOI 10.1093/ije/dyu177 // International Journal of Epidemiology. – 2016. – Т. 45, № 1. – P. 36–44.

17. The projected burden of primary total knee and hip replacement for osteoarthritis in Australia to the year 2030 / I. N. Ackerman, M. A. Bohensky, E. Zomer, M. Tacey [et al.] – DOI 10.1186/s12891-019-2411-9 // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2019. – Vol. 20, №. 1. – Art. 90.

18. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030 / S. Kurtz, K. Ong, E. Lau [et al.]. – DOI 10.2106/JBJS.F.00222 // The Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume. – 2007. – Vol. 89, №. 4. – P. 780–785.

19. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee / S. L. Kolasinski, T. Neogi, M. C. Hochberg [et al.]. – DOI 10.1002/art.41142 // Arthritis & Rheumatology. – 2020. – Vol. 72, №. 2. – P. 220–233.

20. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T. E. McAlindon, R. R. Bannuru, M. C. Sullivan [et. al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2014.01.003 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2014. – Vol. 22, №. 3. – P. 363–388.

21. Disease-modifying therapeutic strategies in osteoarthritis: current status and future directions / Y. Cho, S. Jeong, H. Kim [et al.]. – DOI 10.1038/s12276-021-00710-y // Experimental & Molecular Medicine. – 2021. – Т. 53, № 11. – P. 1689–1696.

22. Felson, D. T. Identifying and treating preclinical and early osteoarthritis / D. T. Felson, R. Hodgson. – DOI 10.1016/j.rdc.2014.07.012 // Rheumatic Diseases Clinics of North America. – 2014. – Т. 40, № 4. – P. 699–710.

23. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association / R. Altman, E. Asch, D. Bloch [et al.]. – DOI 10.1002/art.1780290816 // Arthritis & Rheumatism. – 1986. – Т. 29, № 8. – P. 1039–1049.

24. Altman, R. D. Criteria for the classification of osteoarthritis of the knee and hip / R. D. Altman. – DOI 10.3109/03009748709102175 // Scandinavian Journal of Rheumatology. Supplement. – 1987. – Vol. 65. – P. 31–39.

25. Kellgren, J. H. Radiological assessment of osteo-arthrosis / J. H. Kellgren, J. S. Lawrence/ – DOI 10.1136/ard.16.4.494 // Annals of the Rheumatic Diseases. – 1957. – Т. 16, № 4. – P. 494–502.

26. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee / F. P. Luyten, M. Denti, G. Filardo [et al.]. – DOI 10.1007/s00167-011-1743-2 // Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. – 2012. – Т. 20, № 3. – P. 401–406.

27. Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)--development of a self-administered outcome measure / E. M. Roos, H. P. Roos, L. S. Lohmander [et al.]. – DOI 10.2519/jospt.1998.28.2.88 // Journal of Orthopaedic & Sports Physical Therapy. – 1998. – Т. 28, № 2. – P. 88–96.

28. Региональная адаптация шкалы оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава KOOS / А. А. Бараненков, О. М. Голозубов, В. Г. Голубев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2007. – Т. 1, № 43. – P. 26–32.

29. Early knee osteoarthritis prevalence is highest among middle-aged adult females with obesity based on new set of diagnostic criteria from a large sample cohort study in the Japanese general population / E. Sasaki, S. Ota, D. Chiba [et al.]. – DOI 10.1007/s00167-019-05614-z // Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy. – 2020. – Т. 28, № 3. – P. 984–994.

30. Detection of synovitis in early knee osteoarthritis by MRI and serum biomarkers in Japanese general population / K. Ishibashi, E. Sasaki, S. Ota [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-69328-w // Scientific Reports. – 2020. – Vol. 10. – Art. 12310.

31. Effusion detected by ultrasonography and overweight may predict the risk of knee osteoarthritis in females with early knee osteoarthritis: a retrospective analysis of Iwaki cohort data / K. Ishibashi, E. Sasaki, D. Chiba [et al.]. – DOI 10.1186/s12891-022-05989-0 // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2022. – Т. 23, № 1. – Ст. 1021.

32. Towards classification criteria for early-stage knee osteoarthritis: A population-based study to enrich for progressors / A. Mahmoudian, L. S. Lohmander, H. Jafari [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2020.11.002 // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2021. – Т. 51, № 1. – P. 285–291.

33. The clinical and radiographic course of early knee and hip osteoarthritis over 10 years in CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) / D. Schiphof, J. Runhaar, J. H. Waarsing [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2019.06.010 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2019. – Т. 27, № 10. – P. 1491–1500.

34. Towards developing diagnostic criteria for early knee osteoarthritis: data from the CHECK study / J. Runhaar, M. Kloppenburg, M. Boers [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keaa643 // Rheumatology. – 2021. – Vol. 60, №. 5. – P. 2448–2455.

35. Diagnosis for early stage knee osteoarthritis: probability stratification, internal and external validation; data from the CHECK and OAI cohorts / Q. Wang, J. Runhaar, M. Kloppenburg [et al.]. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2022.152007 // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2022. – Vol. 55. – Art. 152007.

36. Comparison of definitions of early knee osteoarthritis for likelihood of progression at 2-year and 5-year follow-up: the Multicenter Osteoarthritis Study / J. W. Liew, L. K. King, A. Mahmoudian [et al.]. – DOI 10.1136/ard-2024-226113 // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2025. – Т. 84, № 1. – P. 115–123.

37. Classification Criteria for EsSKOA. – Текст : электронный // Osteoarthritis Research Society International : официальный сайт. – URL: https://oarsi.org/research/classification-criteria-esskoa (дата обращения: 26.08.2026).

38. OARSI initiative to develop classification criteria for early-stage symptomatic knee OA (EsSKOA): What conditions should be considered in the differential diagnosis of EsSKOA? / G. A. Hawker, L. K. King, J. W. Liew [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2025.05.005 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2025. – Vol. 33, № 9. – P. 1141–1146.

39. Classification Criteria for Symptomatic Knee OA at an Early Structural Stage (EsSKOA) : OARSI Initiative Status Report – October 2025 / Osteoarthritis Research Society International. – Version date: October 23, 2025. – 6 p. – URL: https://oarsi.org/ sites/oarsi/

files/images/2026/EsSKOA%20Status%20Report_October%2023%202025_FINAL.pdf (дата обращения: 26.08.2026). – Текст : электронный.

40. Multi-centre modified Delphi exercise to identify candidate items for classifying early-stage symptomatic knee osteoarthritis / L. K. King, J. W. Liew, A. Mahmoudian [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2024.10.016 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2025. – Т. 33, № 1. – P. 155–165.

41. Corrigendum to “Multi-centre modified Delphi exercise to identify candidate items for classifying early-stage symptomatic knee osteoarthritis” [Osteoarthritis and Cartilage (2025) 155–165, (S1063458424014481), (10.1016/j.joca.2024.10.016)] / L. K. King, J. W. Liew, A. Mahmoudian [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2025.01.002 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2025. – Т. 33, № 4. – P. 530–533.

42. Disease modification in osteoarthritis; pathways to drug approval / J. N. Katz, C. O. Bingham III, J. M. Bathon [et al.]. – DOI 10.1016/j.ocarto.2020.100059 // Osteoarthritis and Cartilage Open. – 2020. – Т. 2, № 2. – Art. 100059.

43. Bedson, J. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature / J. Bedson, P. R. Croft. – DOI 10.1186/1471-2474-9-116 // BMC Musculoskeletal Disorders. – 2008. – Vol. 9. – Art. 116.

44. «You don’t put it down to arthritis»: A qualitative study of the first symptoms recalled by individuals with knee osteoarthritis / L. K. King, A. Mahmoudian, E. J. Waugh [et al.]. – DOI 10.1016/j.ocarto.2023.100428 // Osteoarthritis and Cartilage Open. – 2023. – Т. 6, № 1. – Art. 100428.

45. Elucidating the initial symptoms and experiences of knee osteoarthritis: An international patient survey / L. K. King, A. Mahmoudian, J. W. Liew [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2025.05.008 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2025. – Т. 33, № 9. – P. 1147–1152.

46. Toward a clinical definition of early osteoarthritis: onset of patient-reported knee pain begins on stairs. Data from the osteoarthritis initiative / E. M. A. Hensor, L. K. King, A. Mahmoudian [et al.]. – DOI 10.1002/acr.22462. // Arthritis Care & Research. – 2015. – Т. 67, № 1. – P. 40–47.

47. Defining knee pain trajectories in early symptomatic knee osteoarthritis in primary care: 5-year results from a nationwide prospective cohort study (CHECK) / A. N. Bastick, J. Runhaar, J. J. Luijsterburg [et al.]. – DOI 10.3399/bjgp16X683233 // British Journal of General Practice. – 2016. – Т. 66, № 642. – P. e32–e39.

48. Whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) of the knee in osteoarthritis / C. G. Peterfy, A. Guermazi, S. Zaim [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2003.11.003 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2004. – Т. 12, № 3. – P. 177–190.

49. Evolution of semi-quantitative whole joint assessment of knee OA: MOAKS (MRI Osteoarthritis Knee Score) / D. J. Hunter, A. Guermazi, G. H. Lo [et al.]. – DOI 10.1016 /j.joca.2011.05.004 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2011. – Т. 19, № 8. – P. 990–1002.

50. Preliminary validation of the Knee Inflammation MRI Scoring System (KIMRISS) for grading bone marrow lesions in osteoarthritis of the knee: data from the Osteoarthritis Initiative / J. L. Jaremko, L. K. King, A. Mahmoudian [et al.]. – DOI 10.1136/rmdopen-2016-000395 // RMD Open. – 2017. – Т. 3, № 1. – Ст. e000395.

51. Comparative validation of the knee inflammation MRI scoring system and the MRI osteoarthritis knee score for semi-quantitative assessment of bone marrow lesions and synovitis-effusion in osteoarthritis: an international multi-reader exercise / W. P. Maksymowych, J. L. Jaremko, S. J. Pedersen, I. Eshed [et al.]. – DOI 10.1177/ 1759720X231171766. // Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. – 2023. – Vol. 15. – Art. 1759720X231171766.

52. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study) / A. Guermazi, J. Niu, D. Hayashi [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.e5339 // BMJ. – 2012. – Т. 345, № 7874. – Ст. e5339.

53. Structural abnormalities detected by knee magnetic resonance imaging are common in middle-aged subjects with and without risk factors for osteoarthritis / J. Kumm, A. Turkiewicz, F. Zhang [et al.]. – DOI 10.1080/17453674.2018.1495164 // Acta Orthopaedica. – 2018. – Т. 89, № 5. – P. 535–540.

54. A naturally aging knee, or development of early knee osteoarthritis? / K. Magnusson, J. Kumm, A. Turkiewicz [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2018.04.020 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2018. – Т. 26, № 11. – P. 1447–1452.

55. State of the Art: Imaging of Osteoarthritis-Revisited 2020 / F. W. Roemer, A. Guermazi, D. Hayashi [et al.]. – DOI 10.1148/radiol.2020192498 // Radiology. – 2020. – Т. 296, № 1. – P. 5–21.

56. Hayashi, D. Osteoarthritis year in review 2024: Imaging / D. Hayashi, F. W. Roemer, A. Guermazi. – DOI 10.1016/j.joca.2024.10.009 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2025. – Т. 33, № 1. – P. 88–93.

57. Predictive value of MRI features for development of radiographic osteoarthritis in a cohort of participants with pre-radiographic knee osteoarthritis – the CHECK study / K. van Oudenaarde, B. Jobke, A. C. M. Oostveen [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kew368 // Rheumatology. – 2017. – Vol. 56, № 1. – P. 113–120.

58. Magnetic resonance imaging-based biomarkers for knee osteoarthritis outcomes: A narrative review of prediction but not association studies / D. Herrera, A. Guermazi, F. W.

Roemer [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejrad.2024.111723 // European Journal of Radiology. – 2024. – T. 181. – Art. 111723.

59. Kraus, V. B. Clinical monitoring in osteoarthritis: Biomarkers / V. B. Kraus, M. A. Karsdal. – DOI 10.1016/j.joca.2021.04.019 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2022. – Vol. 30, № 9. – P. 1159–1173.

60. Blood and urine biomarkers for the diagnosis of early stages of knee osteoarthritis: A systematic review / M. Ostojic, J.P. Oliveira, D. Kordic [et al.]. – DOI 10.1002/jeo2.12105 // Journal of Experimental Orthopaedics. – 2024. – T. 11, № 3. – Art. e12105.

61. Soluble Biomarkers of Osteoporosis and Osteoarthritis, from Pathway Mapping to Clinical Trials: An Update / E. E. Nagy, C. Nagy-Finna, H. Popoviciu [et al.]. – DOI 10.2147/CIA.S244033 // Clinical Interventions in Aging. – 2020. – T. 15. – P. 501–518.

62. Serological CTX-II does not measure the same as urinary CTX-II / Y. Luo, Y. He, M. Karsdal [et al.]. – DOI 10.1016/j.ocarto.2020.100082 // Osteoarthritis and Cartilage Open. – 2020. – T. 2, № 3. – Art. 100082.

63. Associations between biomarkers of bone and cartilage turnover, gender, pain categories and radiographic severity in knee osteoarthritis / A. R. Bihlet, I. Byrjalsen, A. C. Bay-Jensen [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-019-1987-7 // Arthritis Research & Therapy. – 2019. – T. 21, № 1. – P. 203.

64. Systemic biochemical markers of joint metabolism and inflammation in relation to radiographic parameters and pain of the knee: Data from CHECK, a cohort of early-osteoarthritis subjects / W. E. van Spil, S. C. Nair, M. B. Kinds [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2014.09.003 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2015. – Vol. 23, № 1. – P. 48–56.

65. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis / V. Vilím, R. Olejárová, S. Macháček [et al.]. – DOI 10.1053/joca.2002.0812 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2002. – T. 10, № 9. – P. 707–713.

66. Cartilage oligomeric matrix protein, C-terminal cross-linking telopeptide of type II collagen, and matrix metalloproteinase-3 as biomarkers for knee and hip osteoarthritis (OA) diagnosis: a systematic review and meta-analysis / H. Q. Hao, J. F. Zhang, Q. Q. He [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2018.10.009 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2019. – T. 27, № 5. – P. 726–736.

67. Association between osteoarthritis-related serum biochemical markers over 10-13 years and knee symptoms in middle-aged adults / A. Singh, A. Venn, L. Blizzard [et al.]. – DOI 10.1093/mr/roae113 // Modern Rheumatology. – 2025. – T. 35, № 3. – P. 585–593.

68. Courties, A. The Phenotypic Approach to Osteoarthritis: A Look at Metabolic Syndrome-Associated Osteoarthritis / A. Courties, F. Berenbaum, J. Sellam. – DOI 10.1016/j.jbspin.2018.12.005// Joint Bone Spine. – 2019. – Vol. 86, № 6. – P. 725–730.

69. Association of leptin levels with radiographic knee osteoarthritis among a cohort of mid-life women / C. A. Karvonen-Gutierrez, S. D. Harlow, P. Mancuso [et al.]. – DOI 10.1002/acr.21922 // Arthritis Care & Research. – 2013. – Т. 65, № 6. – P. 936–944.

70. Association of adipokines with severity of knee osteoarthritis assessed clinically and on magnetic resonance imaging / T. K. Y. Chong, J. R. Tan, C. A. Ma [et al.].– DOI 10.1016/j.ocarto.2023.100405. // Osteoarthritis and Cartilage Open. – 2023. – Vol. 5, № 4. – Art. 100405.

71. The relationship between longitudinal serum leptin measures and measures of magnetic resonance imaging-assessed knee joint damage in a population of mid-life women / C. A. Karvonen-Gutierrez, S. D. Harlow, J. Jacobson [et al.] – DOI 10.1136/annrheumdis-2012-202685. // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2014. – Vol. 73, № 5. – P. 883–889.

72. Cross-sectional and predictive associations between plasma adipokines and radiographic signs of early-stage knee osteoarthritis: Data from CHECK / W. E. Van Spil, P. M. J. Welsing, M. Kloppenburg [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2012.06.004 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2012. – Т. 20, № 11. – P. 1278–1285.

73. Serum levels of resistin and interleukin-17 are associated with increased cartilage defects and bone marrow lesions in patients with knee osteoarthritis / K. Wang, J. Xu, J. Cai [et al.]. – DOI 10.1080/14397595.2016.1205777 // Modern Rheumatology. – 2017. – Т. 27, № 2. – P. 339–344..

74. Higher Serum Levels of Resistin Are Associated With Knee Synovitis and Structural Abnormalities in Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis / W. Han, D. Aitken, S. Zheng [et al.]. – DOI 10.1016/j.jamda.2019.03.016 // Journal of the American Medical Directors Association. – 2019. – Т. 20, № 10. – P. 1242–1246.

75. Visfatin Connection: Present and Future in Osteoarthritis and Osteoporosis / E. Franco-Trepat, M. Guillán-Fresco, A. Alonso-Pérez [et al.]. – DOI 10.3390/jcm8081178 // Journal of Clinical Medicine. – 2019. – Т. 8, № 8. – Art. 1178.

76. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / D. K. Arnett, R. S. Blumenthal, M. A. Albert [et al.] – DOI 10.1161/CIR.0000000000000678 // Circulation. – 2019. – Т. 140, № 11. – P. e596–e646.

77. Концепция междисциплинарного согласительного документа по кардиореногепатометаболическому синдрому / Е. В. Шляхто, С. В. Недогода, А. Ю. Бабенко [и др.]. – DOI 10.15829/1560-4071-2025-6533. // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30, № 1S. – С. 6533.

78. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis / X. Jin, J. R. Beguerie, W. Zhang, L. Blizzard [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2013-204494 // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2015. – Vol. 74, № 4. – P. 703–710.

79. Impact of self-reported comorbidity on physical and mental health status in early symptomatic osteoarthritis: the CHECK (Cohort Hip and Cohort Knee) study / J. Wesseling, P. M. J. Welsing, J. W. J. Bijlsma [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kes287 // Rheumatology. – 2013. – Т. 52, № 1. – P. 180–188.

80. Association of metabolic risk factors with cartilage degradation assessed by T2 relaxation time at the knee: data from the osteoarthritis initiative / P. M. Jungmann, F. W. Roemer, F. Baum [et al.]. – DOI 10.1002/acr.22065 // Arthritis Care & Research. – 2013. – Т. 65, № 12. – P. 1942–1950.

81. The Association of Diabetes with Knee Pain Severity and Distribution in People with Knee Osteoarthritis using Data from the Osteoarthritis Initiative / A. M. Alenazi, K. O. Alshehri, J. M. Alshehri [et al.]. – DOI 10.1038/s41598-020-60923-z. // Scientific Reports. – 2020. – Т. 10, № 1. – Art. 3985.

82. Risk of Knee Osteoarthritis With Obesity, Sarcopenic Obesity, and Sarcopenia / D. Misra, R. R. Fielding, D. T. Felson [et al.]. – DOI 10.1002/art.40694 // Arthritis & Rheumatology. – 2019. – Т. 71, № 2. – P. 232–237.

83. Free Online KOOS Score Calculator // OrthoToolKit. – URL: https://orthotoolkit.com/koos/ (дата обращения: 18.08.2026). – Текст : электронный.

84. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр) / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, О. А. Кисляк [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 6, прил. 2. – С. 1–29.

85. Osteoarthritis of the knee: Association between clinical features and MR imaging findings / P. R. Kornaat, J. L. Bloem, R. Y. Ceulemans [et al.]. – DOI 10.1148/radiol.2393050253 // Radiology. – 2006. – Т. 239, № 3. – P. 811–817.

86. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study / D.T. Felson, J. Niu, T. Neogi [et al.] – DOI 10.1016/j.joca.2015.09.013 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2016. – Т. 24, № 3. – P. 458–464.

87. The bulge sign - a simple physical examination for identifying progressive knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative / Y. Wang, A. E. Wluka, A. J. Teichtahl [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/kez477 // Rheumatology. – 2020. – Т. 59, № 6. – P. 1288–1295.

88. Serum cartilage oligomeric matrix protein reflects the presence of clinically diagnosed synovitis in patients with knee osteoarthritis / V. Vilím, M. Vytášek, R. Olejárová [et al.]. – DOI 10.1053/joca.2001.0421 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2001. – Т. 9, № 7. – P. 612–618.

89. Knee pain as a predictor of structural progression over 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative, a prospective cohort study / Y. Wang, A. J. Teichtahl, F. Abram, S. M. Hussain [et al.]. – DOI 10.1186/s13075-018-1751-4 // Arthritis Research & Therapy. – 2018. – Vol. 20. – Art. 250.

90. Neogi, T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis / T. Neogi.– DOI 10.1016/j.joca.2013.03.018 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2013. – Vol. 21, № 9. – P. 1145–1153.

91. Shi, X. Association of Hypertension with Knee Pain Severity Among People with Knee Osteoarthritis / X. Shi, E. A. Schlenk. – DOI 10.1016/j.pmn.2021.08.002 // Pain Management Nursing. – 2022. – T. 23, № 2. – P. 135–141.

92. Liu, Y. Blood pressure is associated with knee pain severity in middle-aged and elderly individuals with or at risks for osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative Y. Liu, G. Du. – DOI 10.1186/s12891-024-07657-x// BMC Musculoskeletal Disorders. – 2024. – T. 25, № 1. – Art. 536.

93. Calders, P. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis / P. Calders, A. Van Ginckel. – DOI 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016 // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2018. – T. 47, № 6. – P. 805–813.

94. Metabolic syndrome and knee osteoarthritis: associations with disease stage and pain / J. Kronick, T. B. Birmingham, S. Son [et al.]. – DOI 10.1093/rap/rkag048 // Rheumatology Advances in Practice. – 2026. – T. 10, № 2. – Art. rkag048.

95. Hypertension meets osteoarthritis – revisiting the vascular aetiology hypothesis / K. Ching, X. Houard, F. Berenbaum [et al.]. – DOI 10.1038/s41584-021-00650-x // Nature Reviews Rheumatology. – 2021. – T. 17, № 9. – P. 533–549.

96. Subchondral bone circulation in osteoarthritis of the human knee / R. K. Aaron, D. M. Racadio, A. N. D. Smith [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2018.04.003 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2018. – T. 26, № 7. – P. 940–944.

97. Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study / J. Niu, M. Clancy, P. Aliabadi [et al.]. – DOI 10.1002/art.40087 // Arthritis & Rheumatology. – 2017. – T. 69, № 6. – P. 1194–1203.

98. Total cholesterol and triglycerides are associated with the development of new bone marrow lesions in asymptomatic middle-aged women - a prospective cohort study / M. L. Davies-Tuck, F. Hanna, S. R. Davis [et al.]. – DOI 10.1186/ar2873 // Arthritis Research & Therapy. – 2009. – T. 11, № 6. – Art. R181.

99. Serum leptin concentration positively correlates with body weight and total fat mass in postmenopausal Japanese women with osteoarthritis of the knee / J. Iwamoto, T. Takeda, Y. Sato [et al.]. – DOI 10.1155/2011/580632 // Arthritis. – 2011. – T. 2011. – P. 1–6.

100. Leptin and interleukin-1β levels associated with osteoarthritis in Vietnamese patients: a cross-sectional analysis / N. T. T. Mai, N. T. Hang, D. H. Hanh [et al.] – DOI 10.1590/1414-431X2023e12746 // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2023. – T. 56. – Art. e12746.

101. Association of serum levels of inflammatory markers and adipokines with joint symptoms and structures in participants with knee osteoarthritis / J. Zhu, G. Ruan, H. Cen [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keab479 // Rheumatology. – 2022. – T. 61, № 3. – P. 1044–1052.

102. Obesity aggravates the role of C-reactive protein on knee pain: A cross-sectional analysis with NHANES data / L. Luo, M. Li, W. Huang [et al.]. – DOI 10.1002/iid3.1371 // Immunity, Inflammation and Disease. – 2024. – T. 12, № 9. – Art. e1371.

103. Reframing early-stage symptomatic knee osteoarthritis (EsSKOA): A strategic lens for trial design / A. Mahmoudian, L. K. King, J. W. Liew, Q. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.joca.2025.12.016 // Osteoarthritis and Cartilage. – 2026. – Vol. 34, № 5. – P. 647–651.

104. Development of Classification Criteria for Symptomatic Knee Osteoarthritis at an Early Structural Stage (EsSKOA): OARSI Initiative Report / Osteoarthritis Research Society International. – 2026. – URL: https://oarsi.org/sites/oarsi/files/images/2026/OARSI%20Initiative%20Report%20%20for%20BOD%20-%207Apr2026-merged.pdf (дата обращения: 25.08.2026). – Текст : электронный.

105. Early Osteoarthritis Questionnaire (EOAQ): a tool to assess knee osteoarthritis at initial stage / A. Migliore, L. Alekseeva, S. R. Avasthi [et al.]. – DOI 10.1177/1759720X221131604// Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2023. – № 15. – Artcle ID:1759720X221131604.

106. Zhong, J. Metabolic syndrome-osteoarthritis axis: Beyond mechanical loading toward a cardiometabolic OA phenotype / J. Zhong, G. Yang. – DOI 10.1016/j.biopha.2026.119583 // Biomed. Pharmacother. – 2026. – № 200. – P. 19583.

107. Roles of metabolic dysregulation in osteoarthritis / D. Cheng, R. Li, C. Liu [et al.]. – DOI doi:10.3389/fcell.2026.1840208 // Front Cell Dev. Biol. – 2026. – № 14. – P. 1840208.

108. Systemic implications of osteoarthritis: from local degeneration to systemic metabolic Dysregulation / J. Luo, L. Li, Q. Deng [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-026-08277-w // J. Transl. Med. – 2026. – № 1 (24). – P. 808.