

УДК 616.72-002-07-085

О. М. БІЛОВОЛ, І. І. КНЯЗЬКОВА

/Харківський національний медичний університет, Харків, Україна/

## Остеоартрит

### Резюме

Надзвичайний інтерес до проблеми остеоартриту (остеоартрозу, ОА) обумовлений значним поширенням цієї форми патології суглобів. Дослідження останніх років дозволили переглянути наші уявлення про патогенез цього процесу з підтвердженням провідної ролі запалення у розвитку функціональних і структурних ушкоджень при вказаній патології. В оглядовій статті розглянуті особливості патогенезу ОА. Відзначено, що ОА є комплексним захворюванням, що вражає не тільки хрящову тканину, а й внутрішньосуглобові та періартикулярні тканини. Представлена клінічна класифікація ОА, класифікаційні критерії ОА суглобів кистей, колінних та тазостегнових суглобів. Розглянуті фенотипи болю при ОА, методи оцінки болю. Відмічено, що діагноз ОА колінних суглобів та суглобів кистей у практиці лікаря ґрунтується переважно на даних клінічної картини; винятком є ОА тазостегнових суглобів. Представлений Консенсус для вироблення критеріїв для лікарів первинної ланки для діагностики ОА з використанням методології червоних прапорів, що дозволяє при огляді виділити саме тих пацієнтів, яких слід відразу направити до вузьких фахівців.

**Ключові слова:** остеоартрит, патогенез, методи діагностики, класифікаційні критерії, алгоритм діагностики на амбулаторному етапі

Надзвичайний інтерес до проблеми остеоартриту (остеоартрозу, ОА) зумовлений значним поширенням цієї форми патології суглобів. Так, у США від ОА страждає приблизно 58 млн дорослих і, за прогнозами, до 2040 року число випадків захворювання збільшиться до 78,4 млн у результаті збільшення очікуваної тривалості життя і впливу факторів ризику, таких як ожиріння та гіподинамія [1]. ОА часто асоціюється з серцево-судинними захворюваннями, метаболічним синдромом, цукровим діабетом 2-го типу та подагрою [2]. Збільшення ризику ОА може бути обумовлено рядом факторів, серед яких літній вік, жіноча стать, ожиріння, травми суглобів, морфологія кісток та сімейний анамнез [3]. У прогресуванні ОА важливе значення має спадкова схильність, зокрема мутації в генах II, IV, V та VI, що кодують колаген [4]. ОА займає перше місце серед захворювань опорно-рухового апарату в осіб похилого віку і є основною причиною інвалідності. В амбулаторній практиці лікарі, незалежно від спеціальності, часто консультують хворих на ОА (в середньому кожного четвертого на прийомі) [5].

Серед можливих причин слід зазначити наступні:

- збільшення коморбідності з розвитком системного запалення (метаболічний синдром тощо);
- зміна постави та ходи з порушенням адекватного навантаження на суглоби;
- гіподинамія;
- порушення мікроциркуляції в періартикулярній ділянці;
- порушення протеогліканів, асоційовані з віком.

Остеоартрит – захворювання суглобів, яке характеризується клітинним стресом та деградацією екстрацелюлярного матриксу, що розвивається при макро- та мікропошкодженнях, які активують аномальну адаптивну відновну відповідь, включаючи прозапальні імунні механізми (OARSI, 2015). Спочатку зміни розвиваються на молекулярному рівні (аномальний метаболізм у тканинах суглоба), а згодом призводять до анатомічних та фізіологічних порушень (деградація хряща, ремоделювання кістки, утворення остеофітів,

індукція субклінічного запалення та втрата нормальної функції суглоба) та формування клінічних проявів.

### Патогенез

Патогенез ОА є багатофакторним та залишається остаточно не вивченим. Раніше вважали, що основне місце належить механічному навантаженню і деструктивним процесам, що згодом розвиваються в хрящовій тканині за рахунок перевантаження, призводять до розвитку запалення в синовіальній оболонці і будь-яких запальних проявів. Дослідження останніх років дозволили переглянути наші уявлення про патогенез цього процесу з підтвердженням провідної ролі запалення у розвитку функціональних і структурних ушкоджень при вказаній патології.

Продемонстровано, що до патогенезу захворювання залучені різні клітини, зокрема остеоцити, хондроцити, остеобласти субхондральної кістки, мононуклеарні клітини, присутні в синовіальній оболонці, та клітини синовіальної оболонки [6]. Доведено важливий внесок таких факторів, як механічне навантаження, прозапальні медіатори, клітинне старіння та генетичні модифікації [7], патологічна дія яких спрямована на суглобовий хрящ.

Суглобовий хрящ є багатокомпонентною системою, яка функціонує за рахунок складних фізіологічних, клітинних і молекулярних регуляторних механізмів, забезпечує роботу суглоба. Функціональні особливості хряща залежать від його структурних особливостей. Одна з них полягає в тому, що хрящова тканина позбавлена судин та нервових елементів, вона складається з води (60–85 %), багатого хрящового матриксу та відносно невеликого об'єму клітин – хондроцитів. Основні компоненти хрящового матриксу: колаген II (90–95 %), IX, XI типів та протеоглікани (в основному агрекан), а також білки поверхневої зони суглобового хряща (лубрицин) [8]. Інші компоненти хрящового матриксу включають олігомерний білок, лінійний хрящовий білок, гіалуронову кислоту. Підтримка гомеостазу хрящового матриксу

су регулюється хондроцитами за рахунок ферментативної деградації та секреції компонентів матриксу. Клітини становлять 5–10 % суглобового хряща за обсягом, але їх густина зменшується з віком. Ці клітини мають низькі проліферативні та метаболічні властивості.

Механічний тиск (механічне навантаження) може запустити сигнальний шлях, який, зрештою, може призвести до дегенеративних уражень суглобових хрящів. Передача сигналів відбувається двома основними шляхами: 1) шлях, пов'язаний із вивільненням факторів росту з хрящового матриксу, який стимулює відновлення тканин; 2) шлях, що контролює запальну передачу сигналів [9].

Ключова роль у процесі деградації хряща належить прозапальним цитокінам, які синтезуються і впливають на більшість клітин-мішеней, що знаходяться у суглобі, вже на найбільш ранній стадії запалення. Активація транскрипційного ядерного фактора (NF- $\kappa$ B) та ініціація каскадів мітоген-активованих протеїнкіназ (МАРК) супроводжується експресією сотень генів, відповідальних за продукцію інших прозапальних цитокінів, хемокінів, молекул адгезії, інших медіаторів запалення та ферментів [9]. Прозапальні цитокіни, такі як інтерлейкін (ІЛ)-1 $\beta$ , можуть стимулювати деякі матриксні металопротеїнази (ММП) *in vitro* та інгібувати продукцію протеогліканів. Інші прозапальні цитокіни: фактор некрозу пухлин- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіни (ІЛ)-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-15, ІЛ-17 та ІЛ-18, беруть участь у патогенезі ОА, ймовірно, за рахунок підвищення продукції ферментів, пов'язаних з ММП, та зниження утворення колагену II типу [10].

Крім того, транскрипційний ядерний фактор NF- $\kappa$ B та мітоген-активовані протеїнкінази (МАРК) контролюють регуляцію фактора росту нервів, основного медіатора болю у людини [11].

У відповідь на підвищення рівня прозапальних маркерів виникає опосередкована ферментами дегенерація хряща, а у синовіальній рідині знижується вміст гіалуронової кислоти та лубрицину. Основними протизапальними цитокінами при ОА, які можуть пригнічувати дію ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$ , є ІЛ-4, інсуліноподібний фактор росту, ІЛ-10 та трансформуючий фактор росту  $\beta$  [12].

Отже, при ОА відзначають:

- збільшення металопротеїназ (ММП): матриксної металопротеїнази 1 (ММП 1), ММП 3 (стромелізину), ММП 8 (нейтрофілколагенази), ММП 9 (желатинази), ММП 13 (колагенази), FDAMTS 5 (дезінтегрин та тромбоспондин), NO (оксид азоту);
- зменшення: трансформуючого фактора росту  $\beta$ , рецепторів до трансформуючого фактора росту, протеогліканів, колагену, інгібітора активатора плазміногену, тканинного інгібітора металопротеїназ.

Ще один важливий момент – це те, що при ОА перебігає два паралельні процеси – не тільки ураження хряща, і, можливо, кісткової тканини, а й одночасно кісткоутворення. Остеофітоз, який характерний для цього захворювання, являє собою нову товсту тканину, яка формується на тлі запального процесу.

Іншим фактором, що впливає на виникнення ОА, є вікові зміни в тканинах самого суглоба та функціонально пов'язаних з ним структурах опорно-рухового апарату, які його оточують. Старіння хондроцитів призводить до зміни активності та експресії регуляторних білків, що контролюють зростання та проліферацію [13]. Хондроцити хряща, що старіє, починають проявляти більш виражену катаболічну і менш виражену анаболічну активність. Зазначено, що продукування хондроцитами цитокінів та ММП також змінюється: стимуляція культури

клітин, взятих у людей похилого віку, катаболічним цитокіном ІЛ-1 $\beta$ , призвела до секреції великої кількості ММП-13, головного медіатора розщеплення колагену II типу [14].

Клітини, що старіють, набувають асоційованого зі старінням секреторного фенотипу SASP (senescence-associated secretory phenotype) і, найімовірніше, є наслідком зовнішнього стрес-індукованого старіння, обумовленого окислювальним стресом, а не ендогенного реплікативного старіння [15]. Оксидативний стрес та ушкодження, пов'язані з віком, можуть відігравати центральну роль у старінні хряща шляхом модуляції клітинних сигнальних шляхів, що регулюють анаболічну та катаболічну активність [16].

Крім зміни якості та функціональних властивостей суглобового хряща, старіння супроводжується порушенням структури та функції інших компонентів суглоба, насамперед кісткової тканини та зв'язок. У ході старіння утруднюється ремоделювання кісткової тканини; процеси резорбції поступово починають переважати над процесами утворення кістки. Також спостерігається зниження м'язової маси (саркопенія), зменшення пропріоцептивної чутливості та рівноваги, нестабільність сухожилково-зв'язкового апарату. У людей похилого віку змінюється м'язова архітектоніка, зв'язки стають більш ригідними і менш стійкими до навантаження [17]. Таким чином, ОА можна розглядати як комплексне захворювання, що вражає не тільки хрящову тканину, а й внутрішньосуглобові та періартикулярні тканини. При ОА може спостерігатися (на прикладі гонартрозу) [18]:

- 1) дегенерація меніска із втратою біомеханічних властивостей;
- 2) гіпертрофія синовіальної оболонки, що призводить до збільшення концентрації запальних цитокінів та катаболічних ферментів (металопротеаз);
- 3) пошкодження субхондральної кістки, що характеризується наявністю ділянок фіброзу та остеонекрозу, утворенням остеофітів;
- 4) запалення та фіброз інфрарпателлярного жирового тіла із втратою механічної амортизації;
- 5) ремоделювання навколосуглобових зв'язок та сухожиль (підвищення жорсткості та зниження механоміцності).

## Клінічна класифікація остеоартрозу (МКХ-10)

### Первинний (ідіопатичний):

а) локалізований: суглоби кистей, суглоби стоп, колінні суглоби, кульшові, хребет тощо.

б) генералізований: ураження 3-х і більше різних суглобових груп.

### Вторинний ОА:

а) посттравматичний;

б) запальні захворювання суглобів (ревматоїдний артрит, псоріатичний артрит, спондилоартрит, реактивний артрит тощо);

в) вроджені та набуті або ендемічні захворювання (хвороба Пертеса, синдром гіпермобільності);

г) метаболічні хвороби: охроноз, гемахроматоз, хвороба Вільсона – Коновалова, хвороба Гоше;

д) ендокринопатії (цукровий діабет, акромегалія, гіперпаратиреоз, гіпотиреоз);

е) хвороба відкладання кальцію (фосфат кальцію, гідроксиапатит кальцію);

ж) невротатії (хвороба Шарко).

При зверненні пацієнта до лікаря амбулаторної практики найважливішою є правильна діагностика, оскільки не всякий біль у суглобах є ОА. І від правильності встановлення діагнозу залежить подальша доля цього пацієнта. Виділяють такі критерії (табл. 1).

Слід зазначити, що завдяки цим критеріям можна встановити діагноз ОА колінних суглобів (або гонартрозу).

Показаннями до проведення рентгенографічного дослідження колінних суглобів при первинному зверненні пацієнта є:

- молодий вік;
- травма в анамнезі до появи болю в суглобі (для виключення перелому);
- значний випіт із вираженою дефігурацією суглоба, особливо при ураженні одного суглоба;
- виражене зменшення обсягу рухів у суглобі;
- інтенсивний біль у суглобі, навіть у випадку, якщо діагноз ОА раніше був встановлений;
- запланована консультація ортопеда;
- неефективність адекватної консервативної терапії.

При цьому літнім пацієнтам з типовим болем у колінному суглобі, характерним для ОА, в амбулаторних умовах при призначенні лікування цієї патології рентгенологічне підтвердження діагнозу не потрібне.

**ОА суглобів кистей.** Потрібно враховувати лише клінічні ознаки та звернути увагу на суглоби, які ми оцінюємо (табл. 2).

ОА тазостегнових (кульшових) суглобів можна діагностувати за клінічними критеріями (табл. 3).

Оглядова рентгенографія таза із захопленням обох тазостегнових суглобів та проксимальних відділів стегнових кісток використовується з метою уточнення діагнозу або перед запланованим хірургічним втручанням на цьому суглобі.

Незважаючи на, здавалося б, просту діагностику ОА, досягнення прогнозованих результатів у лікуванні цієї патології є непростим.

Провідною та найголовнішою ознакою при ОА є біль. Слід підкреслити, що гетерогенний, він посилює перебіг коморбідних станів (табл. 4).

Інтенсивний біль є фактором швидшого прогресування ОА. При цьому чіткого паралелізму між клінічними проявами ОА та структурними змінами, що визначаються на рентгенограмах, як правило, ми не знаходимо. Однак хронічний біль викликає розлад сну, депресивні стани тощо.

У недавньому великомасштабному дослідженні [22] було показано, що в пацієнтів, у яких спостерігаються розлади сну і депресивні стани, чітко відсутній паралелізм між клінікою та рентгенологічними даними, а у тих пацієнтів, у яких таких скарг немає, спостерігається чітка кореляція больового синдрому та структурних змін.

Це ставить питання про інше лікування при ОА з урахуванням виявленої гетерогенності болю.

При синовіті, крім болю в суглобі, відзначаються ранкова скутість (менше 30 хв) та припухлість суглоба. У міру прогресування захворювання рецидиви синовіту частішають. Поступово розвиваються деформація та тугорухомість суглобів. На зниження об'єму рухів впливають сухожилково-м'язові контрактури та порушення конгруентності суглобових поверхонь [10].

Найважливішою під час лікування є оцінка ефективності схем терапії. З цієї метою на амбулаторному прийомі застосовується

**Таблиця 1.** Класифікаційні критерії ОА колінних суглобів (ACR) [19]

Клінічні та лабораторні критерії	Клінічні та рентгенологічні критерії	Клінічні критерії
Біль + $\leq 5$ критеріїв із 9: • Вік >50 років • Скутість <30 хв • Крепітація • Біль при пальпації • Кісткові розростання • Відсутність гіпертермії • ШОЕ <40 мм/год • РФ <1:40 • Синовіальна рідина, характерна для ОА	Біль + $\leq 1$ критерій із 3: • Вік >50 років • Скутість <30 хв • Крепітація • Остеофіти	Біль + $\geq 3$ критерії з 6: • Вік >50 років • Скутість <30 хв • Крепітація • Біль при пальпації • Кісткові розростання • Відсутність гіпертермії
Чутливість – 92 % Специфічність – 75 %	Чутливість – 91 % Специфічність – 86 %	Чутливість – 95 % Специфічність – 69 %

Примітка. РФ – ревматоїдний фактор, ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

**Таблиця 2.** Класифікаційні критерії ОА суглобів кистей ACR [20]

Клінічні критерії	
1. Біль чи скутість. 2. Кісткові розростання $\geq 2$ суглоби з 10 оцінюваних*. 3. <3 припухлих ПЯФ. 4а. Кісткові розростання, що включають $\geq 2$ ДМФ. 4б. Деформація $\geq 1$ суглоба з 10 оцінюваних*	1, 2, 3 й 4а або 1, 2, 3 й 4б Чутливість – 92 % Специфічність – 98 %

Примітка. \* – II та III дистальні міжфалангові суглоби; II та III проксимальні міжфалангові суглоби; I зап'ясково-п'ясткові суглоби обох кистей. Скорочення: ПЯФ – п'ястково-фалангові суглоби.

**Таблиця 3.** Класифікаційні критерії ОА тазостегнових суглобів ACR [21]

Комбінація клінічних та рентгенологічних критеріїв	
1. Біль у кульшовому суглобі 2. Остеофіти в ділянці стегнової головки та/або у вертлюговій западині 3. ШОЕ $\leq 20$ мм/год (за Вестергреном) 4. Звуження суглобової щілини	1 + 2 інших критеріїв із 3 (2, 3, 4) Чутливість – 89 % Специфічність – 91 %

**Таблиця 4.** Фенотипи болю та його характеристики

Фенотип болю	Характеристика
Механічний	З'являється під впливом денного фізичного навантаження; відзначається зменшення у період нічного відпочинку, що пов'язано зі знизженням амортизаційних властивостей хряща та кісткових підхрящових структур
Безперервний нічний	Відзначається у першій половині ночі, пов'язаний із венозним стазом у субхондральній спонгіозній частині кістки та підвищенням внутрішньокісткового тиску
«Стартовий біль»	Виникає після періоду спокою, короткочасний (15–20 хв), минає на тлі рухової активності. Пов'язаний з тертям суглобових поверхонь, на яких осідає детрит – фрагменти хрящової та кісткової структури
Постійний біль	Обумовлений рефлекторним спазмом прилеглих м'язів, а також розвитком синовіту, остеїту
Нейропатичний біль	Проявляється у вигляді печіння, больових відчуттів у відповідь на дію невеликого стимулу у проєкції суглоба (алодінію). Нейропатичний біль реалізується за допомогою механізмів периферичної та центральної сенситизації

візуальна аналогова шкала (ВАШ) з реестрацією показників. Незважаючи на певну суб'єктивність даного методу, можна чітко простежити ефективність терапії у конкретного пацієнта.

Водночас із цієї метою у клінічних дослідженнях та для пацієнтів, які перебувають на лікуванні у стаціонарі, використовують різні індекси.

**Клінічні методи оцінки болю та функції при ОА:**

- функціональний індекс **WOMAC** (колінний та тазостегновий суглоби): оцінка болю 5 питань, оцінка скутості – 2 питання, оцінка функціональної здатності – 17 питань;
- індекс **KOOS** для оцінки тяжкості ураження колінного суглоба;
- індекс **Lequesne** для оцінки тяжкості ураження колінного та кульшового суглоба;
- функціональний індекс **AUSCAN** або **FIHOA** (для суглобів кистей);
- опитувальник **Освестрі** (для хребта);
- опитувальник якості життя (**HAQ, SF-36, EQ-50**).

**Методи інструментальної діагностики****1. Рентгенологічний.**

2. Комп'ютерна томографія та МРТ уражених суглобів.
3. Ультразвукове дослідження (УЗД) уражених суглобів.
4. Артроскопія з біопсією та гістологічним дослідженням синовіальної оболонки та хряща.

**Рентгенологічний метод** є «золотим» стандартом. Однак він застосовується у разі, коли не вдається впоратися з больовим синдромом, для уточнення характеру болю, коли потрібна консультація хірурга, ортопеда-травматолога та інших спеціалістів.

Комп'ютерна томографія та МРТ поки що не валідизовані для діагностики та не застосовуються з цією метою. Ультразвукова діагностика дозволяє визначити запальні зміни суглобів. З урахуванням того, що приблизно у 20–30 % випадків у пацієнтів з ОА виявляється синовіт, ці методики майже у кожного другого пацієнта визначають запальні зміни [23].

Лабораторна діагностика для встановлення діагнозу ОА не потрібна. У той же час зазначено, що виявлення у пацієнтів прискорення ШОЕ та високого С-реактивного білка асоціюються зі швидшим прогресуванням захворювання. Лабораторні дослідження важливі з метою [24]:

- диференційного діагнозу;
- перед початком лікування з метою виявлення можливих протипоказань для призначення лікарських засобів;
- для виключення запалення (ШОЕ, С-реактивний білок);
- дослідження синовіальної рідини – за наявності синовіту з метою диференційного діагнозу.

Отже, діагноз ОА колінних суглобів та суглобів кистей у практиці лікаря ґрунтується переважно на даних клінічної картини; виняток становить ОА тазостегнових суглобів. Дані рентгенографічного дослідження не мають повної кореляції з клінічними проявами ОА і функціональною недостатністю суглобів. Слід підкреслити, що надмірне лабораторне та інструментальне обстеження пацієнта призводить до збільшення фінансових витрат охорони здоров'я та самих пацієнтів, високого відсотка «хибно-позитивних» результатів (гіпердіагностика),

що зумовлює невиправдане психологічне навантаження на пацієнта та призначення неадекватного лікування.

У зв'язку з цим був розроблений Консенсус для вироблення критеріїв для лікарів первинної ланки з метою діагностики ОА. Використовується методологія червоних прапорів, що дозволяє при огляді виділити саме тих пацієнтів, яких слід відразу направити до вузьких фахівців. Так, при оцінці колінних суглобів (рис. 1) у разі виявлення у пацієнта двох ознак – наявності рідини в колінному суглобі або аномального незвичайного, інтенсивного болю – потрібно скерувати його до ревматолога або іншого спеціаліста.

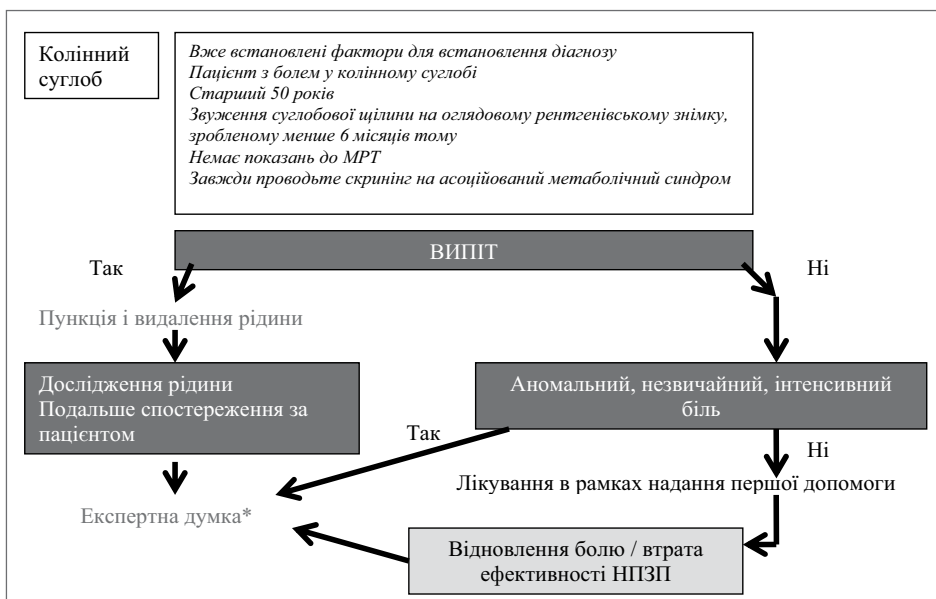
Алгоритм діагностики ОА кульшових суглобів на амбулаторному етапі представлений на рисунку 2.

Як було зазначено раніше, для підтвердження ОА кульшового суглоба виконується оглядова рентгенографія таза із захопленням обох тазостегнових суглобів та проксимальних відділів стегнових кісток. За наявності змін пацієнта слід направляти на консультацію ревматолога або хірурга-травматолога-ортопеда.

З діагностикою ОА кистей є деякі проблеми (рис. 3).

Слід враховувати наявність кількох червоних прапорів (ураження кількох суглобів, постійний біль, ізольовані ураження п'ястково-фалангових суглобів, тривале набрякання та наявність шкірного псоріазу), при виявленні яких пацієнта слід спрямовувати до ревматолога. В інших випадках терапію проводить лікар первинної ланки.

Важливо підкреслити, що застосування клінічних рекомендацій, заснованих на принципах доказової медицини, особливо на етапі первинної ланки, дозволяє діагностувати ОА колінних, ОА кульшових (тазостегнових) та ОА суглобів кистей і виявляти ситуації, коли потрібна допомога фахівця.



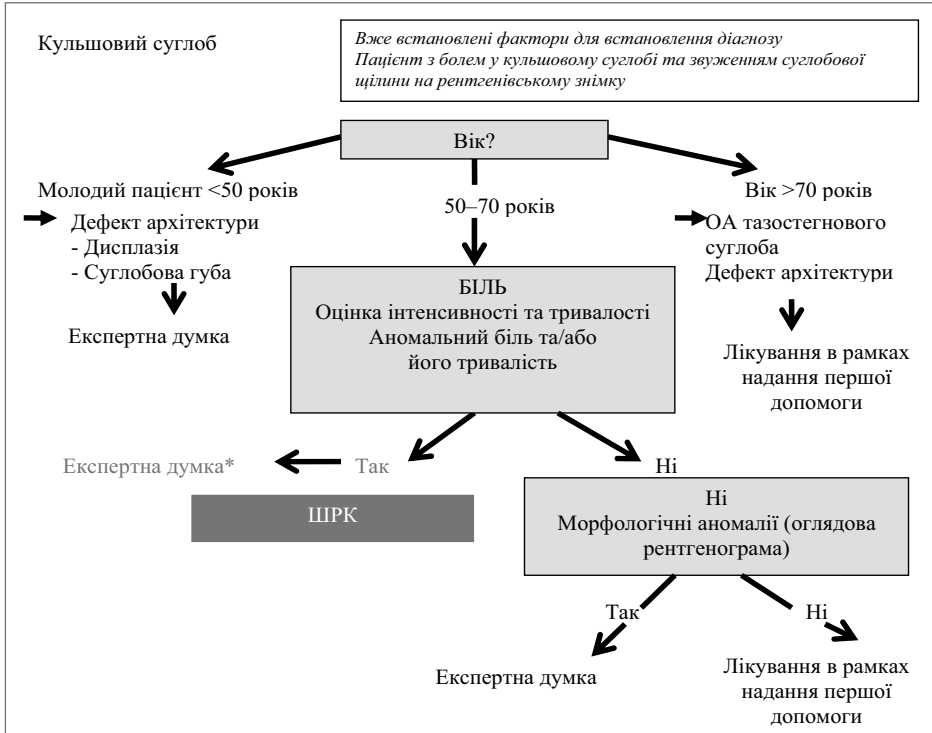
**Рис. 1.** Алгоритм дій лікаря первинної ланки при зверненні пацієнтів з болем у колінному суглобі.

**Примітки.** 1. Рентгенівські знімки колінного суглоба пропонується виконувати відповідно до процедур за французькою класифікацією: передньозадня проекція, при згині 0 і 30° та профільні рентгенограми при ваговому навантаженні на коліно.

2. Аномальний біль – біль, який за інтенсивністю або тривалістю незвичайний для остеоартриту колінного суглоба: ВАШ >70 мм або тривалість понад 10 днів.

Оцінка метаболічного синдрому: рівень глюкози натще, дослідження аномалій у ліпідному профілі, С-реактивний білок, ШОЕ.

3. НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.



**Рис. 2.** Алгоритм дій лікаря первинної ланки при зверненні пацієнтів з болем у кульшовому суглобі.

Примітки. **Аномальний біль** – біль, який за інтенсивністю або тривалістю не характерний для остеоартриту кульшового суглоба: ВАШ >70 мм або тривалість понад 10 днів.

**ШРК** – швидкий руйнуючий коксартроз (мікроперелом субхондральної кістки спричиняє нічний біль та кульгавість, які минають тільки при усуненні навантаження на кінцівку).

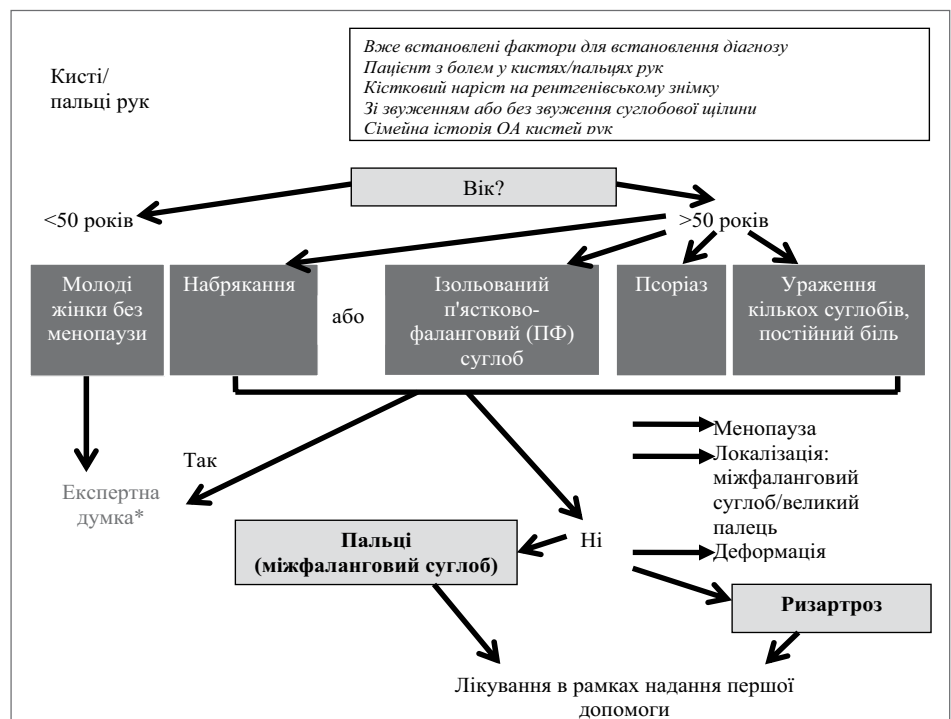
**Аномалії суглобової губи** – біль у суглобах, що іноді виявляється за відсутності аномалій на рентгеновському знімку або за даними ультразвукового дослідження, найчастіше трапляється у молодих людей та/або спортсменів, яким потрібна консультація фахівця.

Водночас, найчастіше пацієнти звертаються з вираженими змінами, які виявляються рентгенологічно, і, по суті, подальші методи обстеження для конкретного пацієнта ситуацію значно не змінять.

У зв'язку з цим становить інтерес дослідження, проведене Amanda Ali і співавт. [25], що включало 41 пацієнта з раннім ОА колінного суглоба (0 та 1 стадією за шкалою Келлгрена–Лоуренса) і 50 пацієнтів з пізніми стадіями ОА колінного суглоба (III та IV стадією за шкалою Келлгрена–Лоуренса). Плазма крові пацієнтів була піддана секвенуванню на платформі Illumina NextSeq550 із наступним підрахунком як вже відомих мікро-РНК (задокументованих у базі miRBase v22.1), так і нових мікро-РНК (передбачені за допомогою інструментів біоінформатики). При аналізі було показано чіткий розподіл зразків відповідно до стадії ОА, причому зразки пізнього ОА представляли окремий кластер, на відміну від зразків раннього ОА (PC1 = 58.2%). Аналіз диференційної експресії виявив 215 мікро-РНК у пацієнтів із раннім ОА, уточнен-

ня списку мікро-РНК, які постійно збільшувалися або зменшувалися в  $\geq 85\%$  зразків у групі раннього ОА, порівняно з їхньою медіанною експресією у групі пізнього ОА, виявлено 97 мікро-РНК. Далі при порозі  $\geq 95\%$  було ідентифіковано 7 мікро-РНК, одна з яких постійно збільшувалася в 100% зразків раннього ОА. При вивченні нових мікро-РНК 4 були виявлені  $\geq 50\%$  зразків раннього ОА. Таким чином, виявлено унікальну сигнатуру 11 мікро-РНК, які включали 4 нових мікро-РНК, характерні для пацієнтів з раннім ОА колінного суглоба. Можливо, це один із шляхів для ранньої діагностики захворювання.

Цікавою є оцінка різних біомаркерів хрящової тканини. У цьому плані вони можуть бути предикторами прогресування ОА. Так, у дослідженні Nick A. і співавт. [26] вивчено взаємозв'язок вмісту біомаркерів деградації хряща – колаген-специфічного біомаркера II типу (Coll2-1) та його нітровоної форми Coll2-1NO2 у сироватці крові з характеристиками магнітно-резонансної томографії (МРТ) при ОА колінного суглоба. До дослідження увійшов 121 пацієнт із ОА колінного суглоба. Проводилася оцінка болю, функції, МРТ та рівнів Coll2-1 та Coll2-1NO2 у сироватці крові на початку дослідження та через 3, 6 та 12 місяців спостереження. Встановлено, що біомаркери хряща



**Рис. 3.** Алгоритм дій лікаря первинної ланки при зверненні пацієнтів з болем у кистях/пальцях рук. Скорочення: МФ – міжфаланговий суглоб; ПФ – п'ястково-фаланговий суглоб.

Coll2-1 і Coll2-1NO2 пов'язані з деякими морфологічними характеристиками колінного суглоба ОА, кількісно визначені за допомогою системи оцінки WORMS на МРТ. Рівні Coll2-1NO2 у сироватці крові корелювали з посиленням болю в колінному суглобі протягом одного року. Визначення вмісту Coll2-1 та Coll2-1NO2 у поєднанні з іншими структурними особливостями, болем та функціонуванням, можуть сприяти ідентифікації фенотипів ОА та пацієнтів із високим ризиком прогресування захворювання.

Передбачається, що для преклінічної діагностики алгоритм ОА може бути представлений наступним чином [27]: **Геноміка / Протеоміка / Транскриптоміка → МРТ → УЗД → Рентген.**

**Додаткова інформація.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## Список використаної літератури

- Updated projected prevalence of self-reported doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among US Adults, 2015–2040 / J. M. Hootman, C. G. Helmick, K. E. Barbour [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2016. – Vol. 68 (7). – Н. 1582–1587.
- Racial/ethnic, socioeconomic, and geographic disparities in the epidemiology of knee and hip osteoarthritis / L. F. Callahan, R. J. Cleveland, K. D. Allen, Y. Golightly // *Rheum Dis Clin North Am.* – 2021. – Vol. 47 (1). – P. 1–20.
- Wilkinson J. M. The genetic epidemiology of joint shape and the development of osteoarthritis / J. M. Wilkinson, E. Zeggini // *Calcif Tissue Int.* – 2021. – Vol. 109 (3). – P. 257–276.
- Arthritis / S. Senthelal, J. Li, A. Goyal, P. Bansal, M. A. Thomas // *Treasure Island, FL: StatPearls Publishing LLC.* 2021.
- Остеоартрит / Остеоартроз : клінічна настанова / В. М. Коваленко, І. Ю. Головач, О. П. Бортеквич та ін. – Київ, 2020. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://lib.inmets.com.ua:8080/jspui/handle/lib/3493>
- Lambova S. N. Osteoarthritis: current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment / S. N. Lambova, U. Müller-Ladner // *Curr. Rheumatol. Rev.* – 2018. – Vol. 14 (2). – P. 91–7.
- Associations between radiographic and ultrasound-detected features in hand osteoarthritis and local pressure pain thresholds / P. Steen Pettersen, T. Neogi, K. Magnusson [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – Vol. 72 (6). – P. 966–971.
- Miyatake K. Modulation of Superficial Zone Protein/Lubricin/PRG4 by Kartogenin and Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 in Surface Zone Chondrocytes in Bovine Articular Cartilage / K. Miyatake // *Cartilage.* – 2016. – Vol. 7, № 4. – P. 388–397.
- Vincent T. L. Mechanoflammation in osteoarthritis pathogenesis / T. L. Vincent // *Semin Arthritis Rheum.* – 2019. – Vol. 49 (3S). – S36–8.
- Головач І.Ю., Посттравматический остеоартрит: воспалительные, клеточные и биомеханические механизмы прогрессирования заболевания / И. Ю. Головач, И. М. Зазирный, И. П. Семенов // *Травма.* – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 99–105.
- Quercetin and Osteoarthritis: A Mechanistic Review on the Present Documents / F. Samadi, M. S. Kahrizi, F. Heydari [et al.] // *Pharmacology* <https://doi.org/10.1159/000525494>
- Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments / Liu S., Deng Z., Chen K. [et al.] // *Mol Med Rep.* – 2022. – Vol. 25 (3). – P. 99. DOI: 10.3892/mmr.2022.12615
- Replicative aging of human articular chondrocytes during ex vivo expansion / D. Parsch, T. H. Brummendorf, W. Richter, J. Fellenberg // *Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 46 (11). – P. 2911–2916.
- Increased matrix metalloproteinase-13 production with aging by human articular chondrocytes in response to catabolic stimuli / C. B. Forsyth, A. Cole, G. Murphy [et al.] // *J. Gerontol A Biol Sci Med. Sci.* – 2005. – Vol. 60 (9). – P. 1118–1124.
- Loeser R. F. Aging and osteoarthritis: the role of chondrocyte senescence and aging changes in the cartilage matrix / R. F. Loeser // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2009. – Vol. 17 (8). – P. 971–979.
- Поворознюк В. В. Інноваційний препарат «гіалгель» для лікування пацієнтів с остеоартрозом суглобів II–III ступеня / В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик, С. В. Козичка // *Поликлініка.* – 2016. – № 1. – С. 72–73.
- Білово О. М. Суглобовий синдром в осіб старшого віку / О. М. Білово, І. І. Князькова // *Здоров'я України* 21 сторіччя. – 2022. – № 3 (520). – С. 20–21.
- Infrapatellar fat pad gene expression and protein production in patients with and without osteoarthritis / E. Belluzzi, V. Macchi, C. G. Fontanella [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – Vol. 21. – 6016. DOI: 10.3390/ijms21176016
- The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip / R. Altman, G. Alarcón, D. Appelrouth [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol. 34(5). – P. 505–514.
- The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand / R. Altman, G. Alarcón, D. Appelrouth [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1990. – Vol. 33 (11). – P. 1601–1610.
- The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip / R. Altman, G. Alarcón, D. Appelrouth [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol. 34 (5). – P. 505–514.
- The effect of depressive symptoms on the association between radiographic osteoarthritis and knee pain: a cross-sectional study / D. Pereira, M. Severo, H. Barros [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013 – No. 14. – P. 214. doi: 10.1186/1471-2474-14-214
- Танас О. В. Взаємозв'язок між даними УЗД колінних суглобів та рівнем болю за шкалами ВАШ, WOMAC та Lequesne у пацієнтів з остеоартрозом, гіпертонічною хворобою та ожирінням / О. В. Танас, О. С. Хухліна, В. С. Гайдичук // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2016. – № 4 (58). – С. 106–111.
- EULAR evidence-based recommendation for the diagnosis of knee osteoarthritis / W. Zhang [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 68. – P. 483–489.
- miRNome Sequencing Identifies a Unique Profile of Circulating MicroRNAs in Early Knee Osteoarthritis [abstract] / S. Ali, R. Gandhi, P. Potla [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – Vol. 72 (Suppl 10).
- Cartilage Biomarkers Coll2-1 and Coll2-1NO2 Are Associated with Knee OA MRI Features and Are Helpful in Identifying Patients at Risk of Disease Worsening / A-C. Hick, M. Malaise, D. Loeuille [et al.] // 2021 – Vol. 13 (1\_suppl). – P. 1637S–1647S. doi: 10.1177/194760352111021892.
- Ruiz-Romero C. Proteomics role in the search for improved diagnosis, prognosis and treatment of osteoarthritis / C. Ruiz-Romero, F. J. Blanco // *Osteoarthritis and Cartilage.* – 2010. – Vol. 18. – P. 500–509.

## Резюме

### Остеоартрит

А. Н. Білово, І. І. Князькова

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Чрезвычайный интерес к проблеме остеоартрита (остеоартроз, ОА) обусловлен значительным распространением этой формы патологии суставов. Исследования последних лет позволили пересмотреть наши представления о патогенезе этого процесса с подтверждением ведущей роли воспаления в развитии функциональных и структурных повреждений при указанной патологии. В обзорной статье рассмотрены особенности патогенеза ОА. Отмечено, что ОА представляет собой комплексное заболевание, поражающее не только хрящевую ткань, но и внутрисуставные и периартикулярные ткани. Представлена клиническая классификация ОА, классификационные критерии суставов ОА кистей, коленных и тазобедренных суставов. Рассмотрены фенотипы боли при ОА, способы оценки боли. Отмечено, что диагноз ОА коленных суставов и суставов кистей в практике врача основывается преимущественно на данных клинической картины; исключением является ОА тазобедренных суставов. Представлен Консенсус по выработке критериев для врачей первичного звена для диагностики ОА с использованием методологии красных флагов, что позволяет при осмотре выделить именно тех пациентов, которых следует сразу направить к узким специалистам.

**Ключевые слова:** остеоартрит, патогенез, методы диагностики, классификационные критерии, алгоритм диагностики на амбулаторном этапе

## Summary

### Osteoarthritis

O. M. Bilovol, I. I. Knyazkova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Extreme interest in the problem of osteoarthritis (osteoarthrosis, OA) is due to the significant spread of this form of joint pathology. Research in recent years has made it possible to revise our ideas about the pathogenesis of this process with confirmation of the leading role of inflammation in the development of functional and structural damage in the specified pathology. The review article discusses the features of the pathogenesis of OA. It is noted that OA is a complex disease that affects not only cartilage tissue, but also intra-articular and peri-articular tissues. Clinical classification of OA, classification criteria for OA of hand, knee and hip joints are presented. Considered phenotypes of pain in OA, methods of pain assessment. It is noted that the diagnosis of OA of the knee and hand joints in the practice of the doctor is based mainly on the data of the clinical picture; an exception is OA of the hip joints. Presented Consensus for the development of criteria for primary care physicians for the diagnosis of OA using the methodology of red flags, which allows the examination to identify exactly those patients who should be immediately referred to narrow specialists.

**Key words:** osteoarthritis, pathogenesis, diagnostic methods, classification criteria, diagnostic algorithm at the outpatient stage