

DOI: 10.17238/issn2226-2016.2019.1.11-16

УДК 616.72-018.3-002-07:612.018

© Кабалык М.А., Невзорова В.А., 2019

ДИАГНОСТИКА СТРУКТУРНЫХ ФЕНОТИПОВ ОСТЕОАРТРИТА

М.А. КАБАЛЫК^а, В.А. НЕВЗОРОВА^б

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 690002, Владивосток, Россия

Резюме: Остеоартрит (ОА) – гетерогенное заболевание, характеризующиеся развитием клеточного стресса и деградацией внеклеточного матрикса. В связи с этим существующая практическая потребность в идентификации структурных фенотипов ОА может быть решена путём разработки критериев дискриминации структурных форм болезни.

Цель: Разработка способов идентификации и сравнительная характеристика структурных фенотипов ОА.

Методы: Обследовано 62 больных ОА в возрасте 65,9±8,8 лет. В качестве контрольной группы в исследование включено 8 добровольцев без клинических и рентгенологических признаков ОА в возрасте 60,7±7,9 лет. Всем пациентам выполнена МРТ коленных суставов на высокопольном томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Для оценки МР-изображений использовали полуколичественные измерения тканей суставов на основании протокола WORMS. Использовали полуколичественные шкалы оценки хряща (ШОХ), субхондральной кости (ШОК), остеофитов (ШОО), измеряли средний размер кист субхондральной кости (СРК).

Результаты: На основании кластерного анализа установлено, что для хрящевого фенотипа (ХФ) ОА справедливы критерии значения ШОХ от 1-9, ШОК 1-4, СРК 1-5,7. Костному фенотипу (КФ) соответствуют критерии ШОК более 9, ШОК более 4, СРК более 5,7. Результаты анализа по ШОО показали низкую чувствительность и специфичность в отношении идентификации хрящевого фенотипа ОА и поэтому были исключены из диагностических критериев фенотипов. В рамках данного исследования были изучены структурные особенности фенотипов ОА. Толщина суставного хряща мыщелков бедренной и большеберцовой кости была статистически значимо ниже у больных с ХФ относительно костного фенотипа и группы контроля. У больных с ХФ отмечены статистически значимо более низкие показатели по ШОК, ШОХ, СРК и ШОО относительно группы КФ.

Заключение: Разработанные критерии фенотипов продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность. Проведенная сравнительная оценка двух субтипов ОА показала, что КФ отличается большей тяжестью структурных изменений коленного сустава.

Ключевые слова: остеоартрит, остеоартроз, структурный фенотип, МРТ, хрящевой фенотип, костный фенотип.

IDENTIFICATION OF STRUCTURAL PHENOTYPES OF OSTEOARTHRITIS

KABALYK M.A.^a, NEVZOROVA V.A.^b

¹Pacific State Medical University, 690002, Vladivostok, Russia

Summary: Osteoarthritis (OA) is a heterogeneous disease characterized by the development of cellular stress and degradation of the extracellular matrix. In this regard, the existing practical need to identify structural OA phenotypes can be solved by developing criteria for the discrimination of structural forms of the disease.

Aim: Development of identification methods and comparative characteristics of structural OA phenotypes.

Methods: 62 patients with OA aged 65,9±8,8 years were examined. As a control group, 8 volunteers without clinical and X-ray signs of OA aged 60,7±7,9 years were included in the study. All patients underwent MRI of knee joints on a high-field tomograph with a magnetic field strength of 1.5 Tesla. Semi-quantitative measurements of joint tissues based on the WORMS protocol were used to evaluate MR images. Semi-quantitative scales of cartilage (CS), subchondral bone (SS), osteophytes (OS) scales were measured, and the average size of subchondral bone cysts (SCB) was measured.

Results: On the basis of cluster analysis, it has been established that for the cartilaginous phenotype (CP) of OA, the criteria for CS values from 1-9, SS 1-4, IBS 1-5.7 are valid. The bone phenotype (BP) corresponds to SHOC criteria greater than 9, SS greater than 4, SCB more than 5,7. The results of the CSO analysis showed low sensitivity and specificity with regard to the identification of the cartilaginous phenotype OA and therefore were excluded from the diagnostic criteria of the phenotypes. In the framework of this study, structural features of OA phenotypes were studied. The thickness of the articular cartilage of the condyles of the femoral and tibia was statistically significantly lower in patients with HF of the relative bone phenotype and control group. In patients with CP, statistically significantly lower values for CS, SS, SCB and OS relative to the BP group were noted.

Conclusion: The developed criteria for phenotypes demonstrated high sensitivity and specificity. A comparative evaluation of two subtypes of OA has shown that BP is characterized by a greater severity of structural changes in the knee joint.

Key words: osteoarthrosis, structural phenotype, MRI, cartilage phenotype, bone phenotype.

^a E-mail: maxi_maxim@mail.ru

^b E-mail: smu.tgmu@gmail.com

Остеоартрит (ОА) – гетерогенное заболевание, поражающее синовиальные суставы, характеризующиеся развитием клеточного стресса и деградацией внеклеточного матрикса, вследствие активации неадаптивных репаративных ответов на внешние факторы, включая провоспалительные пути врожденного иммунитета [1]. Под гетерогенностью ОА принято понимать совокупность клинических и структурных фенотипов, которые имеют схожие патофизиологические, морфологические процессы [2].

В последние годы интерес исследователей привлекает фенотипическая дискриминация групп пациентов. Нередко авторы рассматривают биохимические, структурные, клинические и функциональные подгруппы больных [3]. Данный подход не совсем оправдан ввиду гетерогенности механизмов формирования фенотипических критериев. Не вызывает сомнения, что фенотипическое разнообразие ОА реализуется на генетическом, структурном, биомеханическом, биохимическом, клиническом уровнях [4], каждый из которых объединен с другими законом единства структуры и функции. Однако следует учитывать, что в конкретном клиническом случае могут быть реализованы различные фенотипы в рамках метаболических, структурных, клинических и других нарушений. Расшировка такой гетерогенности будет способствовать совершенствованию подходов к персонализированной диагностике, прогнозированию и лечению ОА.

Особый интерес представляет идентификация структурных фенотипов ОА. Многочисленные исследования показали, что изменение суставной щели и наличие остеофитов, положенные в основу общепринятой классификации Келлегрена-Лоуренса ОА, не коррелируют с клиническими проявлениями и биохимическими маркерами остеоартрита [5]. В связи с этим было высказано мнение, что прогрессирование и клинический статус определяется не стадией, а фенотипом заболевания [6,7]. Для идентификации структурных субтипов ОА Van Spil и соавт. (2012) предложили использовать биохимические маркеры – продукты деградации хрящевого и костного матрикса [8]. Важно отметить, что в многочисленных исследованиях показана низкая чувствительность и специфичность биохимических маркеров в диагностике ОА [9]. Низкая диагностическая значимость данного подхода к фенотипической классификации ОА обусловлена тем, что перечисленные биомаркеры могут повышаться при любой патологии, сопровождающейся деградацией соединительной ткани. Привлекательным в плане идентификации фенотипов ОА является магнитно-резонансная томография (МРТ), способная идентифицировать изменения суставного хряща (СХ) и субхондральной кости (СХК), которые коррелируют с клиническими проявлениями заболевания [10]. Проблемами использования МРТ в диагностике ОА являются трудности стандартизации сегментации и выбора изображений, влияние субъективных факторов, зависящих нередко от квалификации специалиста [11].

Таким образом, существующая практическая потребность в идентификации структурных фенотипов ОА может быть решена путём разработки критериев дискриминации форм болезни на основании данных МРТ. Решение поставленной задачи заключается в разработке строгого протокола фиксации измене-

ний, минимизирующего субъективную оценку изображений, обеспечивающего воспроизводимую сегментацию и выбор областей анализа МР-изображений.

Цель данного исследования – разработка способов идентификации и сравнительная характеристика структурных фенотипов ОА.

Материалы и методы

Обследовано 62 больных ОА в возрасте $65,9 \pm 8,8$ лет. Диагноз был верифицирован в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. В качестве контрольной группы в исследование включено 8 добровольцев без клинических и рентгенологических признаков ОА в возрасте $60,7 \pm 7,9$ лет. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ($z=1,6, p=0,1$). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Критерии исключения: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 месяца до включения в исследование, переломы мышечков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Тихоокеанского государственного медицинского университета. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен междисциплинарным комитетом по этике ФГБОУ ВО ТГМУ Минздрава России.

Всем пациентам включенным в исследование выполнена МРТ коленных суставов на высокопольном томографе Siemens Magnetom Symphony с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Для оценки изменений костной ткани использованы T1-взвешенные изображения с жироподавлением (T1). Для оценки хрящевой ткани использованы изображения proton density fat saturated – протонная плотность с подавлением жира (PDFS). Для оценки МР-изображений использовали нечисловые (описательные) методы анализа, полуколичественные измерения тканей суставов на основании протокола Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS), количественные измерения толщины суставного хряща, размеров кист Бейкера, клетчатки Гоффа и поперечного размера субхондральных кист.

С целью стандартизации методов фиксации изменений в коленном суставе был разработан валидированный протокол, согласно которому производили оценку состояния СХК (шкала оценки кости - ШОК), суставного хряща (шкала оценки хряща – ШОХ), остеофитов (шкала оценки остеофитов – ШОО). Размеры субхондральных кист (СРК) оценивали по среднему значению от всех измерений у данного пациента. Согласно протоколу WORMS [12], ШОК включала измерение субхондральных кист на T1-взвешенных изображениях с жироподавлением в 13 областях. Изменения в баллах оценивали по отношению площади кисты к площади соответствующего сегмента выраженное в процентах. Отсутствие субхондральных кист соответствовало 0 баллам, объем кисты менее 33% от области соответствующего сегмента соответствовало 1 баллу, в 2 балла оценивали кисты объемом 33-66%, 3 балла выставляли при площади кисты более 66%. Сумма баллов по ШОК соответствовала тяжести поражения СХК.

Оценку изменений СХ проводили в рамках 13 областей соответствующих ШОК. Изменения хрящевой пластинки оценивали согласно процентному отношению поврежденного хряща к площади всего суставного хряща конкретной области. Градация оценок была следующей: 0 баллов - нет изменений, 1 баллы при поражении СХ менее 10%, 2 - 10-75% площади поверхности хряща, 3 баллы при поражении более 75%. Остеофиты оценивали в 12 областях по ШОО. Определяли малые (1 баллы), средние (2 балла) и гигантские (3 балла) остеофиты. Сумма баллов ШОО соответствовала объёму краевых костных разрастаний.

Статистический анализ результатов проводили в программной среде Statistica 10.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Для оценки диагностической значимости использовали критерии чувствительности и специфичности, которые оценивали с помощью ROC-анализа по площади под кривой (AUC – area under curve). Достоверность различий распределения непрерывных переменных определяли, используя непараметрический z-критерий Манна-Уитни в случае сравнения двух групп и H-критерий Краскела-Уоллиса при сравнении более трёх групп. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Достоверными считали различия показателей при $p < 0,05$.

Результаты

Среди больных, включенных в данное исследование, 48,4% имели «поздние» III и IV стадии ОА, у 11,3% по данным МРТ диагностирована I стадия, у 40,3% – II стадия заболевания (таб. 1). Таким образом, число больных с «ранними» и «продвинутыми» стадиями гонартроза были сопоставимы. Больные ОА по сравнению с контрольной группой имели статистически значимо более тонкий гиалиновый хрящ в области мыщелков большеберцовой кости ($z = -2,13$, $p = 0,01$). Толщина СХ мыщелков большеберцовой кости не имела достоверных различий относительно контроля ($z = -1,06$, $p = 0,1$). При этом размеры СХ большеберцового плато и бедренной кости обратно коррелировали со стадией ОА (соответственно: $r = -0,76$, $p = 0,000001$; $r = -0,67$, $p = 0,00001$). Изменения в субхондральных отделах бедренной и большеберцовой кости при описании результатов МРТ коленного сустава были зафиксированы рентгенологами в 70,1% случаев, подколенные кисты Бейкера обнаружены у 56,4% больных ОА, поражение менисков по Stoller не были статистически значимо связаны со стадией ОА (соответственно: $r = 0,25$, $p = 0,1$; $r = -0,20$, $p = 0,1$).

С целью стандартизации оценки МР-изображений была разработана бальная система анализа изменений СХ и СХК в 13 областях коленного сустава. Шкала оценки остеофитов включала 12 областей для анализа. Применение данного подхода позволило идентифицировать изменения в СХК у 100% больных ОА, что было статистически значимо выше по сравнению со стандартной описательной методикой ($\chi^2 = 8,04$, $p = 0,005$). При этом средние значения по ШОК и ШОС при ОА составили соответственно: 5,3 (Me 4,0 [3,0; 7,0]) и 8,22 (Me 7,0 [5,0; 11,0]) балла, средний размер субхондральных кист составил 7,3 (Me 5,8 [3,5; 8,5]) мм.

С целью классификации больных по структурным фенотипам ОА был использован кластерный анализ методом К средних.

Для первого кластера с квадратом расстояний под диагональю 5,22 были свойственны в большей степени изменения со стороны СХ, измеренные по ШОС. Для второго с квадратом расстояний под диагональю 27,3 кластера были свойственны тяжелые изменения со стороны СХК, измеренные по ШОК. Таким образом были идентифицированы два класса структурных изменений, выявляемых по данным оценки МР-изображений коленного сустава.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Параметры, ед. измерения	Группа ОА	Контроль
Возраст, годы, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	66 [58; 75]	60 [52; 57]
Женщины, n	46	5
Рентгенологическая стадия ОА, n:		
I	7	0
II	25	0
III-IV	30	0
Толщина СХ мыщелков бедренной кости, мм, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	1,5 [1,0; 2,0]	2,0 [1,5; 2,75]
Толщина СХ большеберцовой кости, мм, Me [Q ₂₅ ; Q ₇₅]	2 [1,0; 2,0]	3 [1,5; 3,0]
Наличие кист и / или отёка СХК, n	44	0
Наличие кист Бейкера, n	35	0
Поражение менисков (по Stoller), n		
0	4	8
1	7	0
2	16	0
3А	30	0
3Б	5	0

Таблица 2

Диагностическая значимость критериев структурного фенотипирования

Критерий	Значение критерия	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	AUC	p
Хрящевой фенотип					
ШОХ	>0	94,1	100	0,993	<0,001
ШОК	>0	100	100	1,0	<0,001
СРК	>0	100	100	1,0	<0,001
ШОО	>9	64,7	75,0	0,801	<0,05
Костный фенотип					
ШОХ	>9	71,4	100	0,927	<0,001
ШОК	>4	78,6	90,5	0,929	<0,001
СРК	>5,7	100	90,5	0,980	<0,001
ШОО	>18	85,7	85,7	0,930	<0,001

Для проверки диагностической значимости метода дискриминации больных по структурным фенотипам был использован ROC-анализ (таб. 2), который показал, что для хрящевого фенотипа ОА справедливы критерии значения ШОХ от 1-9, ШОК 1-4, СРК 1-5,7. Костному фенотипу соответствуют критерии ШОК

более 9, ШОК более 4, СРК более 5,7. Результаты анализа по шкале оценки остеофитов показали низкую чувствительность и специфичность в отношении идентификации хрящевого фенотипа ОА и поэтому были исключены из диагностических критериев фенотипов.

В рамках данного исследования были изучены структурные особенности фенотипов ОА. Хрящевой фенотип обнаружен у 53,2% включенных в исследование пациентов с ОА (n=33). Субхондральный (костный) фенотип идентифицирован у 46,8% больных. Как показано в таблице 3, толщина суставного хряща мыщелков бедренной и большеберцовой кости была статистически значимо ниже у больных с хрящевым фенотипом относительно костного фенотипа и группы контроля (N=20,1, p=0,00001). Размеры подколенных кист Бейкера не имели статистически значимых различий в группах костного и хрящевого фенотипов (z=1,2, p=0,2). У больных с хрящевым фенотипом отмечены статистически значимо более низкие показатели по ШОК, ШОХ, СРК и ШОО относительно группы субхондрального (костного) фенотипа (соответственно: z=-3,9, p=0,00008; z=-3,8, p=0,0001; z=-4,5, p=0,000007; z=-3,8, p=0,0001). Ширина суставной щели в латеральном и медиальном отделах коленного сустава была достоверно ниже в группе больных с костным структурным фенотипом ОА (соответственно: N=7,4, p=0,02; N=6,5, p=0,03).

Таблица 3

Структурные особенности хрящевого и костного фенотипов остеоартрита (Ме [Q₂₅; Q₇₅])

Параметры, ед. измерения	Хрящевой фенотип (n=33)	Костный фенотип (n=29)	Контроль (n=8)	Критерий Краскела-Уоллиса
Толщина СХ мыщелков бедренной кости, мм	1,0 [1,0; 1,0]*	2,0 [1,0; 2,0]‡	2,0 [2,0; 3,0]	N=20,1, p=0,00001
Толщина СХ большеберцовой кости, мм	1,0 [1,0; 1,0]*	2,0 [2,0; 2,0]‡	3,0 [2,3; 3,5]	N=19,1, p=0,0001
Размер кисты Бейкера, мм	34,5 [29,5; 54,0]	47,0 [25,0; 84,0]	0 [0; 0]	-
ШОК, баллы	3,0 [3,0; 4,0]*	7,0 [6,0; 8,0]	0 [0; 0]	-
ШОХ, баллы	6,0 [2,0; 7,0]*	11,0 [8,0; 13,0]	0 [0; 0,5]	-
СРК, мм	3,6 [3,2; 5,3]*	8,5 [7,6; 11,3]	0 [0; 0]	-
ШОО, баллы	12,0 [9,0; 18,0]*	26,5 [21,0; 28,0]	0 [0; 0]	-
Ширина суставной щели в латеральном отделе, мм	5,16 [4,8; 5,8] *‡	4,6 [3,4; 5,6]‡	6,3 [5,9; 7,0]	N=6,5, p=0,03
Ширина суставной щели в медиальном отделе, мм	3,9 [3,5; 4,8] *‡	2,2 [1,6; 4,5]‡	4,8 [4,6; 5,6]	N=7,4, p=0,02
Толщина клетчатки Гоффа, мм	19,2 [18,2; 21,1]	21,5 [16,7; 21,1]	18,9 [17,5; 20,7]	N=0,5, p=0,7

‡ различия статистически значимы по сравнению с контролем при p<0,05;

* различия статистически значимы по сравнению с группой костного фенотипа при p<0,05.

В группе больных с хрящевым фенотипом обнаружена прямая корреляционная связь размеров субхондральных кист с показателем ШОК и ШОО (соответственно: r=0,34, p=0,04; r=0,44, p=0,009), стадия поражения медиального мениска по Stoller была прямо связана с результатами оценки по ШОО (r=0,71, p=0,000003), а патология латерального мениска прямо коррелировала с показателями ШОК, ШОХ и ШОО (соответственно: r=0,42, p=0,01; r=0,45, p=0,008; r=0,42, p=0,01). В данной группе больных ОА толщина суставного хряща в области большеберцовой кости обратно коррелировала с результатами оценки по ШОК и ШОО (соответственно: r=-0,45, p=0,007; r=-0,37, p=0,02), ширина медиальной части суставной щели с показателем по ШОК (r=-0,48, p=0,004). У больных с костным фенотипом ОА ширина суставной щели в медиальной части коленного сустава обратно коррелировала с СРК (r=-0,44, p=0,009).

Обсуждение

Как показали результаты нашего исследования, при ОА наблюдается ремоделирование суставного хряща, субхондральной кости и параартикулярных тканей. По данным МРТ в субхондральной кости при ОА выявляется отёк и формирование кист. Суставной хрящ претерпевает изменения в виде истончения, особенно выраженного в местах максимального трения сочленяющихся поверхностей. Изменения мягких тканей коленного сустава характеризуются формированием кист в области подколенной ямки более чем у половины больных и поражением менисков в более чем 90% наблюдений. Эти данные указывают на то, что ремоделирование тканей коленного сустава является общим явлением при ОА. Однако обращает на себя внимание вариабельность выраженности хрящевых и костных изменений. По-видимому, этим определяется структурная неоднородность заболевания. Таким образом, можно сделать предположение, о том что при ОА имеют место различные структурные фенотипы, допускающие преобладание тех или иных изменений в субхондральной кости и суставном хряще – ключевых фигурантах патоморфологического пейзажа ОА [6, 13].

В данном исследовании использована шкала оценки МР-изображений тканей сустава, которая позволила стандартизировать оценку результатов МРТ. Применение данного подхода наряду со стандартными методами описания МРТ позволило установить высокую диагностическую значимость бальной системы анализа изображений. Так, выявление субхондральных изменений достигло 100% в отличие от описательной методики – 70%. Такие результаты обусловлены строгим протоколом сегментации МР-изображений, однозначными критериями оценки в больно-рейтинговой шкале. С другой стороны, изменения МР-изображений коленного сустава сопоставимы с гистопатологическими проявлениями ОА [14], что так же обуславливает их высокую диагностическую значимость.

С помощью кластерного анализа на основании предложенной шкалы оценки МРТ коленного сустава были идентифицированы структурные фенотипы остеоартрита: костный и хрящевой. Определение фенотипа осуществляются по трём критериям: шкала оценки хряща, субхондральной кости и по показателю среднего размера субхондральной кисты. Проведенный ROC-анализ показал высокую диагностическую значимость этих критериев определения структурных фенотипов ОА.

Выявлены особенности структурных фенотипов ОА. Частота встречаемости костного и структурного фенотипов в случайной выборке составила 1:1. Хрящевой фенотип характеризуется достоверно более высокой степенью дегенерации суставного хряща, проявляющейся его истончением. По данным Bonin С.А. соавт. (2016) изменения суставного хряща формируются через процессы гиперметилирования ДНК генов хондроцитов FOXP4 и SHROOM1 [15]. Выраженность ремоделирования параартикулярных тканей не отличалась от группы больных с костным фенотипом. Наши данные свидетельствуют о том, что при хрящевом фенотипе ОА изменения суставного хряща, субхондральной кости и рост остеоцитов определяют степень поражения менисков коленного сустава. Данная черта является отличительной от костного фенотипа, при котором изменения субхондральной кости и суставного хряща не связаны с патологией менисков. Можно предположить, что при хрящевом фенотипе ОА процесс хрящевого ремоделирования определяется генетически детерминированным дефицитом агреккана, который играет ключевую роль в поддержании нормальной структуры суставного хряща [16].

Согласно полученным результатам костный фенотип ОА характеризуется тяжелым поражением СХК с большим размером кист, отёком костного мозга. По мнению, Prasadam I. и соавт. (2016), подобные изменения определяются изменениями структуры молекул микроРНК, непосредственно влияющих на транскрипцию генов патологической дифференцировки остеобластов и минерализации субхондральной кости при ОА [17]. Так же установлено, что при субхондральном структурном фенотипе отмечается более выраженное сужение суставной щели, особенно в медиальном отделе коленного сустава. Очевидно, данная особенность обусловлена выраженностью изменений в субхондральных отделах сочленяющихся костей, о чём говорит выявленная отрицательная корреляционная связь размеров субхондральных кист с шириной суставной щели в медиальном отделе колена. Эти данные согласуются с результатами других исследований, показавших негативное влияние субхондрального ремоделирования на конфигурацию суставной щели и суставного хряща [14, 18]. В проведенном исследовании показано, что для субхондрального субтипа ОА по сравнению с хрящевым характерны в два раза большие размеры остеоцитов. Таким образом, костный фенотип характеризуется сравнительно более выраженным ремоделированием тканей суставов. Эти результаты так же согласуются с данными других авторов, которые показали, что наличие изменений в СХК у здоровых женщин является независимым фактором риска дегенерации СХ и развития ОА [19].

Заключение

В настоящем исследовании разработана методика оценки магнитно-резонансных изображений коленного сустава, позволившая выделить два структурных фенотипа остеоартрита коленного сустава. Разработанные критерии фенотипов на основании оценки субхондральной кости и суставного хряща продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность. Проведенная сравнительная оценка двух субтипов ОА показала, что костный фенотип отличается большей тяжестью структурных изменений коленного сустава.

Разработанная методика представляет большой практический и научный интерес в плане перспектив дискриминации больных по структурным особенностям заболевания, прогнозирования тяжелого течения ОА, определения тактики фармакологического влияния на суставной хрящ и субхондральную кость согласно персонализированным подходам. В перспективе предстоит изучить распространённость структурных фенотипов на большой выборке, в том числе при ранних стадиях ОА. Важным этапом изучения данного направления является сравнительная клиническая характеристика в зависимости от структурного фенотипа заболевания.

Источник финансирования: исследование выполнено при поддержке гранта ТГМУ.

Fund: the study was carried out with the support of the PSMU.

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests

Список литературы / References

1. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(8), 1233e41.
2. Devezza LA, Melo L, Yamato TP, Mills K, Ravi V, Hunter DJ. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, pii: S1063-4584(17)31156-1. doi: 10.1016/j.joca.2017.08.009.
3. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SS, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*, 2016, 17(1), p. 425.
4. Herrero-Beaumont G, Roman-Blas JA, Bruyère O, Cooper C, Kanis J, Maggi S, Rizzoli R, Reginster JY. Clinical settings in knee osteoarthritis: Pathophysiology guides treatment. *Maturitas*, 2017, 96, pp. 54-57. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.013.
5. Кабалык М.А. Клинико-диагностическое значение спектральных и тектурных параметров субхондральной кости при остеоартрозе // Успехи современной науки и образования. 2016. Т. 2, № 5. С. 124-128. [Kabal'nyk M.A. Kliniko-diagnosticheskoe znachenie spektral'nyh i teksturnykh parametrov subhondral'noj kosti pri osteoartroze. *Uspehi sovremennoj nauki i obrazovaniya*, 2016, 2(5), pp. 124-128 [In Russ].
6. Karsdal MA, Bihlet A, Byrjalsen I, Alexandersen P, Ladel C, Michaels M, Andersen JR, Riis BJ, Kraus V, Bay-Jensen AC, Christiansen C. OA phenotypes, rather than disease stage, drive structural progression-identification of structural progressors from 2 phase III randomized clinical studies with symptomatic knee OA. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(4), 5, pp. 50-558. doi: 10.1016/j.joca.2014.12.024.
7. Кабалык М.А., Суняйкин А.Б. Клинико-молекулярные взаимосвязи дислипидемии и метаболического фенотипа остеоартрита // Российский медико-биологический вестник им академика И.П. Павлова. 2017. Т. 25, №3. С. 191-198. [Kabal'nyk M.A., Sun'jajkin A.B. Kliniko-molekuljarnye vzaimosvjazi dislipidemii i metabolicheskogo fenotipa osteoartrita. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im akademika I.P. Pavlova*, 2017, 25(3), pp. 191-198 [In Russ].
8. van Spil WEE, Jansen NWDW, Bijlsma JWJW, Reijman M, DeGroot J, Welsing PMJM. Clusters within a wide spectrum of biochemical markers for osteoarthritis: data from CHECK, a large cohort of individuals with very early symptomatic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2012, 20, pp. 745-754.

9. *Mobasheri A, Bay-Jensen AC, van Spil WE, Larkin J, Levesque MC.* Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage*, 2017, 25(2), pp. 199-208. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.016.
10. *Davies-Tuck ML, Wluka AE, Wang Y, English DR, Giles GG, Cicuttini F.* The natural history of bone marrow lesions in community-based adults with no clinical knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6), pp. 904-908. doi: 10.1136/ard.2008.092973.
11. *Кабалык М.А.* Особенности ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе с коморбидностью // Вестник современной клинической медицины. 2016. Т. 9, № 4. С. 27-32. [*Kabalyk M.A.* Osobennosti remodelirovaniya subhondral'noj kosti pri osteoartroze s komorbidnost'ju. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*, 2016, 9(4), pp. 27-32. [In Russ.].
12. *Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, Tirman PF, Miaux Y, White D, Kothari M, Lu Y, Fye K, Zhao S, Genant HK.* Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2004, 12(3), pp. 177-190.
13. *Kabalyk MA.* Age-related aspects of the involvement of heat shock proteins in the pathogenesis of osteoarthritis. *Adv Gerontol*, 2017, 30(3), pp. 341-346.
14. *Muratovic D, Cicuttini F, Wluka A, Findlay D, Wang Y, Otto S, Taylor D, Humphries J, Lee Y, Labrinidis A, Williams R, Kuliwaba J.* Bone marrow lesions detected by specific combination of MRI sequences are associated with severity of osteochondral degeneration. *Arthritis Res Ther*, 2016, 18, p. 54. doi:10.1186/s13075-016-0953-x.
15. *Bonin CA, Lewallen EA, Baheti S, Bradley EW, Stuart MJ, Berry DJ, van Wijnen AJ, Westendorf JJ.* Identification of differentially methylated regions in new genes associated with knee osteoarthritis. *Gene*, 2016, 576(1 Pt 2), pp. 312-8. doi: 10.1016/j.gene.2015.10.037.
16. *Blumenfeld O, Williams FM, Hart DJ, Spector TD, Arden N, Livshits G.* Association between cartilage and bone biomarkers and incidence of radiographic knee osteoarthritis (RKO) in UK females: a prospective study. *Osteoarthritis Cartilage*, 2013, 21(7), pp. 923-929.
17. *Prasadam I, Batra J, Perry S, Gu W, Crawford R, Xiao Y.* Systematic Identification, Characterization and Target Gene Analysis of microRNAs Involved in Osteoarthritis Subchondral Bone Pathogenesis. *Calcif Tissue Int*, 2016, 99(1), pp. 43-55. doi: 10.1007/s00223-016-0125-7.
18. *Wluka AE, Wang Y, Davies-Tuck M, English DR, Giles GG, Cicuttini FM.* Bone marrow lesions predict progression of cartilage defects and loss of cartilage volume in healthy middle-aged adults without knee pain over 2 yrs. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(9), pp. 1392-1396. doi: 10.1093/rheumatology/ken237.
19. *Wluka AE, Hanna F, Davies-Tuck M, Wang Y, Bell RJ, Davis SR, Adams J, Cicuttini FM.* Bone marrow lesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-aged women without knee pain over 2 years. *Ann Rheum Dis*, 2009, 68(6), pp. 850-855. doi: 10.1136/ard.2008.092221

Информация об авторах

Кабалык Максим Александрович – ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, доцент института терапии и инструментальной диагностики, канд. мед.наук, e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Невзорова Вера Афанасьевна – ФГБОУ ВО Тихоокеанский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, директор института терапии и инструментальной диагностики, профессор, д-р.мед.наук, e-mail: smu.tgmu@gmail.com

Information about the authors

Kabalyk Maxim Aleksandrovich – Pacific State Medical University, associate professor of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Candidate of Medical Sciences, e-mail: maxi_maxim@mail.ru

Nevezorova Vera Afanasyevna – Pacific State Medical University, Director of the Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Professor Doctor of Medical Sciences, e-mail: smu.tgmu@gmail.com

Финансирование: исследование выполнено при поддержке гранта ТГМУ.

Funding: The study was carried out with the support of the PSMU.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interest.

Для цитирования:

Кабалык М.А., Невзорова В.А. ДИАГНОСТИКА СТРУКТУРНЫХ ФЕНОТИПОВ ОСТЕОАРТРИТА // Кафедра травматологии и ортопедии. 2019.№1 (35). с. 11- 16. [*Kabalyk M.A., Nevezorova V.A.* IDENTIFICATION OF STRUCTURAL PHENOTYPES OF OSTEOARTHRITIS // Department of Traumatology and Orthopedics. 2019.№1 (35). p. 11-16. In Russ].