

УДК 616.72-007.248

DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ43455>

ЛАБОРАТОРНО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ РАННИХ СТАДИЙ: ПОИСК ВЗАИМОСВЯЗЕЙ

В.И. Клементьева, Т.В. Чернышева, К.В. Корочина, И.Э. Корочина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург

Для цитирования: Клементьева В.И., Чернышева Т.В., Корочина К.В., Корочина И.Э. Лабораторно-инструментальное исследование коленных суставов пациентов с гонартрозом ранних стадий: поиск взаимосвязей // Медицинский академический журнал. – 2020. – Т. 20. – № 3. – С. 99–106. <https://doi.org/10.17816/MAJ43455>

Поступила: 14.07.2020

Одобрена: 21.08.2020

Принята: 07.09.2020

Цель исследования — с помощью лабораторных и инструментальных методов выявить особенности ремоделирования субхондральной костной ткани и выраженности синовита коленных суставов у пациентов на ранних стадиях гонартроза.

Материалы и методы. Исследование охватило 60 пациентов с гонартрозом (по критериям R.D. Altman, 1991) I и II рентгенологических стадий (по Kellgren J., Lawrence J., 1952). Было проведено комплексное клиническое (анамнез, жалобы, пальпация суставов, оценка боли по визуальной аналоговой шкале, лабораторное (содержание интерлейкина-6, остеокальцина, Beta-Cross Laps, С-реактивного белка и других показателей) и инструментальное (рентгенография, ультразвуковое исследование коленных суставов) обследование больных с последующей статистической обработкой данных.

Результаты. У пациентов со II стадией гонартроза уровни Beta-Cross Laps, С-реактивного белка оказались достоверно выше, размеры остеофитов больше, а толщина суставного хряща меньше, чем в группе пациентов с I стадией. Выявлена корреляционная зависимость между уровнем боли по визуальной аналоговой шкале и объемом верхнего наружного заворота сустава; интерлейкином-6 и размером остеофитов, объемом верхнего наружного заворота и уровнем Beta-Cross Laps; между Beta-Cross Laps и остеокальцином, размером остеофитов и некоторые другие взаимосвязи.

Выводы. У пациентов с гонартрозом I–II рентгенологических стадий наблюдается ремоделирование субхондральной костной ткани, сопровождающееся изменением ее метаболизма, что может стать одной из мишеней таргетной терапии. Сывороточный Beta-Cross Laps является важным маркером прогрессирования гонартроза на ранних стадиях.

Ключевые слова: ранний остеоартроз; коленные суставы; ультрасонография; Beta-Cross Laps; интерлейкин-6; остеокальцин.

LABORATORY AND INSTRUMENTAL STUDY OF KNEE JOINTS IN PATIENTS WITH EARLY GONARTHROSIS: SEARCH FOR RELATIONSHIP

V.I. Klementeva, T.V. Chernysheva, K.V. Korochina, I.E. Korochina

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

For citation: Klementeva VI, Chernysheva TV, Korochina KV, Korochina IE. Laboratory and instrumental study of knee joints in patients with early gonarthrosis: Search for relationship. *Medical Academic Journal*. 2020;20(3):99-106. <https://doi.org/10.17816/MAJ43455>

Received: July 14, 2020

Revised: August 21, 2020

Accepted: September 7, 2020

Aim was to identify features of subchondral bone remodeling and synovitis severity in patients with early knee osteoarthritis using laboratory and instrumental methods.

Materials and methods. The study covered 60 patients with I-II radiological stages (by J. Kellgren and J. Lawrence, 1952) of gonarthrosis (according to R.D. Altman, 1991). Complex of clinical (history, complaints, palpation of joints, pain assessment by Visual Analogue Scale [VAS]), laboratory (interleukin-6, osteocalcin, Beta-Cross Laps, C-reactive protein [CRP] and others) and instrumental (X-ray, ultrasonography of knee joints) examinations of patients was carried out with subsequent statistical data processing.

Results. In patients with stage II gonarthrosis, Beta-Cross Laps, CRP levels, osteophyte size were significantly higher, and articular cartilage thickness was lower in comparison with stage I group. Correlations were found between: pain intensity according to VAS and volume of upper torsion of knee joint; interleukin-6 and osteophyte size, vol-

Список сокращений

ВАШ — визуально-аналоговая шкала; ИЛ-1 — интерлейкин-1; ИЛ-6 — интерлейкин-6; ОА — остеоартроз; УЗИ — ультразвуковое исследование; СРБ — С-реактивный белок.

ume of upper torsion, Beta-Cross Laps; level of Beta-Cross Laps and osteocalcin, osteophyte size; and some other relationships.

Conclusion. In patients with I-II radiological stages of gonarthrosis, remodeling of subchondral bone is observed and accompanied by tissue turnover changes that it is could be used in targeted therapy. Serum Beta-Cross Laps is important marker for early progression of gonarthrosis.

Keywords: early osteoarthritis; knee joints; ultrasonography; Beta-Cross Laps; Interleukin-6; osteocalcin.

Введение

В настоящее время под остеоартрозом (ОА) подразумевают многогранную, гетерогенную группу заболеваний опорно-двигательного аппарата с вовлечением всех суставных структур и развитием воспалительных, биомеханических и метаболических нарушений, приводящих к необратимой функциональной недостаточности. Актуальность данного заболевания определяется рекордными темпами роста его распространенности. В России, согласно данным официальной статистики, за последние 20 лет число больных ОА увеличилось на 260 %. Они составляют четвертую часть всех пациентов с болезнями костно-мышечной системы, а в период с 2011 по 2016 г. отмечен рост общей заболеваемости ОА с 32,2 (в 2011 г.) до 35,7 (в 2016 г.) на 1000 населения [1]. В докладе Всемирной организации здравоохранения с отсылкой на данные Организации Объединенных Наций прогнозируется, что к 2050 г. 130 млн человек во всем мире будет страдать от ОА, из них 40 млн потеряют трудоспособность [2].

К сожалению, в реальной клинической практике врач чаще всего встречается с уже развернутым заболеванием, поэтому терапевтические вмешательства в лучшем случае только замедляют прогрессирование ОА, что определяет актуальность проблемы ранних стадий ОА [3]. В этот период естественные компенсаторные механизмы уже не могут контролировать «механический стресс», возникающий при обычной, привычной для конкретного индивидуума нагрузке, но грубые необратимые структурные изменения сустава еще не наступили [4]. Для предотвращения неблагоприятного исхода заболевания необходимо учитывать особенности раннего ремоделирования суставов.

В последнее десятилетие в патогенезе ОА широкое распространение получила теория о признании иницирующей роли повреждения субхондральной кости [5]. Ремоделирование костной ткани — процесс постоянный при наличии баланса между активностью остеобластов и остеокластов. Формирование аномальной субпопуляции остецитов в субхондральной костной ткани — важный фактор развития ОА [6, 7]. Этот процесс приводит

к инициализации специфического биохимического комплекса молекул, которые можно использовать как биологические маркеры ремоделирования. При анализе цикла жизни клеток костной ткани различают маркеры ранней, средней и поздней фазы дифференцировки. Маркерами ранней фазы считают С-концевые телопептиды коллагена I типа (Beta-Cross Laps), щелочную фосфатазу, средней — остеокальцин, поздней — кальцитонин и остеокальцин [8]. С-концевые телопептиды коллагена I типа (Beta-Cross Laps) представляют собой продукт деградации коллагена, который возникает в процессе остеокластической костной резорбции. Данный биологический маркер широко применяют в качестве показателя костной резорбции *in vitro*, в доклинических и клинических исследованиях ОА [6].

Важно, что при ОА уровень отдельных показателей костной резорбции повышается гораздо раньше, чем изменяются концентрации маркеров разрушения хряща, что может послужить предиктором развития данного заболевания. Было продемонстрировано, что показатели деградации суставного хряща менее чувствительны на ранних стадиях ОА, а терапевтическое воздействие антирезорбтивных препаратов значительно влияет на уровень хрящевых маркеров [9].

Результаты последних исследований [4, 10] также убедительно свидетельствуют о роли хронического воспаления в патогенезе ОА, что оправдывает замену прежнего названия болезни «остеоартроз» на современное «остеоартрит». Показано, что воспаление в синовиальной ткани при ОА менее выражено, чем у больных ревматоидным артритом, но более выражено, чем у здоровых людей [10]. Считают, что синовит связан с болью, плохой функциональностью сустава и может даже быть независимым фактором рентгенологического прогрессирования ОА [11]. На примере ОА суставов кисти были установлены достоверные взаимосвязи между воспалением, клиническим отеком мягких тканей и рентгенографическим прогрессированием заболевания в течение 5 лет [12].

Маркеры поражения синовиальной оболочки являются важнейшими диагностическими критериями ОА. К биохимическим

маркерам воспаления относят белки острой фазы (С-реактивный белок — СРБ, скорость оседания эритроцитов — СОЭ), медиаторы воспаления (циклооксигеназу, простагландины), цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли-альфа), хемокины и некоторые другие. Среди них наиболее часто обнаруживалась взаимосвязь ОА с интерлейкином-1 (ИЛ-1), интерлейкином-6 (ИЛ-6) и фактором некроза опухоли-альфа [13]. Роль ИЛ-6 в развитии ОА многопланова и неоднозначна. ИЛ-6 продуцируют Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, синовиальные фибробласты, он участвует в ряде биологических процессов, в том числе активации Т-лимфоцитов, индукции острофазового ответа, пролиферации синовиальных фибробластов и хондроцитов, усилении эффектов ИЛ-1 [14]. Повышенный уровень ИЛ-6 у пациентов с ОА коррелирует с частотой и тяжестью заболевания, ИЛ-6 играет ключевую роль в развитии патологии хряща, при этом увеличивает экспрессию антикатаболических факторов, выполняющих защитную функцию, так что этой двойной роли цитокина необходимо уделять особое внимание [15].

Представленные в литературе данные показали высокую применимость лабораторных маркеров для доклинической диагностики, ранней классификации и прогноза течения ОА, но в связи с гетерогенностью патогенеза заболевания ни один из маркеров пока не надежен [16]. Поиск эффективного прогностического инструмента следует фокусировать не только на комбинации нескольких маркеров [13], но и на адекватной визуализации ключевых структур сустава. В этом плане ультразвуковое исследование (УЗИ) обладает рядом преимуществ для диагностики раннего ОА: позволяет подробно обследовать разные элементы сустава за короткое время, характеризуется отсутствием нежелательного воздействия на организм, возможностью многократного исследования, дешевизной, данный метод хорошо переносим [17] и сопоставим по эффективности с магнитно-резонансной томографией [18].

Большинство работ по УЗИ-верификации ОА направлено на выявление структурных особенностей при этом заболевании. Так, в работе Orellana et al. (2019) [19] показано, что пациенты с более выраженными остеофитами оказались старше. Меньше работ посвящено исследованию инструментально-лабораторных параллелей при ОА. Zivanovic et al. (2011) [20], сравнивавшие УЗИ-параметры воспаления с уровнем cartilage oligomeric matrix protein в сыворотке пациентов с первичным ОА, обнаружили, что данный маркер имеет умеренное

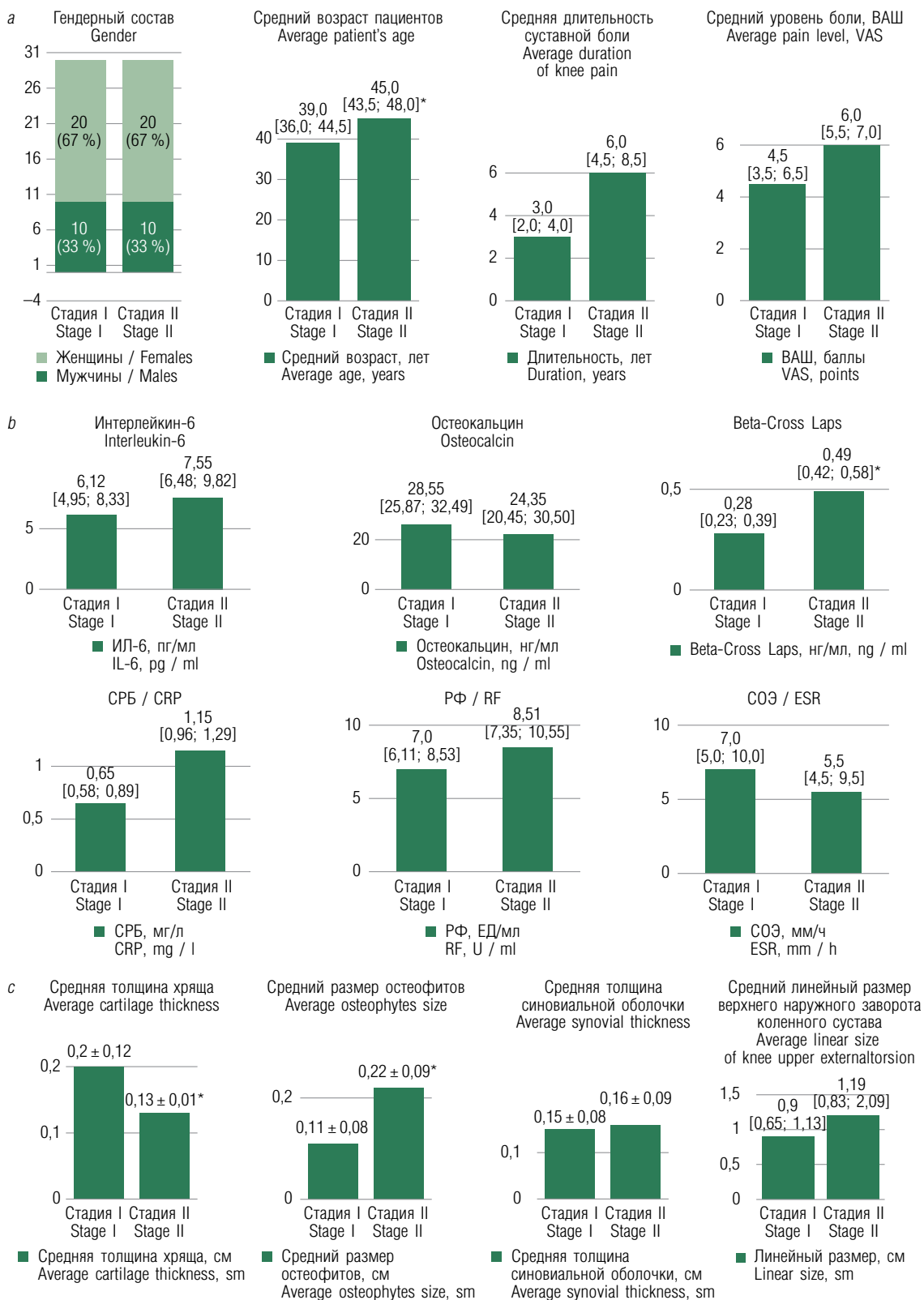
значение в оценке нарушения метаболизма синовиальной и хрящевой ткани у пациентов с ОА коленного сустава. Другие лабораторные маркеры практически не изучали. Все это в совокупности обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований и разработки информативных методов диагностики «раннего» ОА.

Цель исследования — с помощью лабораторных и инструментальных методов выявить особенности ремоделирования субхондральной костной ткани и выраженность синовита коленных суставов у пациентов на ранних стадиях гонартроза.

Материал и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета (выписка из протокола № 104 от 26.09.2014) и включало 60 пациентов с гонартрозом ранних стадий (I–II стадий по J. Kellgren и J. Lawgense, 1952 [22]), обратившихся в поликлиники г. Оренбурга по поводу боли в коленных суставах (артралгии). *Критериями включения* пациентов в исследование были наличие у них гонартроза I или II рентгенологической стадии по J. Kellgren и J. Lawgense (1952) и добровольное информированное согласие на участие. Диагноз «гонартроз» был сформулирован на основании международных критериев R.D. Altman (1991) [21]. Стадию гонартроза определяли с помощью рентгенографии коленных суставов в двух проекциях. *Критериями исключения* были сахарный диабет, онкологические заболевания, патология паразитовидных желез, остеопороз, прием в анамнезе препаратов с симптом-модифицирующим действием (хондропротекторов), глюкокортикоидов, антиостеопоротических средств и иных препаратов, которые влияют на плотность костной ткани.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от рентгенологической стадии заболевания суставов (I или II), по 30 человек в каждой, для выявления статистически значимых различий по исследуемым параметрам между группами (стадиями ОА). *Клиническое обследование* включало сбор анамнеза и жалоб, пальпацию суставов, оценку боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). *Лабораторные методы.* Всем пациентам был проведен необходимый объем лабораторных исследований для исключения других ревматологических заболеваний. Среди обязательных были определение уровня СРБ, СОЭ, содержание ревматоидного фактора, а также дополнительно оценивали



Результаты исследования больных гонартрозом I и II рентгенологических стадий: *a* — общеклинические данные; *b* — лабораторные данные; *c* — данные ультразвукового исследования; * статистически значимые различия при сравнении I и II стадий остеоартрита по *t*-критерию Стьюдента/*U*-критерию Манна — Уитни ($p < 0,05$). Численные значения представлены по типу: медиана [нижний квартиль; верхний квартиль], или среднееарифметическое значение \pm стандартное отклонение, или количество человек (процент от группы)

The results of study of patients with I and II radiological stages of gonarthrosis: *a* — clinical data; *b* — laboratory data; *c* — ultrasonography data; * the comparison I and II stages of osteoarthritis, statistically significant differences by Student's *t*-test / Mann-Whitney *U*-test ($p < 0.05$). Numerical values are presented as: median [low quartile; upper quartile], or arithmetic mean \pm standard deviation, or number of people (percentage of the group)

показатели ИЛ-6, остеокальцина и Beta-Cross Laps. Уровень ИЛ-6 определяли при помощи иммунохемилюминесцентного автоматического анализатора [Cobas 6000 (601)]; остеокальцина и Beta-Cross Laps — при помощи иммунохемилюминесцентного автоматического анализатора [Cobas 411 (E)].

Инструментальное исследование. Всем больным выполняли рентгенографию коленных суставов в двух проекциях, а также УЗИ суставов на аппарате ToshibaNemioSSA-580 А с линейным датчиком 7,5 МГц для оценки состояния гиалинового хряща, определения наличия и размеров остеофитов, толщины синовиальной оболочки и содержимого заворотов сустава. При этом выпот выявляли чаще всего в верхнем наружном завороте коленного сустава, так что его линейный размер был наиболее показательным.

Статистические методы. Статистическую обработку данных проводили с применением программных пакетов Statistica 10.0. С помощью теста Колмогорова – Смирнова получали вид распределения количественных данных. В каждой группе вычисляли среднеарифметическое значение и стандартное отклонение ($M \pm \delta$) при нормальном распределении данных или медиану, верхний и нижний квартили ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$), если переменные характеризовались ненормальным распределением. Затем оценивали достоверность различий между группами с помощью параметрического метода *t*-критерия Стьюдента в первом случае или непараметрического *U*-критерия Манна – Уитни во втором. Для обнаружения взаимосвязи между двумя непрерывными признаками выполняли корреляционный анализ (коэффициент корреляции *r*). Для всех показателей различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Общая характеристика больных. Среди вошедших в исследование было 20 (33,3 %) мужчин и 40 (66,7 %) женщин, их соотношение составило 1 : 2. Средний возраст больных — 43,5 [36,0; 49,0] года. Средняя длительность суставного синдрома, установленная со слов

пациентов о дебюте артралгий в анамнезе, составила 5,0 [3,5; 7,0] года. Интенсивность боли по ВАШ в среднем соответствовала 5,0 [4,0; 6,0] балла. Уровень ИЛ-6 у больных с ОА был 6,56 [5,06; 8,45] пг/мл; остеокальцина — 24,82 [18,59; 29,15] нг/мл; Beta-Cross Laps — 0,37 [0,24; 0,49] нг/мл; СРБ — 1,0 [0,85; 1,26] мг/л; ревматоидного фактора — 7,81 [7,32; 9,19] ЕД/мл; СОЭ — 7,5 [5,5; 9,5] мм/ч.

Результаты

Основные результаты клинико-лабораторного и инструментального исследований пациентов с гонартрозом I и II рентгенологических стадий представлены на рисунке.

Как видно из таблицы, при оценке общеклинических данных пациентов достоверных гендерных различий между группами пациентов с I и II стадиями гонартроза выявлено не было. Средний возраст больных во второй группе был больше. Средняя продолжительность суставного синдрома у больных в этой группе была также закономерно больше. Достоверные различия по выраженности боли по ВАШ между исследуемыми группами отсутствовали ($p = 0,12$).

По данным лабораторного метода исследования превышения показателей относительно референсных значений не было. Тем не менее уровень Beta-Cross Laps и СРБ у больных со II стадией гонартроза оказался достоверно выше.

Исходя из результатов УЗИ установлено достоверное снижение толщины суставного хряща и увеличение размеров остеофитов в группе больных со II стадией гонартроза по сравнению с пациентами с I стадией.

В результате корреляционного исследования выявлен ряд достоверных взаимосвязей между изучаемыми количественными показателями. При оценке общеклинических данных было обнаружено, что возраст пациентов закономерно и достоверно коррелирует с клинической длительностью гонартроза ($r = 0,34$, $p = 0,032$),

Коэффициенты корреляций между данными лабораторного и инструментального методов исследования больных гонартрозом ($p < 0,05$)

Coefficients of correlations between data of laboratory and instrumental methods in patients with gonarthrosis ($p < 0.05$)

Показатели	Интерлейкин-6	Beta-Cross Laps	Скорость оседания эритроцитов	С-реактивный белок
Средний размер остеофитов	0,91	0,79	0,69	—
Средний объем содержимого верхнего наружного заворота	0,74	0,78	0,76	—
Интерлейкин-6	—	0,64	—	—
Остеокальцин	—	0,68	—	0,69

уровнем боли по ВАШ ($r = 0,11$, $p = 0,045$). При поиске клинико-инструментальных взаимосвязей установлена достоверная ассоциация между ВАШ и объемом содержимого в верхнем наружном завороте ($r = 0,65$, $p = 0,015$). Достоверные взаимосвязи между лабораторными и инструментальными данными пациентов с гонартрозом представлены в таблице ($p \leq 0,05$).

Обсуждение

В результате исследования были выявлены некоторые клинические, лабораторные и инструментальные особенности гонартроза на ранних стадиях, взаимосвязи между изучаемыми признаками. Среди обследованных пациентов женщин было в 2 раза больше, чем мужчин, что согласуется с литературными данными о гендерной особенности поражения коленного сустава преимущественно у женщин. Уровень боли по ВАШ не зависел от рентгенологической стадии ОА, что является одной из особенностей данного заболевания: уровень боли в суставах даже у рентген-негативных больных может быть сопоставим с таковой при более выраженных стадиях [3]. Достоверный рост остеофитов, повышение уровня Beta-Cross Laps и его ассоциации не только с «костными», но и с «воспалительными» лабораторно-инструментальными показателями свидетельствуют о раннем вовлечении субхондральной костной ткани в суставное ремоделирование при ОА. Сходные данные были получены в исследовании Е.В. Гладковой с соавт. (2019) [23]: у пациенток с начальными проявлениями ОА коленных суставов по сравнению со здоровыми была значимо увеличена концентрация маркеров ремоделирования костной ткани, в том числе Beta-Cross Laps. При этом уровень маркера поздней фазы дифференцировки остеокальцина в нашем исследовании значимо не менялся, что можно также считать закономерным на ранних стадиях ОА. Уровень ИЛ-6 в нашей работе не отличался на I и II стадиях гонартроза, что согласуется с данными зарубежных [24] и отечественных авторов [25], но в сравнении с исследованием Светловой и соавт. (2009) уровень СРБ в нашем исследовании по мере рентгенологического прогрессирования ОА незначительно, но достоверно возрастал. Можно говорить о тенденции к активации синовиального воспаления по мере прогрессирования гонартроза. Уровень СРБ является одним из чувствительных, но не специфических маркеров воспаления, так что данные о его значимости при ОА в литературе противоречивы. T.D. Spector et al. (1997) [26] показали, что его

уровень у женщин с ранним ОА коленного сустава повышался; в работе Е.В. Гладковой и соавт. (2019) [23] у пациенток с начальными проявлениями ОА коленных суставов по сравнению с контрольной группой уровень СРБ не имел достоверных различий.

Заключение

У пациентов с гонартрозом I–II рентгенологических стадий наблюдается комплексное ремоделирование субхондральной костной ткани, сопровождающееся изменением ее метаболизма, что может стать одной из терапевтических мишеней при развитии таргетной терапии в рамках индивидуализированного подхода в лечении пациентов. Сывороточный Beta-Cross Laps является актуальным маркером прогрессирования ОА на ранних стадиях.

Дополнительная информация

Финансирование. Спонсорская помощь отсутствует.

Соблюдение этических норм. Выполнение исследования одобрено локальным этическим комитетом Оренбургского государственного медицинского университета.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов

В.И. Клементьева — набор больных в исследование, проведение клинико-лабораторного обследования пациентов, оценка результатов.

Т.В. Чернышева — концепция и дизайн исследования, проведение инструментального исследования (УЗИ суставов), оценка полученных данных, критический анализ текста статьи.

К.В. Корочина — ассистирование при проведении УЗИ суставов, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

И.Э. Корочина — обзор литературы, участие в выполнении клинико-лабораторного обследования пациентов, написание текста статьи.

Литература

1. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 4. – С. 416–422. [Kabalyk MA. Prevalence of osteoarthritis in Russia: regional aspects of trends in statistical parameters during 2011–2016. *Rheumatology science and practice*. 2018;56(4):416–422. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-416-422>.
2. World Health Organisation. Priority diseases and reasons for inclusion. 6.12. Osteoarthritis. Available from:

- https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/Ch6_12Osteo.pdf.
3. Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики // Современная ревматология. – 2020. – Т. 14. – № 3. – С. 140–145. [Alekseeva LI, Telyshev KA. Early osteoarthritis: development of diagnostic criteria. *Modern rheumatology journal*. 2020;14(3):140-145. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-140-145>.
 4. Каратеев А.Е., Ли́ла А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56. – № 1. – С. 70–81. [Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches. *Rheumatology science and practice*. 2018;56(1):70-81. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81>.
 5. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. – 2009. – Т. 47. – № 4. – С. 41–48. [Alexeeva LI, Zaitseva EM. Role of subchondral bone in osteoarthritis. *Rheumatology science and practice*. 2009;47(4):41-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2009-1149>.
 6. Кабалык М.А. Биомаркеры и участники ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 36–41. [Kabalyk MA. Biomarkers of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. *Pacific medical journal*. 2017;(1):36-41. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.37-41>.
 7. Kraus VB, Hsueh MF. Biomarkers and osteoarthritis. In: *Genomic and precision medicine (Third edition). Infectious and inflammatory disease*. Elsevier; 2019. P. 429-444. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801496-7.00022-8>.
 8. Igarashi M, Sakamoto K, Nagaoka I. Effect of glucosamine, a therapeutic agent for osteoarthritis, on osteoblastic cell differentiation. *Int J Mol Med*. 2011;28(3):373-379. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2011.686>.
 9. Richette P, Roux C. Impact of treatments for osteoporosis on cartilage biomarkers in humans. *Osteoporos Int*. 2012;23(Suppl 8):S877-880. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2165-9>.
 10. Ширинский В.С., Казыгашева Е.В., Ширинский И.В. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – № 1. – С. 39–48. [Shirinsky VS, Kazygashева EV, Shirinsky IV. Inflammation and immunity: a role of pathogenesis of osteoarthritis. *Medical immunology (Russia)*. 2019;21(1):39-48. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2019-1-39-48>.
 11. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: Current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):18. <https://doi.org/10.1186/s13075-017-1229-9>.
 12. Mathiessen A, Slatkowsky-Christensen B, Kvien TK, et al. Ultrasound-detected inflammation predicts radiographic progression in hand osteoarthritis after 5-years. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(5):825-830. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207241>.
 13. Стогов М.В., Овчинников Е.Н. Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. Аналитический обзор // Гений ортопедии. – 2016. – № 1. – С. 96–103. [Stogov MV, Ovchinnikov EN. Laboratory tests in pre-clinical diagnosis of osteoarthritis. An analytical review. *Genij ortopedii*. 2016;(1):96-103. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2016-1-96-103>.
 14. Насонов Е.Л., Ли́ла А.М. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и надежды // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 6. – С. 590–599. [Nasonov EL, Lila AM. Inhibition of interleukin 6 in immune inflammatory rheumatic diseases: achievements, prospects, and hopes. *Rheumatology science and practice*. 2017;55(6):590-599. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-590-599>.
 15. Wiegertjes R, Loo FA, Davidson EN. A roadmap to target interleukin-6 in osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(10):2681-2694. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa248>.
 16. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):457-463. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.006>.
 17. Алексеев Д.Л., Никишина И.П. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата в диагностике и мониторинге активности болезни при ювенильных артритах // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55. – № 6. – С. 647–654. [Alekseev DL, Nikishina IP. Ultrasound examination of the locomotor system in the diagnosis and monitoring of disease activity in juvenile arthritis. *Rheumatology science and practice*. 2017;55(6):647-654. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-647-654>.
 18. Макарова М.В., Агапитов А.В., Юницына А.В., и др. Ультразвуковая сонография и магнитно-резонансная томография в выявлении дегенеративных изменений при рентгенологически нулевой стадии остеоартроза коленных суставов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2014. – № 1. – С. 100. [Makarova MV, Agapitov AV, Yunitsina AV, et al. Ultrasound sonography and magnetic resonance imaging in the detection of degenerative changes of X-ray negative osteoarthritis of the knee. *Journal of new medical technologies. eJournal*. 2014;(1):100. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.12737/5945>.
 19. Orellana C, Moreno M, Calvet J, et al. Ultrasound findings in patients with femoracetabular impingement without radiographic osteoarthritis: A pilot study. *J Ultrasound Med*. 2019;38(4):895-901. <https://doi.org/10.1002/jum.14768>.
 20. Zivanovic S, Rackov LP, Zivanovic A, et al. Cartilage oligomeric matrix protein – inflammation biomarker in knee osteoarthritis. *Bosn J Basic Med Sci*. 2011;11(1):27-32. <https://doi.org/10.17305/bjbm.2011.2619>.
 21. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1991;27(Suppl.):10-12.

22. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 1957;16(4):494-502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>.
23. Гладкова Е.В., Ромакина Н.А., Бабушкина И.В., и др. Роль нарушений ремоделирования гиалинового хряща в патогенезе ранних стадий остеоартроза коленных суставов // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2019. — № 1. — С. 46–49. [Gladkova EV, Romakina NA, Babushkina IV, et al. The role of derangements in hyaline cartilage remodeling in pathogenesis of the early stages of knee osteoarthritis. *Pacific medical journal.* 2019;(1):46-49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2019.1.46-49>.
24. Ishibashi K, Sasaki E, Ota S, et al. Detection of synovitis in early knee osteoarthritis by MRI and serum biomarkers in Japanese general population. *Sci Rep.* 2020;10(1):12310. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69328-w>.
25. Светлова М.С., Ромашина В.В., Везикова Н.Н., и др. Оценка содержания С-реактивного белка, интерлейкинов-1 и -6 и рецепторного антагониста интерлейкина-1 в крови больных ранним остеоартрозом коленных суставов // Терапевтический архив. — 2009. — Т. 81. — № 6. — С. 52–55. [Svetlova MS, Romashina VV, et al. Content of C-reactive protein, interleukin-1, interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in the blood of patients with early osteoarthritis of the knee joints. *Terapevticheskii arkhiv.* 2009;81(6):52-55. (In Russ.)]
26. Spector TD, Hart DJ, Nandra D, et al. Low-level increases in serum C-reactive protein are present in early osteoarthritis of the knee and predict progressive disease. *Arthritis Rheum.* 1997;40(4):723-727. <https://doi.org/10.1002/art.1780400419>.

Сведения об авторах / Information about the authors

Валерия Игоревна Клементьева — ассистент кафедры внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург. E-mail: squirell4enok@mail.ru.

Татьяна Викторовна Чернышева — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург. E-mail: zaitv@yandex.ru.

Кристина Валерьевна Корочина — канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней. ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург. E-mail: kris_kor@inbox.ru.

Ирина Эдуардовна Корочина — канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии. ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург. E-mail: iris_kor@inbox.ru.

Valeriya I. Klementeva — assistant of The Department of Internal Diseases. Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia. E-mail: squirell4enok@mail.ru.

Tatyana V. Chernysheva — MD, PhD, Head of the Department of Internal Diseases. Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia. E-mail: zaitv@yandex.ru.

Kristina V. Korochina — MD, PhD, assistant of The Department of Internal Diseases. Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia. E-mail: kris_kor@inbox.ru.

Irina E. Korochina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Polyclinic Therapy, Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia. E-mail: iris_kor@inbox.ru.

✉ Контактное лицо / Corresponding author

Кристина Валерьевна Корочина / Kristina V. Korochina
E-mail: kris_kor@inbox.ru