

высокую дифференциально диагностическую ценность [5]. Это говорит о том, что как важно разработать специфические биомаркеры не только для тау патологии при болезни Альцгеймера.

За последние 20 лет наблюдается огромное количество исследований по жидкостным биомаркерам для болезни Альцгеймера. Основные биомаркеры БА ЦСЖ Т-тау, Р-тау и Аβ42 (и соотношение Аβ42/40) были оценены в сотнях клинических нейробиохимических исследований с высокими результатами, показывающими высокую диагностическую точность при болезни Альцгеймера. Эти биомаркеры прошли этап стандартизации, а новые версии анализов на полностью автоматизированных инструментах демонстрируют отличную аналитическую производительность. Основные биомаркеры БА сегодня являются частью диагностических критериев исследования, и мы предвидим более широкое использование этих диагностических тестов в обычной клинической практике. Набор биомаркеров БА в ЦСЖ был расширен новыми биомаркерами, отражающими дополнительные аспекты патологии БА, такие как синаптическая дисфункция. Мы предусматриваем дальнейшее развитие и проверку анализов, отражающих другие патологии, распространенных при возрастных нейродегенеративных расстройствах, включая деменцию с тельцами Леви, достигающих стадии клинического применения в ближайшие годы, так что ЦСЖ биомаркеры могут быть частью персонализированного подхода медицины для улучшения оценки пациентов с когнитивными нарушениями.

Список литературы

1. Prince M., Bryce R., Albanese E., Wimo A., Ribeiro W., Ferri C.P. (2013) The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 9, 63-75.e62.
2. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hall K., Hasegawa K., Hendrie H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Menezes P.R., Rimmer E., Scuzza M. (2005). Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet* 366, 2112-2117.
3. Bateman R.J., Xiong C., Benzinger T.L., Fagan A.M., Goate A., Fox N.C., Marcus D.S., Cairns N.J., Xie X., Blazey T.M., Holtzman D.M., Santacruz A., Buckles V., Oliver A., Moulder K., Aisen P.S., Ghetti B., Klunk W.E., McDade E., Martins R.N., Masters C.L., Mayeux R., Ringman J.M., Rossor M.N., Schofield P.R., Sperling R.A., Salloway S., Morris J.C. (2012) Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367, 795-804.
4. Jack C.R. Jr., Knopman D.S., Jagust W.J., Shaw L.M., Aisen P.S., Weiner M.W., Petersen R.C., Trojanowski J.Q. (2010) Hypo-thetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9, 119-128.
5. Sheinerman K.S., Umansky S.R. (2013) Circulating cell-free microRNA as biomarkers for screening, diagnosis and monitoring of neurodegenerative diseases and other neurologic pathologies. *Front Cell Neurosci* 7, 150.
6. Bekris L.M., Lutz F., Montine T.J., Yu C.E., Tsuang D., Peskind E.R., Leverenz J.B. (2013) MicroRNA in Alzheimer's disease: An exploratory study in brain, cerebrospinal fluid and plasma. *Biomarkers* 18, 455-466.
7. Seubert P., Vigo-Pelfrey C., Esch F., Lee M., Dovey H., Davis D., et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature*. 1992;359(6393):325-7.
8. Nakamura T., Shoji M., Harigaya Y., Watanabe M., Hosoda K., Cheung T.T., et al. Amyloid beta protein levels in cerebrospinal fluid are elevated in early-onset Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1994;36(6):903-11.
9. Iwatsubo T., Odaka A., Suzuki N., Mizusawa H., Nukina N., Ihara Y. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end-specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43). *Neuron*. 1994;13(1):45-53.
10. Motter R., Vigo-Pelfrey C., Kholodenko D., Barbour R., Johnson-Wood K., Galasko D., et al. Reduction of beta-amyloid peptide42 in the cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease. *Annals of neurology*. 1995;38(4):643-8.
11. Olsson B., Lautner R., Andreasson U., Ohrfelt A., Portelius E., Bjerke M., et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology*. 2016;15(7):673-84.
12. Blennow K., White L.R., Launer L.J. CSF A beta 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003;60(4):652-6.
13. Fagan A.M., Mintun M.A., Mach R.H., Lee S.Y., Dence C.S., Shah A.R., et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid A beta42 in humans. *Annals of neurology*. 2006;59(3):512-9.
14. Palmqvist S., Zetterberg H., Blennow K., Vestberg S., Andreasson U., Brooks D.J., et al. Accuracy of brain amyloid detection in clinical practice using cerebrospinal fluid beta-amyloid 42: a cross-validation study against amyloid positron emission tomography. *JAMA Neurol*. 2014;71(10):1282-9.
15. Blennow K., Mattsson N., Scholl M., Hansson O., Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2015;36(5):297-309.
16. Palmqvist S., Mattsson N., Hansson O., Alzheimer's Disease Neuroimaging I. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid-beta accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain*. 2016;139(Pt 4):1226-36.
17. Shoji M., Matsubara E., Kanai M., Watanabe M., Nakamura T., Tomidokoro Y., et al. Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* 1998;158(2):134-40.

РАННИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Галеева А.Р., Мясникова Е.В.

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова»,
Чебоксары, e-mail : galeeva-arina@mail.ru,
myasnikova.ewgenia@yandex.ru

Научный руководитель: Шамитова Е.Н.

В статье представлены данные обзора литературы о проявлениях остеоартроза, и их характеристики. Рассмотрены патогенез и определение остеоартроза, различные маркеры и их применение в клинической практике.

В наше время достаточно много исследований посвящено нарушениям опорно-двигательного аппарата, в том числе остеоартроза, своевременной постановке диагноза и назначению лечения. Актуальность данной проблемы состоит в том, что это имеет очень важное клиническое значение, особенно в диагностике, поскольку, зная проявления остеоартроза на ранних стадиях, их характеристику, способность predispose к возникновению каких-либо заболеваний, можно выявить группу риска, составить примерный план действий по предотвращению развития патологий и ведению пациентов с уже возникшими заболеваниями.

Материалы и методы: обзор и анализ некоторых клинических исследований, связанных

с различными нарушениями опорно-двигательного аппарата, изучение научной литературы отечественных ученых, и заключении вывода о возможных предикторах остеоартроза.

Результаты и обсуждения. Для начала необходимо рассмотреть определение и патогенез остеоартроза. Остеоартроз (остеоартрит)-заболевание суставов, при котором первичные изменения в основном дегенеративного характера возникают в суставном хряще. Воспалительный компонент непостоянен, протекает в виде эпизодов и мало выражен.

Выделяют первичный (идиопатический) и вторичный остеоартроз, которые приводят к изменениям других тканей сустава: субхондральной кости-с её уплотнением (остеосклероз) и разрастаниями (остеофиты), синовиальной оболочки-с развитием реактивной гиперемии, очагового воспаления (синовит) и последующим фиброзом.

Рассмотрим клинические исследования, связанные с изучением и применением некоторых маркеров у пациентов с радиографическими признаками остеоартрита.

Изучение особенностей синтетической активности коллагена II типа, составляющего до 95 % всего объема коллагеновых белков суставного гиалинового хряща проводилось на основании определения интенсивности накопления проколлагена с карбоксильными – С (РПСР или СРП) и аминоксодержащими N-терминальными группами (РПАНР или РПНР) как в синовиальной жидкости, так в плазме и сыворотке крови. Коллаген II типа (Col II) преобладает в межклеточном веществе гиалинового хряща. Col II синтезируется в форме проколлагена с аминсодержащей (N)-терминальной группой (РПНР, РПАНР) и карбоксильной (С)-терминальной группой (РПСР или СРП), которые в дальнейшем отщепляются при образовании фибриллярной формы коллагена. Следовательно, является целесообразным использование иммуноферментного анализа с целью определения синтетической активности коллагена II типа, как признака патологического метаболизма хряща. Так, изменения в содержании РПНР в синовиальной жидкости соответствовали радиографическим признакам остеоартрита коленного сустава. Использование иммуногистохимического метода для выявления пептидов, образованных из Col II N-пропептида, демонстрирует повышение уровня пропептида в моче и плазме крови пациентов, страдающих остеоартритом. Однако вышеупомянутые маркеры не нашли применения с диагностической целью. Известно, что у пациентов с ОА, как правило, отмечается возрастание концентрации в моче С – терминальных телопептидов (СТХ-II), что соответствует выраженности синовита и сопровождается снижением минерализации костной ткани. В то же время, согласно результатам проведенных гистологи-

ческих исследований, (СТХ-II) может быть выявлен не только в суставной хрящевой ткани, но и в кальцифицированных участках субхондральной кости, что не позволяет однозначно трактовать его происхождение.

В настоящее время более широкое применение нашли маркеры, выявляющие разрушение Col II. Среди них С-терминальная группа телопептида Col II (СТХ-II), которая определяется иммуноферментным анализом в моче пациентов, страдающих остеоартритом, и является наиболее специфичным и многообещающим биомаркером для мониторинга остеоартрита. Данный маркер нашел применение при диагностике остеоартрита и ревматоидного артрита, так как является высокочувствительным детектором структурных изменений хряща, увеличение содержания которого сочетается с синовитом и снижением минерализации костной ткани, что характерно для воспалительных артритов[8,9]. Однако в ряде случаев у пациентов, страдающих остеоартритом и ревматоидным артритом, выявлялось нормальное содержание СТХ-II, более того в ряде случаев СТХ-II обнаруживался в кальцифицированном участке кости, под суставным хрящем, что подразумевает образование СТХ-II не только в хрящевом матриксе и ставит под вопрос сам источник его образования. В практике изменения в составе СТХ-II могут быть использованы для диагностики остеоартрита в сочетании с другими биомаркерами, в частности сочетание маркеров синтеза (РПАНР) и распада (СТХ-II) коллагена II типа. Так, в работах Garnero et al. было показано, что у пациентов, страдающих остеоартритом колена и имеющих наиболее высокий уровень СТХ-II (деградация коллагена) и низкий уровень РПАНР (синтез коллагена), выявлялась наиболее быстрая прогрессия процессов дегенерации сустава. Следовательно, можно предположить, что использование комбинации двух данных биомаркеров позволит выявить пациентов с высоким риском быстрой прогрессии заболевания. СТХ-II был также использован в исследованиях пациентов, получавших кальцитонин, при этом было также определено количество металлопротеиназ (ММР-3, ММР-13), ферментов разрушающих коллаген. Было выявлено значительное снижение металлопротеиназ при лечении пациентов кальцитонином.

Рассмотрим некоторые статьи из научных журналов, где дается информация об исследованиях, проведенных по данной проблеме.

В 2012 году в журнале «Вестник новых медицинских технологий» была опубликована статья «Проблемы диагностики и лечения больных остеоартрозом», автором которой является И.А.Страдубцева. В ней рассказывается о том, что ведется интенсивный поиск возможных биологических маркеров (БМ) дегенерации и репарации тканей сустава (главным образом, хрящевой

и костной). Некоторые БМ в сыворотке крови определяют уже сегодня: гликозаминогликаны (ГАГ), олигомерный матриксный протеин хряща (СОМР – белок) и др. ГАГ – один из самых важных компонентов матрикса хряща (входят в состав протеогликанов – макромолекулы, в которых стержневой белок связан с одной или несколькими цепями ГАГ). ГАГ разделяют на 2 группы: несulfатированные (гиалуроновая кислота, хондроитин) и sulfатированные (хондроитин sulfат и кератан sulfат). Совместно с коллагеновыми волокнами ГАГ обеспечивают устойчивость хряща к внешним воздействиям. БМ можно использовать в качестве критериев эффективности в клинических исследованиях как медикаментозных, так и немедикаментозных методов лечения, а также для мониторингирования патогенетического лечения. Однако существует две взаимосвязанные проблемы: отсутствие способов лечения с доказанными свойствами «модифицировать структуру» или «модифицировать болезнь» во многом связано с отсутствием надежных БМ и наоборот, отсутствие специфических маркеров метаболизма тканей суставов во многом обусловлено недостатком контролируемых исследований способов лечения с названными свойствами [8, 9].

В 2015 году авторами Забелло Т.В., Миromanов А.М., Миromanова Н.А. была опубликована статья «Генетические аспекты развития остеоартроза». В данной статье рассматрива-

лась роль в развитии ОА общей конституции (старение, пол, ожирение, наследственность, репродуктивные особенности) и неблагоприятны механических (травмы, профессиональные и бытовые вредности, осанка) факторов. Так же говорилось о том, что распространенность ОА обусловлена и генетическими факторами, что подтверждается высоким индексом наследования заболевания (0,39–0,65 среди близнецов) независимо от предрасполагающих факторов внешней среды или демографических особенностей. Дальнейшие результаты генотипической обусловленности к ОА показали, что основными генами являются гены II, VI, IX подтипов коллагена и хрящевого тромбоспондина, матриксных металлопротеаз. Ряд экспериментов, проведенных на модельных животных, подтвердил значимость данных генов в патогенезе ОА. Тяжелые нарушения наблюдались у мышей с мутацией в гене Col2a1, которые приводили не только к ахондроплазии и раннему развитию ОА суставов, но и к нарушению остеогенеза и даже к летальным исходам [4]. Мутации в гене СОМР вызывают различной степени ахондроплазию, спондилоэпифизарную дисплазию и развитие генерализованного ОА [4]. Допускается, что у мышей дефект гена Col6a1 приводит к нарушению пространственной структуры данного белка и раннему развитию ОА [4]. Мутации в гене Col9a1 сопровождались развитием ОА конечностей без выраженной ахондроплазии и спондилоэпифизарной дисплазии у мышей.

Классификация маркеров деградации и синтеза внеклеточного матрикса хряща и кости, используемых в диагностике ОА в зависимости от потенциального их использования

Маркер	Исследуемый материал	Признак	Классификация VIPED
1	2	3	4
Маркеры деградации межклеточного матрикса кости:			
Пиридинолин (PYR, pyridinoline)	Моча	Увеличение	В
N-концевой телопептид коллагена I типа (NTX-I)	Моча, сыворотка крови	Увеличение	D
C-концевой телопептид коллагена I типа (CTX-I)	Моча, сыворотка крови	Увеличение	P
Маркеры синтеза межклеточного матрикса кости:			
Остеокальцин (N-MID)	Сыворотка крови	-	P
Маркеры деградации межклеточного матрикса хряща:			
C-концевой телопептид коллагена II типа (CTX-II)	Моча, синовиальная жидкость	Увеличение	В, P, E, D
$\alpha 1$ -цепь коллагена II типа (HELIX-II)	Моча	Увеличение	P
Нонапептид коллагена II типа (Coll 2-1)	Моча, сыворотка крови	Увеличение	P
NO2-форма наонапептида коллагена II типа (Coll 2-1 NO2)	Моча, сыворотка крови	Увеличение	P
C2C, COL2- ^{3/4} C (длинный) эпитоп	Моча, сыворотка крови	Увеличение	P, E
C1,2C, анализ, который обнаруживает COL2- ^{3/4} C (короткий) эпитоп	Моча, сыворотка крови	Увеличение	P, E
Олигомерный матриксный белок хряща (СОМР)	Сыворотка крови, синовиальная жидкость	Увеличение	В, P, D
Пентозидин (маркер гликозилирования) (Pentosidine)	Моча, сыворотка крови	Увеличение	P
Матриксные металлопротеазы (MMPs)	Сыворотка крови	-	В, P, E

Окончание таблицы			
1	2	3	4
Тканевой ингибитор MMPs (TIMPs)	Сыворотка крови	-	B, P
Маркеры синтеза межклеточного матрикса хряща:			
N-пропептид IIA коллагена типа II (PIIANP)	Сыворотка крови	Снижение	P
Общий PIIANP (Total PIIANP)	Сыворотка крови	Снижение	D
C-пропептид коллагена типа II (PIICP)	Сыворотка крови, синовиальная жидкость	-	P, D
Аггрекан, эпитоп 849 (Aggrecan Epitope 846, cartilage content)	Синовиальная жидкость	Увеличение	E
Маркеры распада биополимеров синовия:			
Glc-Gal-пиридинолин (Glc-Gal-PYD)	Моча	Увеличение	E
Биополимеры синовия:			
Хрящевой гликопротеин-39 (YKL-40)	Сыворотка крови, синовиальная жидкость	Увеличение	B, E
Гиалуроновая кислота	Сыворотка крови	Увеличение	B, P

Примечание. «-» – признак «может как увеличиваться, так и снижаться». Применение теста: B – для оценки заболеваемости; P – прогноз; E – эффективность лечения; D – диагностика.

Так же стоит обратить внимание на статью опубликованную в 2013 году под авторством В.А. Филиппенко, Ф.С. Леонтьева, Д.В. Морозенко, И.В. Корж – «Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов». Авторы провели исследования, в результате которых было выявлено, что изменения гемостаза на терминальных стадиях остеоартроза проявляются нарушением системы фибринолиза, что создает риск развития тромбозов. Так же было выявлено, что иммунологические нарушения у больных на терминальных стадиях остеоартроза проявляются изменением клеточного и гуморального иммунитета [5]. При этом роль иммунологических нарушений в возникновении послеоперационных осложнений в настоящее время не вызывает сомнений. Изменение иммунного статуса до и после первичного эндопротезирования тазобедренного сустава изучали многие ученые, однако исследования эти малочисленны и противоречивы [5]. Показатели C-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина (IL) 6 и иммуноглобулинов G используют для оценки степени воспаления при парапротезной инфекции после эндопротезирования крупных суставов [5].

В статье М.В. Стогова и Е.Н. Овчинникова «Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза» рассматриваются исследования, позволившие сформировать т.н. VIPED-классификацию маркеров обмена кости, хряща и синовия для диагностики и мониторинга развития остеоартроза [6]. По классификации VIPED все биохимические маркеры были разбиты на группы в зависимости от потенциального использования каждого маркера в клинической практике для: B (burden of disease) – оценки заболеваемости; I (investigative) – исследователь-

ских целей; P (prognostic) – прогноза; E (efficacy of intervention) – оценки эффективности лечения; D (diagnostic) – диагностики ОА (таблица, по [7]).

Заключение

Подводя итоги, можно сказать, что выявление пациентов на ранней стадии ОА до появления клинической и рентгенологической симптоматики, является возможным при применении комплексного инструментально-лабораторного обследования, включающего в себя как лабораторные, так и инструментальные методы объективизации состояния суставных структур.

Список литературы

1. Гладкова Е.В. Биохимические предикторы нарушений метаболизма хрящевой ткани в диагностике ранних проявлений остеоартроза. Клиническая лабораторная диагностика. 2020; 65 (3): 155-162.
2. Вельтишев Ю.Е., Комаров Ф.И., Навашин С.М. Справочник практического врача / Под ред. А.И. Воробьева. 4-е изд., Т. I.
3. Стародубцева И.А. Проблемы диагностики и лечения больных остеоартрозом: обзор литературы. Вестник новых медицинских технологий. 2012; 19 (2): 391-2.
4. Забелло Т.В., Миromanов А.М., Миromanова Н.А. Генетические аспекты развития остеоартроза // Фундаментальные исследования. 2015.
5. Филиппенко В.А., Леонтьева Ф.С., Морозенко Д.В., Корж В.И. Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов (обзор литературы). Ортопедия, травматология и протезирование. 2013.
6. Стогов М.В., Овчинников Е.Н. Лабораторные тесты в доклинической диагностике остеоартроза. (Аналитический обзор). Гений ортопедии. 2016.
7. Rousseau J.C., Delmas P.D. Biological markers in osteoarthritis // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. 2007. Vol. 3. No. 6. P. 346-356.
8. Мужской остеопороз – медицинская или социальная проблема? Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Гурьянова Е.А., Заводовский Б.В., Шамитова Е.Н. Современные проблемы науки и образования. 2019. № 1. С. 53.
9. Shamitova E.N., Pikushkin V.V., Myasnikova I.A. Biochemical markers of skin ageing. European Journal of Natural History. 2018. № 3. P. 13-16.