

УДК: 616.72-007.17-007.24-07-085:616-018.3-008.9

ДИСМЕТАБОЛІЗМ ХРЯЦОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ: ЛАБОРАТОРНО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ДІАГНОСТИКА ТА ШЛЯХИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ

Федьков Д.Л., Труш І.Ф., Оліфіренко О.І.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Ключові слова: остеоартроз, фактори ризику, матриксні металопротеїнази, С-кінцевий телопептид колагену 2-ого типу, олігомерний матриксний протеїн, ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія, хворобо-модифікуючі препарати.

Остеоартроз (ОА) - найбільш поширене захворювання суглобів, яке патогенетично обумовлено дегенеративно-деструктивними змінами хрящової та кісткової тканини, що призводять до руйнування суглобового хряща та субхондрального склерозу кісток з утворенням остеофітів. Прогресування ОА призводить до значного обмеження фізичної активності хворих, оскільки патологічний процес в першу чергу розвивається в функціонально найактивніших суглобах (колінні, кульшові, суглоби хребта, дрібні суглоби кистей [22, 11]. Ця робота висвітлює особливості патологічних процесів, які відбуваються в хрящовій тканині хворих на ОА, сучасні можливості їх діагностики та медикаментозної корекції.

Фактори ризику розвитку ОА та їх зв'язок з ураженням хряща.

1. Вік. Від 30% до 50% осіб віком старше 65 років страждають на ОА. Зниження з віком інтенсивності анаболічних процесів сприяє стоншенню хряща, який до того ж стає менш чутливим до факторів росту, які забезпечують нормальний синтез матриксу хряща. Крім того, слабшає м'язова сила, що збільшує ймовірність травмування суглобів, особливо суглобів хребта [16].

2. Травмування. Kellgren і Lawgense встановили, що саме наявність травми суглоба в анамнезі сприяла розвитку ОА колінних суглобів у 40% обстежених чоловіків та 20% жінок віком 55-64 років [28].

3. Ожиріння. Основним механізмом впливу ожиріння на суглоб є додаткове біомеханічне навантаження. Такий механізм впливу підвищеної маси тіла на суглобовий хрящ за рахунок його мікротравматизації під дією перенавантаження має найбільше значення для ураження колінних та кульшових суглобів. Однак, порівняно з особами з нормальною масою тіла, хворі з ожирінням мають вищий ризик розвитку ОА кистей, що неможливо пояснити біомеханічним механізмом впливу [30]. Такий вплив обумовлено дією метаболічних факторів, які є продуктом жирової тканини, що розглядається як ендокринний орган [7]. Жирова тканина є джерелом синтезу багатьох факторів, у тому числі прозапальних цитокінів, таких як фактор некрозу пухлин (ФНП-а), інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та адипокіни

(лептин, адіпонектин та резистин). Роль ФНП-а та ІЛ-6 в руйнуванні хряща було доведено при вивченні можливого впливу цитокінів на деструкцію сполучної тканини у хворих на ОА. Результати рандомізованого контрольованого дослідження засвідчили, що підвищення рівнів ІЛ-6 та ФНП-а до початку дослідження у хворих на ОА асоціювались зі збільшенням втрати об'єму великогомілкового хряща, що дало підстави припустити, що навіть незначне запалення відіграє важливу роль у патогенезі ОА колінних суглобів [25]. Інший метаболіт жирової тканини - лептин - є ключовим регулятором метаболізму хондроцитів. Хондроцити суглобового хряща експресують на своїй поверхні рецептори до лептину, стимуляція яких призводить до синтезу оксиду азоту (NO), що призводить до запального руйнування хряща, в тому числі до апоптозу хондроцитів та активації металопротеїназ [27]. Суглобовий хрящ та синовіальна оболонка мають рецептори до адіпонектину 1-го та 2-го типів (AdipoR1, AdipoR2) [15]. Адіпонектин за структурою схожий на C1q фактор комплементу та ФНП-а, міститься у фіброблестах синовіальної оболонки хворих на ревматоїдний артрит (RASf) та ОА (OASF) [29]. Підвищений рівень адіпонектину в сироватці крові хворих на ОА асоціюється з деградацією матриксу хряща і разом з суглобовим олігомерним матриксним протеїном (COMP) та матриксною металопротеїназою (MMP)-3 є біохімічним маркером деградації хряща. Адіпонектин реалізує свою дію шляхом впливу на кінази (p38, c-Jun N термінальна кіназа (JNK), позаклітинна регулююча кіназа 1 і 2), які активують синтетазу оксиду азоту (iNOS), що сприяє підвищенню продукції NO та ІЛ-6 [15].

4. Жіноча стать. Особливо виразно гендерні відмінності прослідковуються стосовно жінок в період менопаузи, що пов'язують з відсутнім захисним впливом естрогенів. Хрящова тканина має естрогенові рецептори (ERs) трьох типів: ERα, ERβ, ERγ. Естрогени впливають на анаболічні процеси хондрогенезу, тому зниження їх синтезу впливає на розвиток та прогресування ОА. Постменопаузальне зниження рівнів естрогенів також асоціюється з підвищенням сироваткових рівнів ІЛ-6 [5], який є одним із ключових цитокінів в патогенезі ОА. З іншого

боку, **ERRβ** бере участь в руйнуванні хрящової тканини, оскільки вплив на ці рецептори ІЛ-1 α та простагландину E2 (PGE2) активує цАМФ (5'-3'-циклічний аденозинмонофосфат) і протеїнкіназу А, що призводить до підвищення рівня експресії гена SOX9 (sex determining region Y-box 9) та синтезу MMP-13 [4]. Крім того, в нещодавно завершеному дослідженні TАСOAC було встановлено гормональні механізми регуляції рівню лептину [9]. Ендокринні зміни в період менопаузи також призводять до підвищення рівня СТХ-II (С-кінцевий телопептид колагену 2-ого типу) в сечі [2].

5. Генетична схильність. Вищий ризик ОА мають нащадки жіночої статі, в батьків яких спостерігали ураження більше, ніж одного суглобу і артрит маніфестував в середньому віці [28]. Важливими є мутації в генах, що кодують матриксний білок аспорин, фактор росту і диференціації-5, дейодиназу-2, інші типи колагену (4, 5, 6), COMP [11, 2]. Ранній початок виникнення ОА пов'язаний з аутосомно-домінантною мутацією в гені COL2A1 хромосоми 12, що кодує 2-й тип проколагену. Певні алелі гена аспорину асоціюються з синтезом аспорину зі збільшеною кількістю аспарагінових кислотних залишків, який перешкоджає трансформуючому фактору росту бета (TGF β) стимулювати синтез головних структурних білків хряща, а саме колагену 2-ого типу і агрекану [28]. Інші генетичні фактори теж пов'язані з TGF β , кістковими морфогенними протеїнами (BMP). Дерегуляція цих механізмів провокує експресію маркера гіпертрофії хондроцитів COL10A1 (колаген тип 10, альфа 1) та MMP-13 [11]. Мутації гену sFRP3 (Secreted frizzled-related protein 3) пов'язують з ризиком виникнення ОА кистей, а LRP-5 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 5) - з ОА хребта [19]. Гени ІЛ-1 α та ІЛ-1 β , ген антагоніста рецептора ІЛ-1, які локалізовані на хромосомі 2q13, асоційовані з виникненням первинного ОА саме колінних суглобів [2], що свідчить про генетичну неоднорідність популяції хворих на ОА.

6. Цукровий діабет (ЦД). При ЦД утворюються продукти спонтанного неферментативного глікозилювання протеїнів, які вражають колагенову сітку хряща, перехресно реагуючи з колагеновими молекулами. Найбільш вивченим з них є пентосидин, який визначають в суглобовому хрящі, його вміст збільшується з віком [30, 3]. Крім хряща, його визначають в сироватці крові, сечі і синовіальній рідині. Рівень пентосидину в сечі корелює з рівнем С-реактивного білка (СРБ), швидкістю осідання еритроцитів та AUSCAN (The Australian/Canadian OA hand index), а вміст пентосидину в сироватці крові корелює з радіографічним računком ерозій Кальмана у хворих на ОА кистей [6].

Особливості порушення метаболізму хрящової тканини у хворих на ОА.

В патогенезі ОА вирішальне значення має дисбаланс між катаболічними та анаболічними процесами. Процес синтезу підтримують інсуліноподібний фактор росту, TGF β , фактор росту фіброblastів, а на катаболізм впливають різноманітні цитокіни, хемокіни, протеази, елементи кисневого стресу, ейкозаноїди (лейкотрієни та простагландини).

Руйнування хряща - одна з основних причин прогресування ОА. Хрящ складається з екстрацелюлярного матриксу: волокнистих структур (переважно з колагенових

волокон 2-го типу і незначної кількості колагену 9, 11 та 16 типів), а також агрекану - протеоглікану, що містить хондроїтин сульфат і кератину сульфат та незначної кількості хондроцитів. Ці структури забезпечують міцність хряща та його еластичність [26, 11].

Руйнування хряща супроводжується підвищенням рівнів протеїназ, адамалізіну, дезінтегрину та MMP з тромбоспондином типу 1 (ADAMTSs), що свідчить про роль цих речовин в процесах деструкції хрящової тканини. Серед MMP основним фактором руйнування колагену 2-го типу є MMP-13, інші колагенази (MMP-1, MMP-8, MMP-2 і MMP-9) забезпечують подальше розщеплення денатурованих фібрил колагену; MMP-3, ADAMTSs-4 і ADAMTSs-5 (агреканази) руйнують агрекан [10, 11, 2].

Серед цитокінів найбільш важливими в патогенезі ОА є ІЛ-1 та ФНП-а, які розщеплюються каспазами до активних ICE (ІЛ-1 β -converting enzyme) та TACE (TNF- α -converting enzyme). ІЛ-1 діє через активацію міоген-активованих протеїнкіназ (MAP) і ядерного фактора каппа-бі (NF- κ B), протидіють анаболічним факторам матричного синтезу, призводять до індукції синтезу MMP-1, MMP-3, MMP-13, ADAMTS-4, iNOS (синтезаза оксиду азоту), циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), які відіграють провідну роль у деструкції хрящової тканини. Також ІЛ-1 індукуює інші прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-17, ІЛ-18, ФНП-а, регулює експресію ER α . Без впливу ІЛ-1 β чи ФНП- α не проявляє свою катаболічну дію онкостатин М [11, 18, 2].

Крім того, ІЛ-1 та ФНП-а регулюють синтез білків Wingless (Wnt) і BMP-2. В уражених хондроцитах визначають збільшення експресії BMP-2 та 4. BMP-2 індукуює Wnt/ β -катенін сигнальний шлях, модулюючи експресію LRP5. BMP-2-активована експресія LRP-5 підвищує активність катаболічних процесів в хондроцитах за рахунок підвищення рівня фосфорильованого β -катеніну, що свідчить про роль BMP-2 в прогресуванні ОА [17].

Прозапальні цитокіни та протеази впливають на хондроцити, внаслідок чого відбувається iNOS-опосередкований синтез NO, який пригнічує полімеризацію актину, інгібує матриксні синтетази і провокує апоптоз хондроцитів шляхом активації каспази-3 та тирозинкінази [13]. Активация iNOS в нормальних хондроцитах веде до помірного утворення оксиду азоту, що володіє захисним, а не руйнівним ефектом [2]. Хондроцити реалізують свій катаболічний вплив на хрящ шляхом впливу на toll-like рецептори (TLRs), а саме TLR2, TLR4 та рецептор до продуктів спонтанного неферментативного глікозилювання протеїнів (RAGE). Їх NF- κ B-опосередкована активація веде до підвищення експресії MMP-3, MMP-13, iNOS [11].

Кисневий стрес, який виникає внаслідок порушення балансу окислювальних та антиоксидантних систем в процесі запалення, призводить до окислення нуклеїнових кислот, мембранних фосфоліпідів, пошкодження ДНК і, як наслідок, до загибелі клітини.

В умовах місцевої гіпоксії (відсутність кровопостачання хряща) також діють гіпоксія-індуцибельні фактори 1, 2, 3 альфа (HIF-1 α , 2 α , 3 α), які забезпечують виживання хондроцитів. HIF-1 α підтримує гомеостаз позаклітинного середовища, позитивно впливаючи на генну експресію колагену 2-ого типу та агрекану. Натомість, HIF-2 α є і

катаболічним чинником завдяки здатності активувати протеази [19].

Інший прояв ОА - синовіт - також виникає завдяки синтезу MMP, катаболічних цитокінів, NO, супероксидних аніонів, пероксидази. В синовіальній рідині також визначають TGF- β , ендотеліальний фактор ротсу судин (VEGF), основний фактор росту фібробластів (bFGF) [13].

Інструментальна діагностика ураження суглобового хряща.

Для інструментальної діагностики ураження хряща використовують рентгенографію, яка дає змогу визначити звуження суглобової щілини, але не дає можливості візуалізувати запальні зміни, початкові прояви руйнування хряща та зміни суглобових структур при короткотермінових (до року) спостереженнях. Вирішення цих завдань стає можливим при використанні сучасних інструментальних методів: ультразвукове дослідження (УЗД) та магнітно-резонансна томографія (МРТ) [24].

УЗД дає змогу візуалізувати рентгенологічно неконтрастні анатомічні структури суглоба (меніски, суглобовий хрящ, зв'язки, ентезиси), оцінити наявність та вираженість синовіту, виявити ерозії, дрібні остеофіти [1]. Відсутність променевого навантаження та простота використання дає змогу використовувати УЗД для визначення динаміки патологічних процесів.

МРТ - неінвазивний метод, що дає змогу 3D-вимірної оцінки всіх суглобових структур. МРТ використовують для кількісного або напівкількісного вивчення мінімальних морфологічних змін суглобового хряща. Виявлення ранніх ознак ОА дає можливість призначити лікування на початкових стадіях захворювання, що сприяє максимальній ефективності такої терапії. Відомо, що хрящова тканина складається з води, колагену і протеогліканів. Для неінвазивного визначення їх біохімічних і просторових змін використовується кількісна МРТ (кМРТ), яка виявляє зміни за відсутності рентгенологічних ознак руйнування хряща. кМРТ включає гадоліній-доповнювальне МРТ (dGEMRIC), T2 і T1 ρ картографію. dGEMRIC опосередковано визначає хімічний склад хрящових протеогліканів, який змінюється у хворих на ОА, що в першу чергу проявляється втратою глікозаміногліканів (ГАГ). Для цього внутрішньовенно вводиться контрастна речовина, яка у вищій концентрації накопичується у місцях зниженого рівня ГАГ [27]. T2-дослідження чутливе до тканинної гідратації і організації матричного колагену. Фокальне підвищення показників T2 виявляють вже на ранніх стадіях артриту і у осіб з ризиком розвитку ОА. T1 ρ є більш чутливим до дегенерації хряща, оскільки дає змогу визначити рівень протеогліканів. Показники цих трьох режимів змінюються у хворих на ОА, що перебігає без клінічних ознак та змін на рентгенограмах [8]. Слід зазначити, що динаміка об'єму хряща за даними МРТ корелює з динамікою біохімічних маркерів його дегградації (ММП-3, ММП-1) та запалення (ІЛ-6, СРБ) [18].

Також для діагностики ранніх змін хрящової тканини у хворих на ОА використовують оптичну когерентну томографію (ОКТ), що визначає зниження поляризаційної чутливості дезорганізованого колагену. ОКТ може доповнювати кількісну МРТ у визначенні ранніх змін хрящової тканини. ОКТ візуалізує підповерхневу дегенерацію хря-

ща у хворих на ОА на дуже ранніх стадіях (так званий пре-остеоартроз) [8].

Хворобо-модифікуючі можливості медикаментозної терапії.

Враховуючи роль запалення у патогенезі ОА, в лікуванні цього захворювання доцільно використовувати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) та інгібітори ЦОГ-2. Серед селективних інгібіторів ЦОГ-2 доведено позитивний вплив на хрящову тканину целококсибу. Він інактивує JNK та NF- κ B, внаслідок чого зменшується продукція NO, MMP, ADAMTS [31], що дало підстави розглядати цей НПЗП як хворобо-модифікуючий препарат. Схожу дію має інгібітор ЦОГ-2 та 5-ліпоксигенази - лікофелон, хондропротекторні властивості якого виявились вищими порівняно з напроксеном [18].

Внутрішньосуглобове введення хондроїтину сульфату (ХС) має хондропротективну, а не відновлювальну дію. ХС знижує експресію MMP-1, -3, -13, ADAMTS-4 і -5 [14], інгібує iNOS, ЦОГ-2, мікросомальну простагландин синтетазу 1 та PGE2. ХС знижує перекисне окислення ліпідів, активуючи ендогенні антиоксидантні системи та супероксиддисмутазу. Через вплив на NF- κ B і зв'язування з TLR-4 ХС зменшує активність цитокінів, інтенсивність апоптозу [12].

Ще одним з незамінних складових екстрацелюлярного матриксу хряща, а саме агрекану, є глікозаміну сульфат. В експериментальних дослідженнях виявлено, що він пригнічує експресію Ш-1 ρ , запобігаючи цитокін-індукованій деметиляції специфічного сайту CpG на ІЛ-1 β промоторі [21]. Внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти сприяє підтриманню гомеостазу синовіальної рідини, але ефективність цього методу щодо прогресування ОА мінімальна [23].

Нещодавно доведено вплив на хрящову тканину стронцію ранелату, який використовується для лікування остеопорузу. За результатами рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження у хворих на ОА колінних суглобів стронцію ранелат пригнічує резорбцію субхондральної кістки (за даними гістоостеометрії), стимулює утворення матриксу хрящової тканини та сприяє зниженню вмісту в сечі СТХ-II - маркера дегградації суглобового хряща [22].

Висновок. На роль маркерів ураження хрящової тканини у хворих на ОА претендують СТХ-II, ММП-1, -3, -13, ADAMTS-4, -5, COMP, адіпонектин. З метою раннього виявлення змін хрящової тканини та своєчасного призначення лікування з можливістю об'єктивного контролю його ефективності в комплексному обстеженні хворих на ОА слід застосовувати МРТ. Питання хворобо-модифікуючого впливу на ОА окремих медикаментозних препаратів потребує подальшого вивчення.

Рецензент: д.мед.н., доцент Музиченко П.Ф.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abraham A. M. Reliability and validity of ultrasound imaging of features of knee osteoarthritis in the community / A. M. Abraham, I. Goff M.S. Pearce, et al. // BMC Musculoskeletal Disorders. — 2011. — Vol. 12. — P. 70.
2. Abramson S. B. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis / S. B. Abramson, M. Attur // Arthritis Research & Therapy. — 2009. — Vol. 11 (3). — P. 227.
3. Anderson A. S. Why is Osteoarthritis an Age-Related Disease / A. S. Anderson, R. F. Loeser // Best Practice & Research Clinical Rheumatology. — 2010. — Vol. 24 (1). — P. 15.

4. Bonnelye E. Estrogen receptor—related receptor 6 regulation by interleukin-1 α in prostaglandin E $_2$ — and cAMP—dependent pathways in osteoarthritic chondrocytes / E. Bonnelye, et al. // *Arthritis & Rheumatism*. — 2011 August. — Vol. 63 (8). P. 2374—2384.
5. Boyan B. D. Hormonal modulation of connective tissue homeostasis and sex differences in risk for osteoarthritis of the knee / B. D. Boyan, D. A. Hart, R. M. Enoka, et al. // *Biology of Sex Differences* — 2013. — Vol. 4 (1). — P. 3.
6. Braun M. Pentosidine, an Advanced Glycation End-Product, May Reflect Clinical and Morphological Features of Hand Osteoarthritis / M. Braun, H. Hulejov \acute{c} , J. Gatterov \acute{c} , et al. // *The Open Rheumatology Journal*. — 2012. — Vol. 6. — P. 64—69.
7. Calabro P. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ / P. Calabro, E. T. Yeh // *Subcellular Biochem*. — 2007. — Vol. 42. — P. 63—91.
8. Chu C. R. Early diagnosis to enable early treatment of pre-osteoarthritis / C. R. Chu, A. A. Williams, C. H. Coyle, et al. // *Arthritis Research & Therapy*. — 2012. — Vol. 14 (3). — P. 212.
9. Ding C. Association between leptin, body composition, sex and knee cartilage morphology in older adults: the Tasmanian older adult cohort (TASOAC) study / C. Ding, V. Parameswaran, F. Cicuttini, et al. // *Ann. Rheum. Dis*. — 2008. — Vol. 67 (9). — P. 1256-1261.
10. Goldring M. B. Cartilage homeostasis in health and rheumatic diseases / Mary B G. and K. B. Marcu // *Arthritis Research & Therapy*. — 2009. — Vol. 11 (3). — P. 224.
11. Goldring M. B. Chondrogenesis, chondrocyte differentiation, and articular cartilage metabolism in health and osteoarthritis / Mary B. Goldring // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. — 2012 August. — Vol. 4 (4). — P. 269—285.
12. Henrotin Y. Chondroitin Sulfate in the Treatment of Osteoarthritis: From in Vitro Studies to Clinical Recommendations / Y. Henrotin, M. Mathy, C. Sanchez, et al. // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. — 2010 December. — Vol. 2 (6). — P. 335—348.
13. Hochberg M. C. Osteoarthritis and related disorders. In M. C. Hochberg, A. J. Silman, J. S. Smolen, et al. // *Rheumatology 5th edn*. Philadelphia: Mosby. — 2010. — P. 1709—1836.
14. Keisuke I. Anti-arthritis action mechanisms of natural chondroitin sulfate in human articular chondrocytes and synovial fibroblasts / I. Keisuke, H. Oka, D. Kawasaki, et al. // *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. — 2010. — Vol. 33 (3). — P. 410—414.
15. Koskinen A. Adiponectin associates with markers of cartilage degradation in osteoarthritis and induces production of proinflammatory and catabolic factors through mitogen-activated protein kinase pathways / A. Koskinen, S. Juslin, R. Nieminen, et al. // *Arthritis Research & Therapy*. — 2011. — Vol. 13 (6). — P. 184.
16. Loeser R. F. Age-Related Changes in the Musculoskeletal System and the Development of Osteoarthritis / R. F. Loeser // *Clinics in Geriatric Medicine*. — 2010 August. — Vol. 26 (3). — P. 371—386.
17. Papathanasiou I. Bone morphogenetic protein-2-induced Wnt/e-catenin signaling pathway activation through enhanced low-density-lipoprotein receptor-related protein 5 catabolic activity contributes to hypertrophy in osteoarthritic chondrocytes / I. Papathanasiou, K. N. Malizos, A. Tsezou // *Arthritis Research & Therapy*. — 2012. — Vol. 14 (2). — P. 82.
18. Pelletier J. P. Decrease in serum level of matrix metalloproteinases is predictive of the disease-modifying effect of osteoarthritis drugs assessed by quantitative MRI in patients with knee osteoarthritis / J. P. Pelletier, J. P. Raynaud, J. Caron, et al. // *Ann. Rheum. Dis*. — 2010. — Vol. 69. — P. 2095-2101.
19. Pulsatelli L. New findings in osteoarthritis pathogenesis: therapeutic implications / L. Pulsatelli, O. Adimanda, V. Brusi, et al. // *Therap. Advances in Chronic Dis*. — 2013. — Vol. 4 (1). — P. 23-43.
20. Reginster J-Y. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial / J-Y. Reginster, J. Badurski, M. Bellamy // *Annals Rheumatic Diseases*. — 2013 - Vol. 72. — P. 179-186.
21. Reginster J-Y. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis / J-Y Reginster, A. Neuprez, M-P. Lecart, et al. // *Rheum. International*. — 2012. — Vol. 32 (10). — P. 2959-2967.
22. Rego-P \acute{u} rez I. Mitochondrial DNA haplogroups modulate the serum levels of biomarkers in patients with osteoarthritis / I. Rego-P \acute{u} rez, M. Fern \acute{o} ndez-Moreno, M. Deberg, et al. // *Annals Rheumatic Diseases*. — 2010. — Vol. 69. — P. 910-917.
23. Ringdahl E. Treatment of Knee Osteoarthritis / E. Ringdahl, S. Pandit // *American Family Physician*. — 2011. — Vol. 83 (11). — P. 1287-1292.
24. Saltzherr S. M. Metric properties of advanced imaging methods in osteoarthritis of the hand: systematic review / M. S. Saltzherr, R. W. Selles, S. M. Bierma-Zeinstra, et al. // *Ann. Rheum. Dis*. — 2012. — Vol. 20. — P. 2515.
25. Stannus O. Circulating levels of IL-6 and TNF-6 are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults / O. Stannus, G. Jones, F. Cicuttini, et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2010 November. — Vol. 18 (11). — P. 1441-1447.
26. Troeberg L. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis / L. Troeberg, H. Nagase // *Biochimica et Biophysica Acta*. — 2012. — Vol. 1824 (1). — P. 133-145.
27. Wang Y. Use magnetic resonance imaging to assess articular cartilage / Y. Wang, A. E. Wluka, G. Jones // *Ther. Advances in Musculoskeletal Dis*. — 2012. — Vol. 4 (2). — P. 77-97.
28. Warrell D. A. Rheumatological disorders. In D. A. Warrell, T. M. Cox., J. D. Firth // *Oxford Textbook of Medicine 5th edn*. USA: Oxford University Press. — 2010. — P. 1709-1837.
29. Wei Z. Adiponectin receptor 1 the difference in adiponectin induced prostaglandin E $_2$ production in rheumatoid arthritis and osteoarthritis synovial fibroblasts / Z. Wei, W. Zhi-hong, W. Nan, et al. // *Chinese Medical Journal*. — 2011. Vol. 124 (23). — P. 3919 - 3924.
30. Yusuf E. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review / E. Yusuf, R. G. Nelissen, A. Ioan-Facsinay, et al. // *Ann. Rheum. Dis*. — 2010. — Vol. 69. — P. 761 - 765.
31. Zweers M. C. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis / M. C. Zweers, T. N. de Boer, J. van Roon, et al. // *Arthritis Research & Therapy*. — 2011 - Vol. 13 (5). — P. 239.

**ДИСМЕТАБОЛИЗМ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ
У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ: ЛАБОРАТОРНО-
ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ПУТИ
МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ**

Федьков Д.Л., Труш И.Ф., Олифиренко А.И.

*Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев, Украина*

Резюме. В данной статье представлены результаты исследований особенностей поражения хрящевой ткани у больных остеоартрозом. Продемонстрирована патогенетическая роль С-терминального телопептида коллагена 2-го типа, олигомерного матриксного протеина, матриксных металлопротеиназ в резорбции хряща, возможность ранней диагностики и коррекции дисметаболизма хрящевой ткани у больных остеоартрозом.

Ключевые слова: остеоартроз, факторы риска, матриксные металлопротеиназы, С-терминальный телопептид коллагена 2-го типа, олигомерный матриксный протеин, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография, болезнь-модифицирующие препараты.

**CARTILAGE DISMETABOLISM IN PATIENTS
WITH OSTEOARTHRITIS: LABORATORY
AND INSTRUMENTAL DIAGNOSTICS AND WAYS
OF ITS CORRECTION BY MEDICINES**

Fedkov D., Trush I., Olifirenko O.

*O.O. Bogomolets National Medical University,
Kiev, Ukraine*

Summary. This article presents the results of research of cartilage damage features in patients with osteoarthritis. Demonstrated the pathogenetic role of C-terminal telopeptides of collagen type II, oligomeric matrix protein, matrix metalloproteinases in resorption of cartilage, the possibility of early diagnosis and correction of cartilage dismetabolism in patients with osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, risk factors, matrix metalloproteinases, C-terminal telopeptides of collagen type II, oligomeric matrix protein, ultrasound, magnetic resonance imaging, disease-modifying drugs.