

# Біохімічні маркери в діагностиці посттравматичного остеоартрозу колінного суглоба

Л.В. Хімїон, Г.О. Гаврилук

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Остеоартроз (ОА) – найпоширеніша форма артриту, яка пов'язана з високим ризиком інвалідизації пацієнтів будь-якого віку. Саме тому виявлення ОА на ранніх стадіях має велике значення для розуміння процесів прогресування захворювання та вибору варіантів лікування.

**Мета дослідження:** вивчення можливості використання агрекану для ранньої діагностики та контролю ефективності лікування посттравматичного ОА колінного суглоба.

**Матеріали та методи.** Дослідження було проведено на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Було обстежено 62 пацієнти зі встановленим діагнозом посттравматичного ОА (ПТОА) колінного суглоба, 60 пацієнтів у ранній період після травми колінного суглоба та 12 осіб – група контролю (практично здорові люди відповідного віку). Усім пацієнтам було проведено комплексне обстеження до початку лікування, через 2 та 4 тиж, а також через 6 та 12 міс. Пацієнтам групи контролю обстеження проводили одноразово. Хворі були розподілені на групи: I група – пацієнти, які отримували комплексне лікування: НПВС, фізичні вправи, комплексна фізіотерапія для пацієнтів з ПТОА та НПВС, комплексна фізіотерапія для пацієнтів з травмою кінцівок (ТК) у комбінації з трьома внутрішньосуглобовими ін'єкціями тромбоцитарної аутологічної плазми (ТАП); II група – пацієнти, які отримували лише комплексне лікування. Оброблення отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програми Microsoft Office 2010 (MS Excel та Windows). Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS v.21.

**Результати.** Під час дослідження аналіз показників рівня агрекану в процесі лікування засвідчив, що у всіх пацієнтів з ТК спостерігалось підвищення рівня агрекану в сироватці крові через 2 тиж після проведеного лікування, з поступовим зниженням даного показника вже через 4 тиж після лікування. Вміст сироваткового агрекану у пацієнтів з ПТОА продемонстрував, що за час динамічного спостереження середній рівень у групі з комбінованим лікуванням мав тенденцію до поступового зниження з найменшими показниками через 12 міс після лікування. Водночас у групі комплексного лікування суттєвих коливань рівня агрекану за весь період дослідження зареєстровано не було.

**Заклучення.** Найвищий рівень агрекану в синовіальній рідині визначається у хворих в ранні терміни після ТК. При стандартному лікуванні ПТОА значущих коливань рівня агрекану в сироватці крові не виявлено, що свідчить про безперервну деструкцію суглобового хряща. Під час застосування ТАП у пацієнтів з ТК та ПТОА спостерігається поступове зменшення вмісту агрекану, що може свідчити про зменшення дегенеративних процесів у хрящі під впливом тромбоцитарних біологічно-активних речовин.

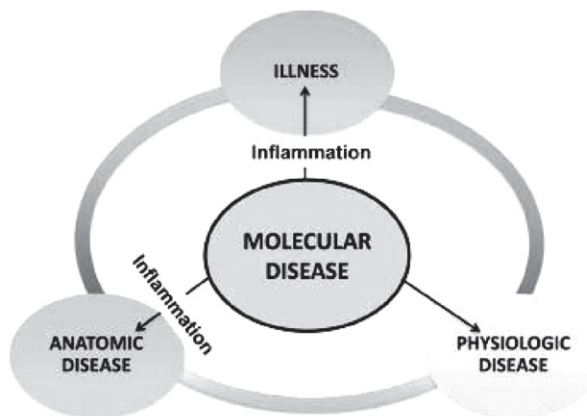
**Ключові слова:** посттравматичний остеоартроз, травма колінного суглоба, агрекан, тромбоцитарна аутологічна плазма.

Остеоартроз (ОА) – найпоширеніша форма артриту, яка пов'язана з високим ризиком інвалідизації пацієнтів будь-якого віку. Поширеність ОА серед населення в цілому залежить від взаємодії факторів системного характеру (вік, жіноча

стать, підвищення індексу маси тіла, методів діагностики та географічного регіону), аберрантних локальних механічних факторів (дисплазія сполучної тканини, м'язова слабкість та пошкодження структурної цілісності суглоба) та складає від 14% та 30% у віці 25 та 50 років, до 50% та 97% в 65 та 75 років відповідно [2, 3]. Однак, враховуючи глобальне постаріння населення цивілізованих країн світу, цілком ймовірно очікувати «омолодження» даної патології. Саме тому виявлення ОА на ранніх стадіях має велике значення для розуміння процесів прогресування захворювання та вибору варіантів лікування.

Найпоширенішим методом діагностики ОА є використання простого рентгенівського дослідження з класифікацією стадії захворювання за Kellgren-Lawrence. Проте для діагностики ОА за допомогою даного методу в суглобовому хрящі мають бути наявними значні зміни. Зважаючи на відносно низьку ціну та значну поширеність, рентгенографія є золотим стандартом для верифікації діагнозу ОА, але не найбільш чутливим діагностичним тестом. Для більш ранньої діагностики артрозних змін у суглобі можливо використання магнітно-резонансної томографії (МРТ) та ультразвукової діагностики (УЗД). Однак МРТ є доволі дорогим та доступним методом лише на третинному рівні надання медичної допомоги, крім того він не фіксує зміни архітекстони кістки, що може свідчити про раннє прогресування ОА. УЗД, порівняно з МРТ, є відносно дешевим, безпечним та менш трудомістким методом діагностики, проте діагностична цінність даного методу цілком залежить від спеціаліста, який проводить діагностику, та його висновків.

Альтернативою до наведених вище методів діагностики є виявлення чутливих біомаркерів деградації хряща, які можуть бути використані для ранньої діагностики патологічних змін як у синовіальних тканинах, так і в суглобовому хрящі. Дегенерація хряща є одним з найважливіших факторів розвитку ОА, а наявність дисбалансу та порушення контролю над медіаторами, які впливають на обмін у хрящовій тканині, потенціуює прогресування даного захворювання (мал. 1) [1].



Мал. 1. Нове визначення ОА, схвалене OARSI.

**Зв'язок між ОА та його компонентами**

*Примітка.* Молекулярна стадія – безсимптомна рання стадія, яка передуює анатомічним та фізіологічним аспектам захворювання роками чи навіть десятиліттями [4].

Метаболічні зміни в суглобовому хрящі, синовіальних оболонках та субхондральній кістці є найбільш ранніми предикторами розвитку симптомного остеоартрозу. Отже, ідентифікація тих чи інших біомаркерів може бути скринінговим тестом на виявлення «доклінічного» ОА.

За останні роки було проведено декілька клінічних досліджень з оптимізації моніторингу ОА. Існує два основних напрямки діагностичних біомаркерів ОА:

– перший – визначення рівня продуктів деградації кісток та хряща (С-термінальний телопептид, коллаген типу II, білок олігомерної матриці хряща, агрекан та матричні металопротеїнази),

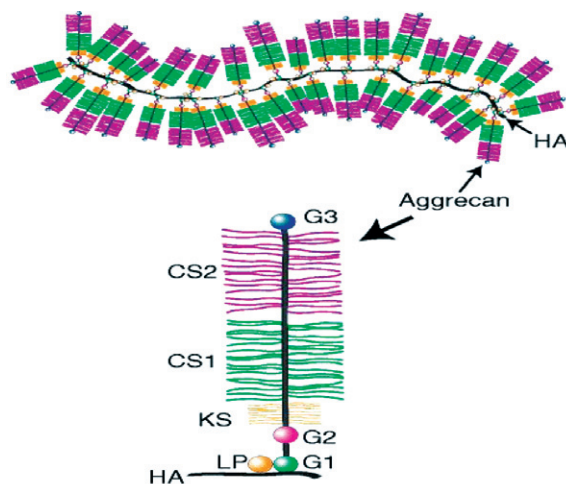
– другий – визначення рівня про- та протизапальних цитокінів (інтерлейкін (IL)-6, IL-1 $\beta$ , фактор некрозу пухлини- $\alpha$ , IL-10, IL-13 та IL-4) у сироватці крові та синовіальній рідині [5, 6].

Суглобовий хрящ складається з хондроцитів, вбудованих у позаклітинний матрикс, однією зі складових якого є агрекан – великий протеоглікан, що забезпечує здатність хряща витримувати навантаження у формі стискання. Агрекан не існує ізольовано в позаклітинному матриксі, він зустрічається лише у формі протеогліканових агрегатів (мал. 2), які утворюються при взаємодії з гіалуроновою кислотою (ГК), тим самим заповнюючи проміжки колагенової сітки хряща. Кожний агрегат складається з центральної нитки ГК, з прикріпленнями до неї за допомогою нековалентного зв'язку декількох молекул агрекану. Водночас агрекан має ковалентні зв'язки з ланцюгами сульфатованого глікозаміноглікану (ГАГ). Ланцюги ГАГ забезпечують агрекан високим зарядом аніону, а агрегація надає йому великий розмір. Завдяки своїй великій масі ці комплекси сильно обмежені в здатності до переміщення всередині матриці, що разом із жорсткістю та стійкістю до деформації колагенової сітки передбачає наявність мінімального перерозподілу води всередині матрикса хряща. З огляду на зазначене вище, хрящ має властивості жорсткого еластичного полімеру, який демонструє стійкість до тривалих компресій та непередбачуваного ударного навантаження [7, 8, 9].

Під час травматичного ушкодження надмірна компресія негативно заряджених компонентів протеогліканів збільшує силу їхнього відштовхування, що додає жорсткості хрящу та призводить до розщеплення агрекану на два фрагменти, один з яких лишається зв'язаним з ГК, а інший, втративши цю здатність, вільно дифундує в суглобову рідину. Фрагмент агрекану, зв'язаний з ГК, залишається в хрящовій тканині протягом багатьох років (вважається що його період напіврозпаду становить близько 20 років). Це може розцінюватись як перешкода до відновлення структури хряща, оскільки неповноцінний білок неспроможний виконувати свою основну функцію – розподілення навантаження по всій поверхні хряща, при цьому займаючи вільне місце на ГК замість знов синтезованого агрекану.

У відповідь на зміну гомеостазу позаклітинного матриксу на початковій стадії після альтерації відбувається активація проліферації хондроцитів з утворенням кластерів, що призводить до зміни клітинної конфігурації та зміни кількості та складу позаклітинного матриксу, здебільшого за рахунок продукції агрекану [15].

Ще одним з адаптивних механізмів є підвищений синтез колагену зі зміною його типу з колагену типу II на тип I. Оскільки в нормі хрящова матриця здебільшого складається з колагену типу II, а коллаген типу I знаходиться в субхондральній кістковій тканині, збільшення вмісту останнього в матриксі призводить до зміни механічної стабільності колагенової сітки. На відміну від колагену типу II, коллаген типу I у своєму складі має залишки глюкозиду та галактозиду, які перешкоджають взаємодії з протеогліканами. Отже, зміна складу колагенової сітки у поєднанні з втратою агрекану призводить до зменшення загальної пружності та міцності позаклітинного матриксу і, як результат, до стоншення хрящового шару зі збільшенням навантаження на субхондральну кістку та утворення тріщин на поверхні суглобового хряща [15, 16].



**Мал. 2. Структура агрегатів протеоглікану**

*Примітка.* Агрегат протеоглікану зображений як центральна нитка гіалуронової кислоти (HA) на молекулах агрекану, прикріпленими до неї за допомогою зв'язкових білків (LP). G1, G2 і G3 – домени білка ядра агрекану; KS – домен агрекану, що містить кератан сульфат; CS1 і CS2 – хондроїтин сульфатний домен.

Загалом усі зміни, які відбуваються в позаклітинному матриксі, включаючи дисрегуляцію матриксного синтезу (зниження колагену типу II та агрекану, збільшення колагену типу I), підвищення регуляції деградації матриці та індукція клітинного апоптозу, сприяють активному прогресуванню ОА.

Зважаючи на зазначене вище, цілком можливим методом лікування ОА на ранніх стадіях як центральної гіалуронової кислоти (HA) на молекулах агрекану, прикріпленими до неї за допомогою зв'язкових білків (LP). G1, G2 і G3 – домени білка ядра агрекану; KS – домен агрекану, що містить кератан сульфат; CS1 і CS2 – хондроїтин сульфатний домен.

Зважаючи на зазначене вище, цілком можливим методом лікування ОА на ранніх стадіях може бути використання біологічного «ремонт» хряща. На сьогодні існує декілька варіантів подібного лікування – використання тканинних та клітинних імплантів. Використання тканинних імплантів полягає в імплантації на місце ерозії на поверхні хряща еквівалентного остеохондрального ауто- або аллотрансплантату. Клітинні методи включають мікрофрактування та аутологічну імплантацію хондроцитів, де клітини для регенерації хряща – мезенхімальні стовбурові клітини, або зрілі суглобові хондроцити. При використанні стовбурових клітин слід враховувати, що велика кількість агрекану та склад сформованого позаклітинного матриксу є незрілими і не можуть повноцінно виконувати функцію хряща. Використання ж зрілих клітин може нівелювати ці недоліки, проте структура новозбудованого хряща все ще буде незрілою, оскільки колагенова сітка, основною функцією якої є зміцнення тканини, лишається не повністю відбудованою. Однак, незалежно від виду методики, важливо, щоб фактор, що спричинив деградацію, був ліквідований, оскільки «дозрівання» того чи іншого імпланта покращує його репаративну функцію [10, 11].

Ще одним із перспективних методів попередження розвитку ОА на ранніх стадіях є внутрішньосуглобове введення агентів, які сприяють синтезу агрекану та запобігають його руйнуванню. Розробка специфічних інгібіторів є надзвичайно активною областю досліджень протягом останнього десятиріччя. Незважаючи на велику кількість невдач, було доведено, що деякі фактори росту, а саме трансформуючий фактор росту бета (TGF- $\beta$ ) та кістковий морфогенетичний протеїн 7 (BMP7) мають необхідні для відновлення хряща здібності, але вони є доволі дорогими у використанні. Більш дешевою альтернативою вище перерахованих репаративних факторів є використання інсуліноподібного фактора росту-I (IGF1) та фактора росту фібробластів-2 (FGF2), які так само мають високі показники репарації хрящової тканини [12].

Одним із можливих методів доставки перерахованих факторів росту є використання препаратів тромбоцитарної аутологічної плазми (ТАП) (тромбоцити містять понад 30 бі-

Фактори росту тромбоцитів та їхні специфічні особливості

Фактори росту	Функції
PDGF A-B, тромбоцитарний фактор росту A-B	Стимулює ріст та хемотаксис клітин мезенхімального походження (фібробласти, клітини гладкої мускулатури, гліальні клітини); регулює взаємодію між клітинами сполучної тканини та молекулами позаклітинного матриксу (підтримка інтерстиціального тиску рідини); регулює секрецію колагеназ та синтез колагену.
TGF- $\beta$ 1, $\beta$ 1 трансформуючий фактор росту	Регулює відновлення тканин шляхом контролю диференціації, міграції та апоптозу клітин; регулює формування кісткової тканини (активація факторів морфогенезу кісток); бере участь в активному епітеліально-мезенхімальному обміні; регулює роботу імунної системи (блокує активацію лімфоцитів та макрофагів).
VEGF, фактор росту ендотелію судин	Регулює морфогенез ростової пластинки хряща, що призводить до «запуску» ремоделювання хрящової тканини; координує загибель хондроцитів, функцію хондрокластів.
PD-EGF, тромбоцитарний епідермальний фактор росту	Стимулює тканинне ремоделювання (клітинний ріст, диференціація, трансформація та міграція клітин) та утворення факторів позаклітинного матриксу; запобігає утворенню рубців, пригнічує синтез запальних медіаторів, є антагоністом хімічно активного кисню та азоту.
bFGF, основний фактор росту фібробластів	Стимулює ріст та диференціацію фібробластів, хондроцитів та остеобластів; сприяє формуванню грануляційної тканини; прискорює загоєння пошкоджень.
CTGF, фактор росту сполучної тканини	Стимулює ангиогенез, хондрогенез, остеогенез та репарацію тканин; регулює взаємодію компонентів позаклітинного матриксу.
IGF-I,II, інсуліноподібний фактор росту I, II	Стимулює соматичний ріст (головний медіатор гормону росту); пригнічує клітинний апоптоз; стимулює синтез хондроїтинсульфату та колагену; знижує негативну дію вільних радикалів.

Таблиця 2

Показники рівня агреганів, СРБ, ШОЕ в обстежених хворих у динаміці лікування і спостереження

Показник	ПТОА, n=62		ТК, n=60		Група контролю, n=12
	I група, n=32	II група, n=30	I група, n=30	II група, n=30	
A 1, нг/мл	3,03±0,99	3,1±1,16	5,85±2,21	6,12±2,53	0,34±0,05
ШОЕ 1, мм/год	16,34±3,99	17,63±2,93	19,73±3,84	20,37±3,99	5,17±1,93
СРБ 1, мг/л	5,28±2,05	5,14±1,72	6,4±2,34	6,63±2,31*	0,52±0,3
A 2, нг/мл	2,66±0,85*	3,32±0,94	6,13±2,16	6,88±2,01*	-
ШОЕ 2, мм/год	6,19±1,89	6,07±1,84	15,1±2,45	16,17±2,7*	-
СРБ2, мг/л	4,85±1,66*	6,01±1,58	5,14±1,26	5,89±1,13*	-
A 3, нг/мл	2,67±0,86*	3,04±0,92	5,75±2,07	6,71±1,97*	-
ШОЕ 3, мм/год	7,22±2,412	7,2±2,16	13,33±2,47	14,93±2,45*	-
СРБ 3, мг/л	4,02±1,12*	4,84±1,47	4,62±0,88	5,48±0,95*	-
A 4, нг/мл	2,44±0,8*	2,95±0,97	3,52±1,14	6,9±1,92*	-
ШОЕ 4, мм/год	7,31±2,09	7,9±2,14	9,67±2,89	12,83±3,09*	-
СРБ 4, мг/л	4,03±0,74*	5,37±1,83	3,21±0,63	5,8±1,01*	-
A 5, нг/мл	2,1±0,77*	3,78±0,89	1,46±0,58	2,64±0,63*	-
ШОЕ 5, мм/год	6,19±1,31*	9,63±2,22	8,57±2,98	13,93±4,73*	-
СРБ 5, мг/л	4,94±1,26*	7,2±1,27	1,85±0,75	3,67±1,25*	-

Примітки: А – агреган; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; СРБ – С-реактивний білок; 1, 2, 3, 4, 5 – показник до початку лікування, через 2 і 4 тиж після комплексного лікування, через 6 і 12 міс спостереження; \* – різниця між групою I і групою 2 достовірна,  $p < 0,05$ .

ологічноактивних білків, які відіграють значну роль для загоєння тканин, сім з яких ініціюють весь процес загоєння ран) (табл. 1) [13]. Дегрануляція тромбоцитів призводить до вивільнення активних протеїнів, які, зв'язуючись з трансмембранними рецепторами клітин-мішеней, активують процеси експресії генної послідовності з подальшою клітинною проліферацією, утворенням матриксу, синтезу колагену тощо, тим самим стимулюючи регенерацію ушкодженої тканини [14].

**Мета дослідження:** дослідити можливість використання агрегану для ранньої діагностики та контролю ефективності лікування посттравматичного ОА колінного суглоба.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на кафедрі сімейної медицини Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика на базі КЗ КОР «КОКЛ». Було обстежено

134 пацієнта (середній вік 34,81±4,28 року), з яких 62 – пацієнти зі встановленим діагнозом посттравматичного ОА (ПТОА) колінного суглоба (у середньому 46,87±2,09 міс після травми), I–II рентгенологічна стадія (за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence) у період загострення, 60 – пацієнти в ранній період після травми колінного суглоба (ТК), підтвердженого МРТ (у середньому 20,15±1,72 днів після травми) та група контролю – 12 осіб (практично здорові люди відповідного віку). Серед включених у дослідження пацієнтів з ПТОА переважали жінки (33 особи, що становило 53,23%), тоді як серед пацієнтів після ТК суглоба більшість пацієнтів було чоловічої статі (36 осіб, що становило 60%). Усі пацієнти дали добровільну згоду на участь у дослідженні.

У дослідження не включали пацієнтів з будь-якими тяжкими захворюваннями внутрішніх органів, які могли б вплинути на результати дослідження, хворі з іншими захво-

рюваннями суглобів та пацієнти після операції на колінному суглобі.

Усім пацієнтам було проведено комплексне обстеження (загальноклінічний огляд, оцінювання суглобів, рентгенографія та/або МРТ колінних суглобів та лабораторне обстеження – загальний аналіз крові, ШОЕ, визначення рівня СРР та агрекану крові, а також визначення ферментів печінки задля оцінки безпечності лікування) до початку лікування через 2 та 4 тиж, а також через 6 та 12 міс. Пацієнтам групи контролю дослідження проводили одноразово.

Пацієнти, включені у дослідження, були розподілені на групи:

- I група – пацієнти які отримували комплексне лікування (НПВС, фізичні вправи, комплексна фізіотерапія для пацієнтів з ПТОА та НПВС, комплексна фізіотерапія для пацієнтів з ТК) у комбінації з трьома внутрішньосуглобовими ін'єкціями ТАП;

- II група – пацієнти які отримували лише комплексне лікування.

Оброблення отриманих результатів дослідження проводили за допомогою програми Microsoft Office 2010 (MS Excel та Windows). Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS v.21. Дані виражалися як середнє  $\pm$  стандартне відхилення. Для визначення достовірності розбіжностей між досліджуваними групами використовували t-критерій Стьюдента. Рівень значимості був встановлений на  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У ході дослідження проведено визначення вмісту агрекану в сироватці крові хворих із встановленим діагнозом ПТОА у пацієнтів в ранньому періоді після ТК та в групі контролю. Дані щодо рівня агрекану в сироватці крові, кількості СРБ та ШОЕ в динаміці лікування та спостереження наведено в табл. 2.

Аналіз одержаних у ході дослідження результатів продемонстрував, що перед початком лікування у хворих на ПТОА та у пацієнтів з травмою колінного суглоба рівень агрекану в сироватці крові перевищував середній рівень показників осіб групи контролю, причому в групі після травми цей рівень значно перевищував показники як групи контролю, так і групи ПТОА.

Поглиблений аналіз показників рівня агрекану в процесі лікування засвідчив, що у всіх пацієнтів з травмою колінного суглоба спостерігалось підвищення рівня агрекану в сироват-

ці крові через 2 тиж після проведеного лікування, з поступовим зниженням даного показника, починаючи з 4-го тижня після лікування. Однак, як видно з табл. 2, у групі хворих, у лікуванні яких застосовували внутрішньосуглобові ін'єкції ТАП, середній рівень агрекану мав статистично достовірно швидшу динаміку.

Аналіз вмісту сироваткового агрекану у пацієнтів з ПТОА виявив, що за час динамічного спостереження середній рівень агрекану в групі з комбінованим лікуванням мав тенденцію до поступового зниження з найменшими показниками через 12 міс після лікування. Водночас у хворих на ПТОА, які лікувались із застосуванням стандартної терапії, за весь період дослідження суттєвих коливань рівня агрекану зареєстровано не було.

Під час порівняння загальної ефективності проведеної терапії як у пацієнтів з травмою коліна, так і з ПТОА, в аспекті динаміки досліджуваних лабораторних параметрів, а саме ШОЕ та СРБ, був відзначений більш швидкий та стійкий ефект комбінованого лікування, до складу якого входили внутрішньосуглобові ін'єкції ТАП.

Оцінюючи безпечність комбінованої терапії, було виявлено незначне підвищення рівня трансаміназ (АлТ та АсТ) у 16 (13,11%) пацієнтів з однаково частим спостереженням в обох групах лікування, що на нашу думку зумовлено вживанням НПЗП. Під час лікування не було виявлено жодного небажаного явища, окрім короткочасної місцевої реакції на введення препаратів ТАП (почервоніння шкіри та відчуття болю у місці ін'єкції) у 13 пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. Найвищий рівень агрекану в синовіальній рідині визначається у хворих в ранні терміни після травми колінного суглоба, що свідчить про посттравматичну деструкцію суглобового хряща.

2. Під час стандартного лікування посттравматичного остеоартрозу (ПТОА) значущих коливань рівня агрекану в сироватці крові за 12 міс спостереження не виявлено, що свідчить про наявність безперервної деструкції суглобового хряща.

3. При застосуванні препаратів тромбоцитарної аутологічної плазми у пацієнтів з травмою коліна та ПТОА спостерігається поступове зменшення вмісту агрекану, що зберігається протягом 12 міс і може свідчити про зменшення дегенеративних процесів у хрящі під впливом тромбоцитарних біологічно-активних речовин.

в комбінації з трьома внутрисуставними ін'єкціями ТАП; II група – пацієнти, которые получали только комплексное лечение. Обработку полученных результатов проводили с помощью программы Microsoft Office 2010 (MS Excel и Windows). Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS v.21.

**Результаты.** В ходе исследования анализ показателей уровня агрекана в процессе лечения показал, что у всех пациентов с ТК наблюдалось повышение уровня агрекана в сыворотке крови через 2 нед после проведенного лечения, с постепенным снижением данного показателя уже через 4 нед после лечения. За время динамического наблюдения средний уровень сывороточного агрекана у пациентов с ПТОА в группе с комбинированным лечением имел тенденцию к постепенному снижению с наименьшими показателями через 12 мес после лечения. При этом в группе комплексного лечения существенных колебаний уровня агрекана за весь период исследования зарегистрировано не было.

**Заключение.** Высокий уровень агрекана определяется у больных в ранние сроки после ТК. При стандартном лечении ПТОА значимых колебаний уровня агрекана в сыворотке крови не обнаружено, что свидетельствует о непрерывной деструкции суставного хряща. При применении ТАП у пациентов с ТК и ПТОА наблюдается постепенное уменьшение содержания агрекана, что может указывать на уменьшение дегенеративных процессов в хряще под влиянием тромбоцитарных биологически активных веществ.

**Ключевые слова:** посттравматический остеоартроз, травма колennого сустава, агрекан, тромбоцитарная аутологическая плазма.

## Биохимические маркеры в диагностике посттравматического остеоартроза коленного сустава

*Л.В. Химион, Г.А. Гаврилюк*

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенной формой артрита, которая связана с высоким риском инвалидизации пациентов любого возраста. Именно поэтому обнаружение ОА на ранних стадиях имеет большое значение для понимания процессов прогрессирования заболевания и выбора вариантов лечения.

**Цель исследования:** изучение возможностей использования агрекана для ранней диагностики и контроля эффективности лечения посттравматического ОА коленного сустава.

**Материалы и методы.** Исследование было проведено на кафедре семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика. Были обследованы 62 пациента с установленным диагнозом посттравматического ОА (ПТОА) коленного сустава, 60 пациентов в ранний период после травмы коленного сустава (ТК) и 12 человек – группа контроля (практически здоровые люди соответствующего возраста). Всем пациентам было проведено комплексное обследование до начала лечения, через 2 и 4 нед, а также через 6 и 12 мес. Пациентам группы контроля исследование проводили один раз. Пациенты были распределены на группы: I группа – пациенты которые получали комплексное лечение (НПВС, физические упражнения, комплексная физиотерапия для пациентов с ПТОА и НПВС, комплексная физиотерапия для пациентов с ТК)

**Biochemical markers in the diagnosis of post-traumatic knee osteoarthritis****L.V. Khimion, H.O. Havrilyuk**

Osteoarthritis (OA) is the most common form of arthritis, which is associated with a high risk of disability in patients of any age. That is why the detection of OA in the early stages is of great importance for understanding the progression of the disease and the choice of treatment options.

**The objective:** to investigate the possibility of using aggrecan for early diagnosis and monitoring the effectiveness of treatment of post-traumatic OA of the knee.

**Materials and methods.** The study was conducted at the Department of Family Medicine of the Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education included 62 patients with an established diagnosis of post-traumatic OA (PTOA) of the knee, 60 patients in the early period after trauma of the knee (TK) and 12 people – the control group (practically healthy people of the corresponding age). All patients underwent a comprehensive examination prior to the start of treatment, after 2 and 4 weeks, and also after 6 and 12 months. Patients in the control group study was performed once. Patients included in the study were divided into groups: I group – patients who received complex treatment (NSAIDs, physical exercises, complex physiotherapy for patients with PTOA and NSAIDs,

complex physiotherapy for patients with TK) in combination with 3 intra-articular injections of PAP; Group II – patients who received only complex treatment. The processing of the obtained results was performed using the Microsoft Office 2010 (MS Excel and Windows). Statistical analysis was performed using the SPSS v.21.

**Results.** During the study, the analysis of aggrecan levels in the course of treatment showed that all patients with TK had an increase in this indicator from 4 weeks after treatment. During the dynamic observation, the average level of serum aggrecan in patients with PTOA in the group with combined treatment tended to gradually decrease with the lowest rates 12 months after treatment, while in the group of complex treatment there were no significant fluctuations in the level of aggrecan over the entire study period.

**Conclusions.** A high level of aggrecan is determined in patients in the early stages after TK. In the standard treatment of PTOA, no significant fluctuations in the level of aggrecan in the blood serum were found, which testifies in favor of continuous destruction of articular cartilage. There is a gradual decrease in the content of aggrecan in patients using PAP with TK and PTOA, which may indicate a decrease in degenerative processes in cartilage under the influence of platelet biologically active substances.

**Key words:** posttraumatic osteoarthritis, knee injury, aggrecan, platelet autologous plasma.

**Сведения об авторах**

**Гаврилюк Галина Александровна** – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Химион Людмила Викторовна** – Кафедра семейной медицины Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 483-04-35. E-mail: ludmilahimion@hotmail.com

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Patra D, Sandell LJ. Evolving biomarkers in osteoarthritis. *J of Knee Surgery*. 2011;24(4):241–249.
2. Давидкіна І.Л., Шукіна Ю.В. Поліклінічна терапія: підручник ГЕОТАР-Медія, 2013. – 688с.
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):26–35.
4. Mobasheri A, Bay-Jensen A-C, Spil WE, Larkin J, Levesque MC. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis and cartilage*. 2017;25(2):199–208
5. Mabey T, Honsawek S. Cytokines as biochemical markers for knee osteoarthritis. *World J Orthop*. 2015;6(1):95–105.
6. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7:33–42.
7. Mort JS, Geng Y, Fisher WD, Roughley PJ. Aggrecan heterogeneity in articular cartilage from patients with osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:89.
8. Kiani C, Chen L, Wu YJ, Yee AJ, Yang BB. Structure and function of aggrecan. *Cell Research*. 2002;12:19–32.
9. Huang K, Wu LD. Aggrecanase and Aggrecan Degradation in Osteoarthritis: a Review. *J Int Med Res*. 2008;36:1149–1160.
10. Camp CL, Stuart MJ, Krych AJ. Current concepts of articular cartilage restoration techniques in the knee. *Sports Health*. 2014;6(3):265–273.
11. Roughley PJ, Mort JS. The role of aggrecan in normal and osteoarthritic cartilage. *J Exp Orthop*. 2014;1:8.
12. Shi S, Mercer S, Eckert GJ, Trippel SB. Regulation of articular chondrocyte aggrecan and collagen gene expression by multiple growth factor gene transfer. *J Orthop Res*. 2012;30(7):1026–1031.
13. Sunitha RV, Munirathnam NE. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res*. 2008;19(1):42–46.
14. Kevy SV, Jacobson MS. Comparison of methods for point of care preparation of autologous platelet gel. *J Extra Corpor Technol*. 2004;36(1):28–35.
15. Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic science of articular cartilage and osteoarthritis. *Clinics in Sports Medicine*. 2005;24(1):1–12.
16. Lorenzo P, Bayliss MT, Heinegård D. Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early osteoarthritis. *Matrix Biology*. 2004;23(6):381–391.

Статья поступила в редакцию 09.10.2018