

М. А. КАБАЛЫК, В. А. НЕВЗОРОВА

## РОЛЬ СОСУДИСТОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ СТРУКТУРНЫХ ФЕНОТИПОВ ОСТЕОАРТРИТА

Федеральное государственное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр-т Острякова, д. 2, г. Владивосток, Россия, 690002.

### АННОТАЦИЯ

**Цель.** Оценка роли сосудистого ремоделирования в формировании структурных фенотипов остеоартрита (ОА).

**Материалы и методы.** Обследовано 62 больных ОА в возрасте  $65,9 \pm 8,8$  года и 18 добровольцев без клинических и рентгенологических признаков ОА в возрасте  $60,7 \pm 7,9$  года. Всем пациентам выполнена магнитно-резонансная томография коленных суставов. Для анализа структурных изменений в тканях коленного сустава на магнитно-резонансных изображениях использовали протокол WORMS. Измеряли толщину сосудистой стенки, наружный диаметр, сосудистый индекс (СИ) – отношение диаметра просвета сосуда к толщине стенки подколенной артерии (ПА), ветви верхней латеральной артерии (ВЛА), медиальной артерии колена (МА).

**Результаты.** Анализ параметров артерий коленного сустава показал, что при субхондральном фенотипе ОА толщина стенки ПА статистически значимо больше по сравнению с хрящевым фенотипом, а сосудистый индекс ПА наоборот достоверно выше в группе хрящевого фенотипа. Стенка ВЛА была значимо более толстой при субхондральном фенотипе ОА. СИ ВЛА был достоверно ниже у больных с субхондральным фенотипом по сравнению с хрящевым. Толщина стенки МА была также больше при костном фенотипе, а СИ при хрящевом.

**Заключение.** Результаты исследования показали взаимосвязи между сосудистым ремоделированием и структурной прогрессией ОА. Изменения сосудистой стенки негативно влияют на все ткани сустава, приводя к их ремоделированию. Установлено, что степень сосудистого ремоделирования определяет формирование структурных фенотипов ОА. Тяжелые сосудистые изменения связаны с субхондральным фенотипом ОА.

**Ключевые слова:** остеоартрит, остеоартроз, субхондральная кость, сосудистое ремоделирование, коленный сустав

**Для цитирования:** Кабалык М.А., Невзорова В.А. Роль сосудистого ремоделирования в формировании структурных фенотипов остеоартрита. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(3): 61-67. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-61-67

**For citation:** Kabalyk M.A., Nevzorova V.A. The role of vascular remodeling in the formation of structural phenotypes of osteoarthritis. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. 2018; 25(3): 61-67. (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-3-61-67

М. А. КАБАЛЫК, В. А. НЕВЗОРОВА

### THE ROLE OF VASCULAR REMODELING IN THE FORMATION OF STRUCTURAL PHENOTYPES OF OSTEOARTHRITIS

Federal State Institution of Higher Education 'Pacific State Medical University' of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ostryakov's ave., 2, Vladivostok, Russia, 690002.

### ABSTRACT

**Aim.** Evaluation of the role of vascular remodeling in the formation of structural phenotypes of osteoarthritis (OA).

**Materials and methods.** 62 patients with OA aged  $65,9 \pm 8,8$  years and 18 volunteers without clinical and roentgenologic signs of OA aged  $60,7 \pm 7,9$  years were examined. All patients underwent magnetic resonance imaging of knee joints. To analyze the structural changes in the tissues of the knee joint, the WORMS protocol was used for magnetic resonance imaging. The thickness of the vascular wall, the external diameter, the vascular index (VI) were measured – the ratio of the diameter of the lumen of the vessel to the thickness of the popliteal artery (PA) wall, the branch of the upper lateral artery (LA), the medial artery of the knee (MA).

**Results.** The analysis of the parameters of the arteries of the knee joint showed that with a subchondral OA phenotype, the thickness of the PA wall is statistically significantly larger than the cartilage phenotype, and the vascular index of the PA is significantly higher in the group of the cartilaginous phenotype. The upper LA wall was significantly thicker in the subchondral OA phenotype. VI of the upper LA was significantly lower in patients with a subchondral phenotype compared

with the cartilaginous phenotype. The thickness of the MA wall was also larger with a bone phenotype, and VI with a cartilaginous phenotype.

**Conclusion.** The results of the study showed the relationship between vascular remodeling and structural progression of OA. Changes in the vascular wall adversely affect all joint tissues, leading to their remodeling. It was established that the degree of vascular remodeling determines the formation of structural OA phenotypes. Severe vascular changes are associated with the subchondral OA phenotype.

**Keywords:** osteoarthritis, osteoarthrosis, subchondral bone, vascular remodeling, knee joint

### Введение

Остеоартрит (ОА) – гетерогенное заболевание, поражающее синовиальные суставы, характеризующееся развитием клеточного стресса и дегенерацией внеклеточного матрикса, вследствие активации неадаптивных репаративных ответов на внешние факторы, включая провоспалительные пути врожденного иммунитета [1]. С клинической точки зрения ОА проявляется болью, различной степенью функционального дефицита и снижения качества жизни, является одной из основных причин инвалидности во всем мире [2].

Последние годы интерес исследователей привлёк вопрос о разнообразии форм проявления ОА, реализующихся на молекулярном, структурном, клиническом уровнях [3]. Особую актуальность представляет идентификация структурной гетерогенности ОА. В связи с этим было высказано мнение, что прогрессирование и клинический статус определяется не стадией, а фенотипом заболевания [4]. Несмотря на живой интерес к данной проблеме, до настоящего времени отсутствует общепринятая классификация и диагностические критерии структурных фенотипов ОА, разработка которых должна способствовать более глубокому пониманию патогенеза и способов лечения [3].

Ранее рядом авторов было предложено выделять субхондральный и хрящевой субтипы ОА [2, 3]. В связи с этим возник закономерный вопрос о факторах и механизмах развития того или иного фенотипа. Важно отметить, что ключевым участником ремоделирования тканей суставов является субхондральная кость (СХК), определяющая, в известной степени, клиническое и структурное многообразие форм заболевания [5]. Так было показано негативное влияние субхондрального ремоделирования на конфигурацию суставной щели, рост остеофитов и суставного хряща [6]. В свою очередь изменения в СХК зависят от сосудистого трофического потенциала, на который негативно влияет сосудистое ремоделирование [7]. Учитывая тесную взаимосвязь ОА с кардиоваскулярными заболеваниями, было высказано предположение о том, что артериальная гипертония, атеросклероз и дислипидемия, реализующиеся через системное сосудистое ремоделирование, определяют тяжесть клинических симптомов, скорость прогрессирования и являются факторами риска развития ОА [8].

Таким образом, разработка стратегии дискриминации больных ОА по фенотипическим при-

знакам представляет большой научный и практический интерес. Не менее важным является изучение механизмов формирования структурной гетерогенности, раскрытие которых будет способствовать более глубокому пониманию патогенеза, механизмов структурного прогрессирования ОА. Всё это позволит разрабатывать новые консервативные стратегии лечения остеоартрита.

**Цель исследования:** оценить роль сосудистого ремоделирования в формировании структурных фенотипов остеоартрита.

### Материалы и методы

Исследование проведено с участием 62 больных ОА в возрасте  $65,9 \pm 8,8$  года. Диагноз ОА устанавливали в соответствии с критериями Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2010 г. В качестве контрольной группы в исследование включено 18 добровольцев без клинических и рентгенологических признаков ОА в возрасте  $60,7 \pm 7,9$  года. Группы были сопоставимы по полу и возрасту ( $z=1,6$ ,  $p=0,1$ ). Анализ сопутствующей патологии показал, что все включенные в исследование пациенты и добровольцы имели артериальную гипертонию. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Критерии исключения: травмы коленных суставов и/или длительная иммобилизация в период 24 месяца до включения в исследование, переломы мышечков бедренных и проксимального отдела большеберцовых костей, системные заболевания соединительной ткани, перенесенный ранее инфаркт миокарда, микрокристаллические артропатии, отсутствие согласия на участие в настоящем исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Тихоокеанского государственного медицинского университета. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам включенным в исследование выполнена магнитно-резонансная томография коленных суставов на высокопольном томографе Siemens Magnetom Symphony с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла. Для оценки изменений костной ткани использованы T2-взвешенные изображения с жироподавлением. Для оценки хрящевой ткани использованы изображения взвешенные по протонной плотности с подавлением жира. Для оценки изображений использовали полуколичественные измерения тканей суставов на основании протокола Whole-Organ Magnetic Resonance

## Общая характеристика исследуемых групп пациентов

## General characteristics of the study groups of patients

Параметр, единицы измерения	Группа остеоартрита	Контроль
Возраст, годы, Ме [Q25; Q75]	66 [58; 75]	60 [52; 57]
Женщины, n	46	10
Рентгенологическая стадия остеоартрита, n:		
I	7	0
II	25	0
III-IV	30	0
Толщина суставного хряща мыщелков бедренной кости, мм, Ме [Q25; Q75]	1,5 [1,0; 2,0]	2,0 [1,5; 2,75]
Толщина СХ большеберцовой кости, мм, Ме [Q25; Q75]	2 [1,0; 2,0]	3 [1,5; 3,0]
Наличие кист и / или отёка субхондральной кости, n	44	0
Подколенная артерия:		
Диаметр, мм, Ме [Q25; Q75]	6,23 [5,52; 7,00]	6,61 [5,57; 6,75]
Толщина стенки, мм, Ме [Q25; Q75]	1,41 [1,10; 1,74]*	1,02 [0,91; 1,18]
Сосудистый индекс, отн., Ме [Q25; Q75]	3,25 [2,90; 4,16]*	4,72 [4,20; 5,60]
Верхняя латеральная артерия колена:		
Диаметр, мм, Ме [Q25; Q75]	2,58 [2,18; 3,22]	3,06 [2,85; 3,25]
Толщина стенки, мм, Ме [Q25; Q75]	0,82 [0,74; 1,00]	0,69 [0,62; 0,81]
Сосудистый индекс, отн., Ме [Q25; Q75]	1,91 [1,74; 2,55]*	3,42 [2,89; 3,76]
Медиальная артерия колена:		
Диаметр, мм, Ме [Q25; Q75]	2,57 [2,08; 2,80]	2,42 [2,16; 3,11]
Толщина стенки, мм, Ме [Q25; Q75]	0,82 [0,67; 1,00]*	0,59 [0,50; 0,76]
Сосудистый индекс, отн., Ме [Q25; Q75]	1,89 [1,59; 2,51]*	2,99 [2,65; 3,85]

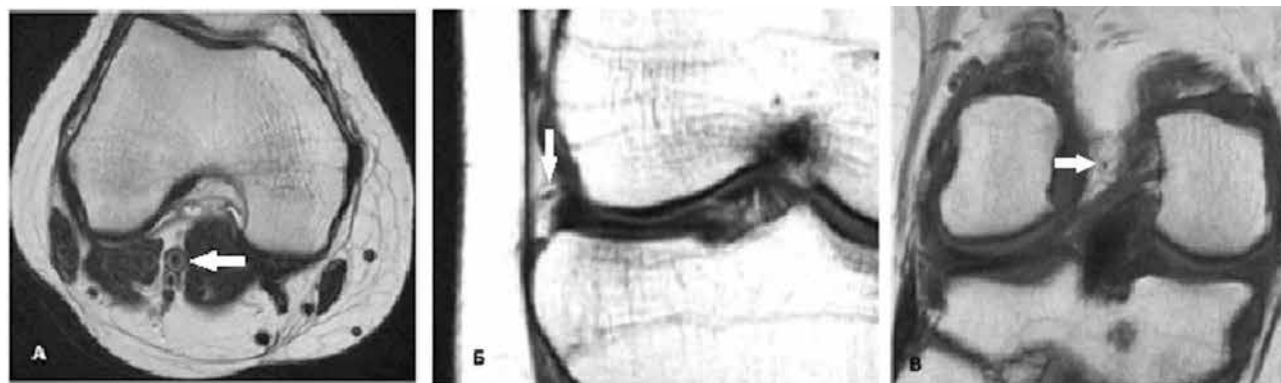
**Примечание:** \* – различия статистически значимы по z-критерию Манна-Уитни по сравнению с группой контроля,  $p < 0,05$ .

Imaging Score (WORMS), количественные измерения толщины суставного хряща, размеры суставной щели в медиальной части коленного сустава.

С целью стандартизации методов фиксации изменений в коленном суставе был использован протокол WORMS [9], согласно которому давали балльно-рейтинговую оценку состояния СХК (шкала оценки кости – ШОК), суставного хряща (шкала оценки хряща – ШОХ), остеофитов (шкала оценки остеофитов – ШОО). Размеры субхондральных кист (СРК) оценивали по среднему значению от всех измерений у данного пациента. Дискриминацию больных по фенотипам ОА производили по собственной методике. Так, для хрящевого фено-

типа ОА считали справедливыми критерии значения ШОХ от 1-9, ШОК 1-4, СРК 1-5,7. Костному фенотипу соответствуют критерии ШОК более 9, ШОК более 4, СРК более 5,7.

Сегментацию сосудов, участвующих в кровоснабжении тканей коленного сустава осуществляли согласно анатомо-топографическим ориентирам, как показано на рисунке. Измеряли толщину сосудистой стенки, наружный диаметр, сосудистый индекс (СИ) – отношение диаметра просвета сосуда к толщине стенки. Подколенную артерию (ПА) измеряли на фронтальных срезах, соответствующих середине надколенника. Ветвь верхней левой артерии (ВЛА) коленного сустава



**Рис.** Сосуды коленного сустава на магнитно-резонансных томограммах. А – стрелкой показана подколенная артерия; Б – стрелкой показана ветвь верхней латеральной артерии колена; В – стрелкой показана медиальная артерия колена.

**Fig.** Vessels of the knee joint on magnetic resonance tomograms. А – the arrow shows the popliteal artery; Б – the arrow shows the branch of the upper lateral artery of knee; В – the arrow shows the medial artery of knee.

оценивали в корональной плоскости в средних срезах на уровне суставной щели. Медиальную артерию колена (МА) измеряли в корональной плоскости на уровне задних отделов межмышечной ямки бедренной кости.

Статистический анализ результатов проводили в программной среде Statistica 10.0 (StatSoft, США). Распределение анализируемых показателей описывалось посредством медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Достоверность различий распределения непрерывных переменных определяли, используя непараметрический z-критерий Манна–Уитни. Связь между непрерывными переменными выявляли с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена (r). Достоверными считали различия показателей при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Пациенты с ОА имели статистически значимо большую толщину стенки подколенной артерии относительно контроля ( $z=2,07$ ,  $p=0,03$ ; табл. 1). Отношение диаметра просвета к толщине стенки БА (сосудистый индекс) был достоверно ниже у лиц с ОА по сравнению с контрольной группой ( $z=-2,23$ ,  $p=0,02$ ). Толщина стенки верхней не различалась у больных ОА и контрольной группой ( $z=1,17$ ,  $p=0,09$ ). СИ ВЛА был статистически значимо ниже у больных ОА ( $z=-2,78$ ,  $p=0,005$ ). Толщина стенки МА была значимо выше при ОА относительно группы добровольцев без ОА ( $z=1,97$ ,  $p=0,04$ ). Сосудистый индекс МА был статистически значимо ниже у больных ОА относительно контроля ( $z=-2,24$ ,  $p=0,02$ ).

Хрящевой фенотип обнаружен у 53,2% включенных в исследование пациентов с ОА ( $n=33$ ). Субхондральный (костный) фенотип идентифицирован у 46,8% больных ( $n=29$ ). Примечательно, что длительность ОА на момент включения составила у больных хрящевым фенотипом 8 [2; 10] лет, субхондральным – 10 [5; 12] лет. Анализ параметров артерий коленного сустава (табл. 2) показал, что при субхондральном фенотипе ОА толщина стенки ПА статистически значимо больше по сравнению с хрящевым фенотипом ( $z=2,87$ ,  $p=0,004$ ), а сосудистый индекс ПА наоборот достоверно выше в группе хрящевого фенотипа ( $z=2,37$ ,  $p=0,009$ ). Стенка ВЛА была значимо более толстой при субхондральном фенотипе ОА ( $z=2,34$ ,  $p=0,01$ ). СИ ВЛА был достоверно ниже у больных с субхондральным фенотипом по сравнению с хрящевым ( $z=-2,17$ ,  $p=0,02$ ). Толщина стенки МА была также больше при костном фенотипе ( $z=2,09$ ,  $p=0,04$ ), а СИ при хрящевом ( $z=2,15$ ,  $p=0,03$ ).

Проведен корреляционный анализ взаимосвязей структурного ремоделирования и параметров артерий коленного сустава. Примечательно, что диаметр ПА, ВЛА и МА не имел статистически значимых связей ни с одним из структурных параметров коленного сустава. Толщина стенки ПА не имела достоверной связи с возрастом больных ОА

( $r=-0,18$ ,  $p=0,3$ ). Данный показатель имел прямую статистически значимую корреляционную связь со стадией ОА, оценкой субхондральной кости по ШОК, средним размером субхондральных кист, оценкой хряща по ШОХ, индексом остеофитов по ШОО и суммарным баллом по WORMS (соответственно:  $r=0,47$ ,  $p=0,007$ ;  $r=0,37$ ,  $p=0,04$ ;  $r=0,43$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,45$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,49$ ,  $p=0,0005$ ). Размер стенки ПА обратно пропорционально коррелировал с толщиной суставного хряща в области мыщелков бедренной кости и плато большеберцовой кости (соответственно:  $r=-0,58$ ,  $p=0,0006$ ;  $r=-0,39$ ,  $p=0,03$ ). Сосудистый индекс ПА имел обратную значимую связь со стадией ОА, оценкой по ШОК, ШОО, ШОС и суммарным баллом WORMS (соответственно:  $r=-0,37$ ,  $p=0,03$ ;  $r=-0,43$ ,  $p=0,01$ ;  $r=-0,56$ ,  $p=0,001$ ;  $r=-0,58$ ,  $p=0,0006$ ;  $r=-0,48$ ,  $p=0,006$ ), но не был связан с возрастом больных ОА ( $r=0,02$ ,  $p=0,9$ ).

Толщина стенки верхней латеральной артерии коленного сустава не имела статистически значимой корреляционной связи со стадией остеоартрита ( $r=0,13$ ,  $p=0,5$ ) и возрастом больных ( $r=0,10$ ,  $p=0,6$ ), но была достоверно положительно ассоциирована с оценкой по ШОК, ШОО, средним размером субхондральных кист и суммарным баллом WORMS (соответственно:  $r=0,37$ ,  $p=0,04$ ;  $r=0,43$ ,  $p=0,01$ ;  $r=0,37$ ,  $p=0,04$ ;  $r=0,41$ ,  $p=0,02$ ), отрицательно – с толщиной хряща мыщелков большеберцовой кости ( $r=-0,43$ ,  $p=0,01$ ). СИ ВЛА не имел достоверных связей с возрастом больных и стадией гоноартроза (соответственно:  $r=-0,14$ ,  $p=0,5$ ;  $r=-0,29$ ,  $p=0,1$ ). Данный показатель имел достоверную прямую корреляционную связь с толщиной хряща мыщелков большеберцовой кости, размером суставной щели (соответственно:  $r=0,41$ ,  $p=0,02$ ;  $r=0,46$ ,  $p=0,009$ ) и отрицательно коррелировал с оценкой хряща, остеофитов и суммой баллов по WORMS (соответственно:  $r=-0,41$ ,  $p=0,02$ ;  $r=-0,42$ ,  $p=0,02$ ;  $r=-0,45$ ,  $p=0,01$ ).

Размер стенки медиальной артерии колена также не имел достоверной связи с возрастом больных ОА ( $r=-0,26$ ,  $p=0,1$ ), но был статистически значимо отрицательно связан с размером суставного хряща мыщелков большеберцовой кости ( $r=-0,46$ ,  $p=0,01$ ). Толщина стенки МА была прямо ассоциирована со стадией ОА, оценкой по ШОК, ШОС, ШОО, средним размером субхондральных кист и суммарным баллом WORMS (соответственно:  $r=0,37$ ,  $p=0,04$ ;  $r=0,46$ ,  $p=0,009$ ;  $r=0,41$ ,  $p=0,02$ ;  $r=0,43$ ,  $p=0,02$ ;  $r=0,58$ ,  $p=0,0007$ ;  $r=0,54$ ,  $p=0,001$ ). СИ МА имел прямую корреляционную связь с толщиной хряща в области бедренной ( $r=0,45$ ,  $p=0,01$ ) и большеберцовой ( $r=0,51$ ,  $p=0,004$ ) костей. Этот параметр МА обратно коррелировал со стадией ОА и структурными признаками: суммой баллов по ШОК, ШОС, ШОО, средним размером субхондральных кист, WORMS (соответственно:  $r=-0,54$ ,  $p=0,002$ ;  $r=-0,60$ ,  $p=0,0004$ ;  $r=-0,49$ ,  $p=0,005$ ;  $r=-0,46$ ,  $p=0,01$ ;  $r=-0,44$ ,  $p=0,01$ ;  $r=-0,61$ ,  $p=0,003$ ).

**Параметры подколенной, верхнелатеральной и срединной (медиальной) артерий коленного сустава в исследуемых группах (Me [Q25; Q75])**

Parameters of popliteal, superolateral and middle (medial) arteries of knee joint in the study groups (Me [Q25; Q75])

Параметр, единицы измерения	Остеоартрит	
	Субхондральный фенотип (n=29)	Хрящевой фенотип (n=33)
Подколенная артерия		
Диаметр, мм	6,26 [5,78; 6,72]	6,00 [5,30; 7,00]
Толщина стенки, мм	1,51 [1,41; 1,78] *	1,17 [1,25; 1,49]
Сосудистый индекс, отн.	3,02 [2,32; 3,43] *	4,08 [3,53; 4,30]
Верхняя латеральная артерия колена		
Диаметр, мм	2,64 [2,23; 3,27]	2,52 [2,07; 3,04]
Толщина стенки, мм	0,97 [0,85; 1,15]*	0,78 [0,67; 0,90]
Сосудистый индекс, отн.	1,78 [1,59; 2,00]*	2,05 [1,79; 2,66]
Медиальная артерия колена		
Диаметр, мм	2,58 [2,24; 2,74]	2,47 [2,06; 2,96]
Толщина стенки, мм	0,96 [0,80; 1,06] *	0,69 [0,63; 0,90]
Сосудистый индекс, отн.	1,69 [1,46; 2,10]*	2,21 [1,69; 3,05]

**Примечание:** \* – различия статистически значимы по z-критерию Манна-Уитни по сравнению с хрящевым фенотипом,  $p < 0,05$ .

Системное сосудистое ремоделирование оказывает негативное влияние на уровень боли и функционального дефицита, а дислипидемия является независимым фактором структурной прогрессии ОА [10]. В связи с этим были сделаны предположения о том, что ишемия СХК, возникающая вследствие системной гипертензии, приводит к гипоксии суставного хряща и структурному ремоделированию тканей суставов [11, 12]. С другой стороны, процесс ремоделирования сосудистой стенки связан с выработкой вазоактивных веществ таких как оксида азота, эндотелиального фактора роста сосудов, трансформирующего фактора роста, провоспалительных цитокинов, адипокинов. Указанные биологически активные вещества являются известными факторами патогенеза остеоартрита [13], что также указывает на имеющиеся взаимосвязи между системным сосудистым ремоделированием и ОА.

Результаты проведенного исследования показали, что при ОА наблюдается утолщение сосудистой стенки и снижение сосудистого индекса подколенной, верхней латеральной и медиальной артерий, ответственных за кровоснабжение коленного сустава. Эти данные согласуются с результатами Kornaat P.R. и соавт. (2009), показавшими большую толщину стенки бедренной артерии у больных ОА по сравнению со здоровыми добровольцами, что позволило авторам высказать предположение о роли локальной гипоперфузии коленного сустава в развитии остеоартрита [14]. Интересно, что утолщение стенки сосуда не компенсируется вазодилатацией и приводит к снижению перфузии коленного сустава. К таким выводам пришли Liu J.S. и Li Z.Y. (2017), убедительно показавшие, что увеличение скорости кровотока в

условиях атеросклеротического поражения ПА не способно компенсировать потребности коленного сустава в кислороде [11].

В этом исследовании показано, что утолщение стенок и уменьшение соотношения диаметра просвета к толщине стенки артерий коленного сустава связано с рентгенологической стадией ОА, истончением суставного хряща, увеличением краевых остеофитов, размером субхондральных кист и сужением суставной щели коленного сустава при ОА. Эти данные согласуются с результатами других исследований, показавших взаимосвязь ремоделирования стенки подколенной артерии с истончением суставного хряща [15]. Можно предположить, что локальное сосудистое ремоделирование является отражением системных изменений васкулоэндотелиальной структуры. В частности, Davies-Tuck M.L. и соавт. (2015), продемонстрировали взаимосвязь между изменениями артерий сетчатки глаз, отражающими в известной степени глобальное изменение сосудистого русла, со структурной тяжестью остеоартрита [16]. Эти данные позволяют сделать вывод о том, что ремоделирование артерий коленного сустава связано со структурной прогрессией ОА.

В этом исследовании дана оценка роли сосудистого ремоделирования в формировании структурных фенотипов ОА. Так субхондральный фенотип характеризуется значительно более тяжелыми поражениями сосудистого русла коленного сустава. При этом субтипе ОА отмечена большая толщина стенок подколенной, верхнелатеральной и медиальной артерий. По-видимому этим обусловлено более тяжелое течение остеоартрита у больных с субхондральным фенотипом, который характеризуется выраженным поражением суставного

хряща и СХК [3]. Тяжесть сосудистого ремоделирования при субхондральном фенотипе определялась и снижением сосудистого индекса, который, в известной мере, характеризует перфузионные резервы сосудистого русла. Очевидно, что уменьшение просвета сосуда в сочетании с утолщением стенки ведёт к гипоперфузии и ишемии тканей коленного сустава [17]. Гипоксия, в свою очередь, приводит к клеточному стрессу и формированию патологических механизмов неадаптивного ремоделирования СХК [10]. Снижение трофического потенциала СХК по отношению к хрящу способствует патологической дифференцировке хондроцитов и деградации межклеточного матрикса [18]. Другим патогенетическим механизмом, обеспечивающим поражение суставного хряща, является патологический ангиогенез, источником которого является субхондральная кость в условиях ишемии [19].

### Заключение

Результаты проведенного исследования показали взаимосвязи между сосудистым ремоделированием и структурной прогрессией остеоартрита. Изменения сосудистой стенки негативно влияют на все ткани сустава, приводя к их ремоделированию. При этом тяжесть изменений артерий коленного сустава напрямую ассоциирована с выраженностью поражения СХК, суставного хряща, сужением суставной щели. Это даёт основание косвенно подтвердить предположение о том, что сосудистое ремоделирование способно приводить к ишемии, венозному застою в субхондральной кости, способствуя образованию кист, остеофитов, деградации суставного хряща из-за сниженного трофического потенциала подлежащей кости. Установлено, что степень сосудистого ремоделирования определяет формирование структурных фенотипов ОА. Тяжелые сосудистые изменения связаны с субхондральным фенотипом ОА.

Полученные результаты представляют интерес с точки зрения диагностики и прогнозирования течения ОА у больных с различными структурными вариантами поражения тканей суставов и сосудистой стенки, открывают новые потенциальные мишени для профилактики и совместного лечения сердечно-сосудистых и дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M., Karsdal M.A., Lohmander L.S. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(8): 1233-1241. DOI:10.1016/j.joca.2015.03.036.
- Cross M., Smith E., Hoy D., Nolte S., Ackerman I., Fransen M., Bridgett L., Williams S., Guillemin F., Hill C.L., Laslett L.L., Jones G., Cicuttini F., Osborne R., Vos T., Buchbinder R., Woolf A., March L. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann. Rheum. Dis.* 2014; 73: 1323-1330. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-204763.
- Deveza L.A., Melo L., Yamato T.P., Mills K., Ravi V., Hunter D.J. Knee osteoarthritis phenotypes and their relevance for outcomes: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2017; 25(12): 1926-1941. DOI:10.1016/j.joca.2017.08.009.
- Karsdal M.A., Bihlet A., Byrjalsen I., Alexandersen P., Ladel C., Michaels M., Andersen J.R., Riis B.J., Kraus V., Bay-Jensen A.C., Christiansen C. OA phenotypes, rather than disease stage, drive structural progression-identification of structural progressors from 2 phase III randomized clinical studies with symptomatic knee OA. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(4): 550-558. DOI:10.1016/j.joca.2014.12.024.
- Wluka A.E., Wang Y., Davies-Tuck M., English D.R., Giles G.G., Cicuttini F.M. Bone marrow lesions predict progression of cartilage defects and loss of cartilage volume in healthy middle-aged adults without knee pain over 2 yrs. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(9): 1392-1396. DOI:10.1093/rheumatology/ken237.
- Muratovic D., Cicuttini F., Wluka A., Findlay D., Wang Y., Otto S., Taylor D., Humphries J., Lee Y., Labrinidis A., Williams R., Kuliwaba J. Bone marrow lesions detected by specific combination of MRI sequences are associated with severity of osteochondral degeneration. *Arthritis Res. Ther.* 2016; 18: 54. DOI:10.1186/s13075-016-0953-x.
- Zhang Y.M., Wang J., Liu X.G. Association between hypertension and risk of knee osteoarthritis: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(32): e7584. DOI:10.1097/MD.00000000000007584.
- Bae Y.H., Shin J.S., Lee J. et al. Association between Hypertension and the Prevalence of Low Back Pain and Osteoarthritis in Koreans: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*. 2015; 10(9): e0138790. DOI:10.1371/journal.pone.0138790.
- Peterfy C.G., Guermazi A., Zaim S., Tirman P.F., Miaux Y., White D., Kothari M., Lu Y., Fye K., Zhao S., Genant H.K. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004; 12(3): 177-190.
- Hoeven T.A., Kavousi M., Ikram M.A., van Meurs J.B., Bindels P.J., Hofman A., Franco O.H., Bierma-Zeinstra S.M. Markers of atherosclerosis in relation to presence and progression of knee osteoarthritis: a population-based cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015; 54(9): 1692-1698. DOI:10.1093/rheumatology/kev106.
- Liu J.S., Li Z.Y. Radiologic observation of the blood supply changes around the knee with osteoarthritis. *Zhongguo Gu Shang*. 2017; 30(8): 701-706. DOI:10.3969/j.issn.1003-0034.2017.08.004.
- Кабалык М.А. Молекулярные взаимосвязи сосудистого ремоделирования у больных остеоартритом с артериальной гипертонией. *Вестник современной клинической медицины*. 2017; 10(5): 29-35. DOI:10.20969/VSKM.2017.10(5).29-35. [Kabalyk M.A. Molecular interrelation of vascular remodeling in patients with osteoarthritis and arterial hypertension. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017; 10(5): 29-35. (In Russ., English abstract). DOI:10.20969/VSKM.2017.10(5).29-35].
- Juge P.A., Berard L., Kotti S., Doursounian L., Sautet A., Simon T., Berenbaum F., Nourissat G., Sellam J. Cardiometabolic risk factors in primary centred and rotator cuff-related shoulder osteoarthritis: a comparative study. *RMD Open*. 2017; 3(1): e000429. DOI:10.1136/rmdopen-2016-000429.
- Kornaat P.R., Sharma R., van der Geest R.J., Lamb H.J., Kloppenburg M., Hellio le Graverand M.P., Bloem J.L., Watt I. Positive association between increased popliteal artery vessel wall thickness and generalized osteoarthritis: is OA also part of the

metabolic syndrome? *Skeletal Radiol.* 2009; 38(12): 1147-1151. DOI:10.1007/s00256-009-0741-7.

15. Wang Y., Novera D., Wluka A.E., Fairley J., Giles G.G., O'Sullivan R., Cicuttini F.M. Association between popliteal artery wall thickness and knee structure in adults without clinical disease of the knee: a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67(2): 414-422. DOI:10.1002/art.38922.

16. Davies-Tuck M.L., Kawasaki R., Wluka A.E., Wong T.Y., Hodgson L., English D.R., Giles G.G., Cicuttini F. The relationship between retinal vessel calibre and knee cartilage and BMLs. *BMC Musculoskelet. Disord.* 2012; 13: 255. DOI:10.1186/1471-2474-13-255.

17. Кабалык М.А. Роль сосудистых факторов в патогенезе остеоартрита. *Современные проблемы науки и образования.*

2017; 2: 50. [Kabalyk M.A. The role of vascular factors in osteoarthritis pathogenesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2017; 2: 50. (In Russ.)].

18. Hong Y.H., Park C.W., Kim H.S., Won K.C., Kim Y.W., Lee C.K. Effects of hypoxia/ischemia on catabolic mediators of cartilage in a human chondrocyte, SW1353. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2013; 431(3): 478-483. DOI:10.1016/j.bbrc.2013.01.035.

19. Кабалык М.А. Оценка изменений субхондральной кости при остеоартрите. *Медицинский альманах.* 2017; 5: 181-184. [Kabalyk M.A. Assessment of changes in subchondral bone in osteoarthritis. *Medicinskij al'manah.* 2017; 5: 181-184. (In Russ.)].

Поступила / Received 13.02.2018

Принята в печать / Accepted 30.03.2018

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов / The author declare no conflict of interest

**Контактная информация:** Кабалык Максим Александрович; тел.: +7 (964) 439-79-27; e-mail: maxi\_maxim@mail.ru; Россия, 690002, г. Владивосток, пр-т. Острякова, д. 2.

**Corresponding author:** Maksim A. Kabalyk; tel.: +7 (964) 439-79-27; e-mail: maxi\_maxim@mail.ru; 2, Ostryakov's ave., Vladivostok, Russia, 690002.