



## Биохимические маркеры распада хрящевой и костной ткани, ремоделирования костной ткани и воспаления в суставе

Д-р Карин Луати (Karine Louati, MD) и к.м.н., д-р Фрэнсис Беренбаум (Francis Berenbaum, MD, PhD)

Сустав состоит из трех основных компонентов: кости, суставного хряща и синовиальной оболочки. При ревматических заболеваниях, таких как остеоартроз или ревматоидный артрит, могут быть повреждены все три компонента. Остеоартроз – это заболевание всего сустава, которое характеризуется образованием остеофитов, субхондральным склерозом, разрушением суставного хряща и изменениями в синовиальной оболочке (воспаление, пролиферация и утолщение синовиальной оболочки).

Цитокины, ферменты и компоненты внеклеточного матрикса, в частности прекурсоры или продукты распада коллагена и протеогликана, являются потенциальными биохимическими маркерами данных тканей, доступными для исследовательских целей. Их концентрации связаны с тканевым метаболизмом и могут быть измерены в крови, моче или синовиальной жидкости. В клинической практике маркеры воспаления обычно рассматриваются как в значительной степени коррелирующие с наличием синовита. Маркеры распада хрящевой ткани характеризуются наличием связи (от умеренной до сильной) с клиническими и радиологическими признаками остеоартроза, а маркеры костного метаболизма являются менее показательными при заболеваниях суставов, чем при остеопорозе, вероятно, вследствие размера костного компонента [1-3].

### Хрящевая ткань

Хрящевая ткань характеризуется отсутствием сосудов и состоит из хондроцитов и внеклеточного матрикса (ВКМ). Матрикс состоит, в основном, из коллагена (главным образом, коллагена 2 типа), небольших количеств неколлагеновых белков (агрекан, белок с высоким молекулярным весом и олигомерный матриксный белок хряща (COMP)). Данный состав четко регулируется хондроцитами в ответ на изменение в их химической и механической среде. Обновление хрящевой ткани поддерживается за счет баланса между катаболическими и анаболическими процессами, за исключением патологического состояния, при котором разрушение преобладает над образованием, приводя к потере хрящевого матрикса.

Некоторые маркеры из хрящевого матрикса могут быть измерены количественно: иммуноферментный анализ для секретируемых маркеров, полимеразная цепная реакция (ПЦР) для экспрессии ДНК [4]

- Компоненты ВКМ:
  - повышение содержания коллагена 2 типа в сыворотке и в моче, аминоконцевого пропептида проколлагена 2а типа (PIIANP) в сыворотке при синтезе хряща;
  - С-телопептида коллагена 2 типа (СТХ-II) в моче, N-терминального пропептида коллагена 2 типа (PIINP), олигомерного матриксного белка хряща (COMP), связывающего белка в сыворотке и фрагментов агрекана при разрушении хряща.
- Ферменты, разрушающие матрикс:
  - протеолитические ферменты: металлопротеиназы (MMP), в частности, MMP-3, MMP-9 и MMP-13;
  - агреканы, в частности дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондин-подобными фрагментами (ADAMTS): ADAMTS-4 или ADAMTS-5.



## Костная ткань

Костная ткань – ткань, состоящая, главным образом, из остеобластов (клеток, формирующих кость), остеокластов (клеток, разрушающих кость) и резидентных клеток, называемых остеоцитами. Эти клетки встроены в минерализованный органический матрикс, состоящий из коллагена (в основном, коллагена 1 типа), протеогликанов, в частности, гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата, а также неорганических компонентов, таких как гидроксипатит. Ремоделирование костной ткани происходит постоянно при наличии баланса между образованием и распадом. Костная ткань, контактирующая с хрящом (субхондральная костная ткань), повреждается при остеоартрозе, обнаруживая склероз субхондральной кости и остеофиты.

- Маркерами образования кости являются остеокальцин в сыворотке, костная щелочная фосфатаза в сыворотке и пропептиды коллагена 1 типа (N-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (PINP) и C-терминальный пропептид проколлагена 1 типа (PICP)).
- Маркерами разрушения являются, преимущественно, различные фрагменты коллагена 1 типа (CTX-1) в моче и сыворотке, N-телопептида коллагена 1 типа (NTX-1) и C-терминального пропептида проколлагена 1 типа (ICTP) [3].

## Воспаление

Синовит является распространенным признаком остеоартроза. Он представляет собой пролиферацию синовиоцитов и гипертрофию ткани. Синовиоциты высвобождают медиаторы воспаления и ферменты, разрушающие матрикс, в полость сустава. Их активация вторична по отношению к медиаторам воспаления и молекулам матрикса хряща, после которых в синовиальной ткани запускается прогрессивная дегенерация сустава по принципу обратной связи [1].

Биохимические маркеры воспаления:

- Белки острой фазы: сывороточный С-реактивный белок (СРБ) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ).
- Медиаторы воспаления: фермент биосинтеза простаноидов циклооксигеназа (ЦОГ), простагландин E2 (PGE2), PGD2, PGF2a, тромбосан и PGI2 [2].
- Циркуляция локальных цитокинов: интерлейкин-1 (IL-1), IL-6, IL-17, IL-18, фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α) и хемокины, в частности, хемокины CC (CCL5) и IL-8 [5].
- Оксид азота [6].
- Продукты распада синовиальной оболочки: гиалуронан или гиалуроновая кислота (ГК).

Несмотря на то, что в качестве потенциальных ранних диагностических и/или прогностических инструментов при артрите были перечислены разнообразные биомаркеры тканей суставов, их использование в клинической практике в настоящее время остается затруднительным, и большинство из них предназначено только для применения в исследовательских целях.

## Литература:

1. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. Lancet 2015
2. Lee AS, Ellman MB, Yan D, Kroin JS, Cole BJ, van Wijnen AJ, et al. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain. Gene 2013;527:440-7.



3. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377:2115-26.
4. Bay-Jensen AC, Sondergaard BC, Christiansen C, Karsdal MA, Madsen SH, Qvist P. Biochemical markers of joint tissue turnover. *Assay Drug Dev Technol* 2010;8:118-24.
5. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2015;23:22-30.
6. Goldring MB, Berenbaum F. The regulation of chondrocyte function by proinflammatory mediators: prostaglandins and nitric oxide. *Clin Orthop Relat Res* 2004:S37-46.