

Е.М. Зайцева, Л.И. Алексеева

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

ПРИЧИНЫ БОЛИ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ И ФАКТОРЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Контакты: Елена Михайловна Зайцева zay.ele@yandex.ruContact: Elena Mikhailovna Zaitseva zay.ele@yandex.ru

Остеоартроз (ОА) является одним из наиболее распространенных заболеваний костно-мышечной системы. Им страдает около 14% взрослого населения [1], при этом гонартрозом — от 3 до 5% [2]. По причинам нетрудоспособности после 50 лет ОА занимает второе место [3]. Число пациентов с ОА постоянно растет, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и накоплением факторов риска заболевания.

Главным и постоянным симптомом ОА, служащим непосредственной причиной обращения за медицинской помощью, является боль. В то же время это самый разнообразный по индивидуальному восприятию признак заболевания, который зависит не только от степени изменений в суставе, но и от эмоционального состояния и социального статуса больного. Во многих работах описано несоответствие между наличием боли в коленных суставах и рентгенографическими данными [4–6]. Известно, что около 40% обследованных пациентов удовлетворяют диагнозу асимптомного (безболевого) ОА, и наоборот — у больных с клиническими признаками заболевания часто отсутствуют изменения на рентгенограммах. Частота таких нарушений, по данным разных авторов, варьирует. Так, анализ результатов Балтиморского исследования 1995 г. показал, что рентгенологически подтвержденный гонартроз имел место у 53% людей, испытывающих боль в коленных суставах [7], а по данным обзора литературы, опубликованного в 2008 г. J. Bedson и P.R. Croft [8], боль в коленных суставах сочеталась с рентгенологическими признаками ОА в 15–76% случаев.

Существует несколько причин подобного несоответствия. По данным P. Lanyon и соавт., при проведении рентгенографии в переднезадней проекции диагностируется только ОА в медиальных или латеральных отделах тибioфemorального сустава, при этом до 24% больных с ОА пателoфemorального сустава не учитывается [9]. Данный факт подтвержден исследованием A.A. Claessens и соавт., по результатам которого при использовании переднезадней проекции удалось выявить только 36% пациентов с рентгенологическими признаками гонартроза, сопровождающимися болью в коленных суставах [4]. В исследованиях, в которых дополнительно проводилась рентгенография пателoфemorального сустава, чувствительность для ассоциации боли с признаками ОА на рентгенограммах возрастала до 51–67% [9–11].

Однако полностью объяснить имеющееся несоответствие клинических и рентгенологических признаков только особенностями проведения рентгенографии нельзя, поскольку даже при соблюдении полного протокола обследования диагноз ОА коленных суставов подтверждается рентгенографическими данными в 70% случаев по данным G. Peat и соавт. [12] и в 76% — по данным T.E. McAlindon и соавт. [13].

Важно отметить, что результаты таких работ во многом зависят от того, какие конкретно изменения принима-

ются во внимание при анализе рентгенограмм и учитываются ли небольшие по размерам остеофиты. При обследовании 371 пациента (средний возраст около 45 лет), треть которых жаловались на боль в коленных суставах, было подтверждено, что наличие остеофитов значимо ассоциировалось с болью в суставах; достоверность сохранялась после сопоставления по индексу массы тела (ИМТ) и наличию дефектов суставного хряща [14]. В ряде исследований выявлена корреляция боли в коленных суставах именно с краевыми остеофитами, а не с шириной суставной щели [9, 15, 16]. Отчасти этот факт объясняется влиянием на ширину суставной щели различных факторов, таких как травмы менисков, что будет рассмотрено ниже.

Среди других причин «дисбаланса» клинических и рентгенологических признаков ОА рассматриваются возрастные и генетические факторы. В ряде эпидемиологических исследований отмечается увеличение пропорции «болевого», или манифестного, ОА коленных суставов по мере увеличения возраста больных [17, 18]. Так, в самой старшей возрастной категории число пациентов с болью в коленных суставах достигает почти 80% [13]. В более молодом возрасте больные ОА с жалобами на боли в коленных суставах имеют рентгенологические признаки гонартроза реже, чем пожилые [11, 19]. При анализе когорты больных гонартрозом в возрасте от 40 до 55 лет число пациентов, страдающих от боли в коленных суставах, составило, по разным данным, от 19 до 30% [5, 9, 18], в то время как среди лиц более старшего возраста «болевого» гонартроз встречался в 40–70% случаев [13, 17, 20].

У женщин афроамериканского происхождения с болями в коленных суставах рентгенографически подтвержденный гонартроз встречался чаще, чем у европеоидов [11]. В исследовании D.C. Ang [21], в котором участвовали мужчины и женщины старше 50 лет из тех же этнических групп, частота «болевого» гонартроза была сходной, но рентгенологическая стадия и размер остеофитов были значительно выше у афроамериканцев.

И, наконец, еще одной значимой причиной вышеописанных несоответствий является многообразие источников боли и факторов, определяющих степень ее выраженности. По мнению многих авторов, причины боли при ОА до конца не изучены [22]. По сути, источником боли может являться практически любая структура сустава [23, 24]. Выделяют по меньшей мере три варианта боли: мышечно-связочная, синовиальная и вызванная изменениями, возникающими в хряще и субхондральной кости (СХК).

Первые два варианта в основном связаны с травматическим повреждением связочного аппарата и менисков, что сопровождается поступлением в полость сустава фрагментов молекул протеогликанов и коллагена, выступающих в качестве антигенов и запускающих иммунную реакцию с развитием вторичного синовита. Кроме того, к пе-

риартикулярным причинам боли относятся бурситы, тено-синовиты и заболевания периферических сосудов [25]. Однако в этом вопросе не существует единой позиции. Хотя тот факт, что частота синовитов коленных суставов значительно выше у пациентов, испытывающих боль, признается большинством авторов, в ряде исследований подтвержденный на МРТ синовит был выявлен у 11–55% обследуемых, не имеющих болевого синдрома [26]. Данные о взаимосвязи травм менисков и боли в коленных суставах тоже противоречивы. При обследовании 140 больных гонартрозом L. Torges и соавт. была найдена ассоциация между разрывами менисков и интенсивностью боли [27]. В другом исследовании, включающем 154 больных, данная ассоциация не подтверждена, однако следует заметить, что в обследуемой когорте подгруппа пациентов без патологии менисков была слишком мала — всего 9%, — что могло быть недостаточным для выявления различий между группами [28]. В недавнем проспективном исследовании M. Englund и соавт. тоже не удалось выявить взаимосвязи между повреждениями менисков, диагностированными у 300 человек, не испытывающих боли в коленных суставах, и появлением симптомов ОА за 15 мес наблюдения [29].

Основного внимания заслуживает последний вариант болевого синдрома, связанный с патологией суставного хряща и СХК. Суставной хрящ не имеет иннервации и, теоретически, не может являться непосредственной причиной боли, но уменьшение его толщины и объема вследствие ОА приводит к повышению нагрузки на СХК в нагружаемых отделах сустава, стимулируя в ней процессы ремоделирования. Помимо этого, в последние годы подтверждаются полученные ранее сведения об инвазии сосудов в пораженные участки суставного хряща, что рассматривается как возможный механизм появления чувствительных нервных волокон в аневральном в норме хряще [30, 31]. В свою очередь, ремоделирование, происходящее в субхондральных отделах, ведет к развитию остеосклероза и остеофитов, микропереломов и, в конечном итоге, к повышению жесткости СХК, что способно стать причиной выраженной боли [32]. Также имеют значение формирование очагов отека костного мозга и повышение интрамедуллярного давления [33].

Не только сама боль, но и ее интенсивность зависит от многих факторов, весьма значимым из которых является СХК. В частности, получены доказательства того, что изменения архитектоники в субхондральных участках кости способны влиять на выраженность боли. Так называемое истощение, или депрессия, СХК, представляющая собой уплощение суставной поверхности кости, сопровождаемое повышением ее жесткости, обычно сочетается с образованием очагов поражения костного мозга и ассоциируется с болью в суставах [27, 34]. Недавнее исследование, проведенное K. Moisio и соавт., включающее 182 больных гонартрозом, которые оценивали интенсивность и длительность боли в коленных суставах в течение последнего месяца, показало наличие ассоциации между умеренной и сильной болью (>40 мм по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) и частотой обнаружения на МРТ «обнаженных» участков СХК, лишенных суставного хряща (для медиального отдела тиббиофemorального сустава $OR=3,9$) [35].

Интересной представляется попытка изучения изменений в СХК с использованием современных методов, таких как иммуногистохимия. S. Ogino и соавт. [36] исследовали образцы мышечков коленных суставов, полученные после эндопротезирования у больных с выраженной стади-

ей гонартроза и интенсивной болью. Исследование было спланировано таким образом, чтобы использовать в качестве контроля непораженные участки одних и тех же суставов. Для этого были выбраны 15 коленных суставов с преимущественным поражением медиального отдела и интактным латеральным мышечком. Образцы мышечков были помечены антителами к циклооксигеназе (ЦОГ) 1 и 2, субстанции P, фактору некроза опухоли α (ФНО α) и β -тубулину. Волокна, позитивные к данным антителам, были обнаружены в СХК медиальных мышечков исследуемых суставов и не присутствовали ни в одном из латеральных мышечков. На основании этого авторы делают вывод, что так называемые связанные с болью молекулы находятся в СХК и отражают патологические изменения в ней, подтверждаемые иммунной реакцией.

Не менее важным фактором, ассоциированным с сильной болью, является наличие отека костного мозга. Это подтверждено результатами исследования M.F. Sowers и соавт. [33] на группе пациентов из 60 человек и группе контроля: помимо больных с гонартрозом с различной выраженностью боли были обследованы женщины либо с болью в коленных суставах без признаков ОА, либо не имеющие ни боли, ни рентгенологических изменений (тоже 60 человек). Было установлено, что очаги отека костного мозга размером >1 см значительно чаще встречаются в группе, в которой гонартроз сопровождается выраженной болью. Кроме того, в этой же группе чаще выявлялись глубокие дефекты хряща, достигающие СХК. Результаты этого исследования позволяют предположить, что пациенты, у которых гонартроз изначально протекает с выраженной болью, могут иметь худший прогноз.

Тем не менее существуют работы, не подтверждающие наличие взаимосвязи отека костного мозга с интенсивностью боли. В частности, P.R. Koppa и соавт. на основании МРТ-обследования 205 человек представили данные об отсутствии такой взаимосвязи. Однако дизайн этого исследования имел некоторые погрешности. Так, рентгенологические признаки гонартроза имели место только у половины обследуемых, а боль в коленных суставах — у 35%; помимо этого, больные с IV рентгенологической стадией гонартроза исключались из магнитно-резонансного обследования [37].

В недавнем исследовании по изучению интенсивности боли, проведенном на большой когорте больных ОА коленных и тазобедренных суставов (5324 человека), было продемонстрировано, что интенсивная боль преобладала у больных старше 75 лет, женского пола и с ИМТ >40 кг/м² [38]. Кроме того, было отмечено заметное влияние социального статуса на оценку выраженности боли: на сильную боль в суставах чаще жаловались социально неустроенные (одинокое, ушедшие на пенсию или безработные) участники исследования. По данным T. Rosemann и соавт., высокая интенсивность боли в суставах достоверно ассоциируется с депрессивными состояниями, низким уровнем образования и социальной активности [39].

В настоящее время имеются сведения о том, что выраженность самой боли может влиять на прогноз ОА: в ряде исследований описано, что исходный уровень боли в коленном суставе является фактором риска развития функциональной недостаточности и рентгенологического прогрессирования в дальнейшем [40, 41]. Многие авторы указывают на то, что рентгенологические изменения в коленных суставах являются слабыми предикторами развития функциональной недостаточности [15, 17, 20]. В част-

ности, Т.Е. McAlindon и соавт. подтвердили, что факторами, в наибольшей степени ассоциированными с нарушением функции суставов, являются возраст, интенсивность боли в коленных суставах и гипотрофия четырехглавой мышцы бедра; корреляции с рентгенографическими данными получено не было [17]. F. Salaffi и соавт. тоже сообщают о выявленной корреляции функциональной недостаточности с возрастом обследуемых и их психологическим состоянием, но не с рентгенологическими данными [42]. Кроме того, степень функциональной недостаточности прямо пропорциональна числу суставов, в которых пациент испытывает боль [43]. Но существуют исследования, в которых были получены противоположные результаты: проведенное в 2007 г. обследование 700 пациентов с болью в коленных суставах, 68% из которых имели рентгенологически подтвержденный гонартроз, показало наличие ассоциации рентгенологической стадии ОА с интенсивностью боли, скованности и функциональной недостаточностью (оцениваемыми с помощью опросника WOMAC) [44].

Ассоциация уровня интенсивности боли с прогрессированием ОА подтверждена в последнем 3-летнем проспективном исследовании P.G. Conaghan и соавт. [45], в котором были выделены клинические и ультразвуковые предикторы эндопротезирования коленных суставов на когорте больных гонартрозом (531 человек в возрасте 67 ± 10 лет). По результатам множественного регрессионного анализа к факторам риска были отнесены: интенсивность боли >60 мм по ВАШ, наличие синовита коленных суставов, подтвержденного УЗИ, а также выраженная рентгенологическая стадия гонартроза (III–IV по классификации Kellgren–Lawrence).

Помимо интенсивности боли, на сегодняшний день достаточно полно изучены другие факторы риска прогрессирования ОА. В исследовании С. Соорег и соавт. [41], в которое вошли 324 больных ОА (99 мужчин и 225 женщин старше 55 лет), было выявлено, что, кроме интенсивности боли в коленных суставах, прогрессирование гонартроза также связано с высокими значениями ИМТ, травмами коленных суставов в анамнезе и генерализованным характером ОА (вовлечением суставов кистей). Аналогичные результаты получены в исследовании J.N. Belo и соавт. [46], проведенном в 2007 г. с участием 1000 пациентов с ОА: к факторам риска прогрессирования заболевания отнесены высокий ИМТ, наличие узелков Гебердена, а также варусной деформации коленных суставов. В настоящее время роль ИМТ в возникновении и прогрессировании ОА признается большинством авторов, при этом S. Grazio и D. Balen отмечают, что значимым является превышение массы тела на 5,1% [47].

Влиянию деформаций коленных суставов на прогноз ОА тоже уделяется немало внимания. За последние десятилетия был проведен ряд исследований, в том числе проспективных, в которых изучалась роль этой патологии в течении гонартроза. При анализе когорты больных из Роттердамского исследования были получены доказательства влияния варусной деформации коленных суставов на скорость прогрессирования гонартроза [48]. В другом проспективном наблюдении с МРТ-контролем было установлено, что степень деформации коленного сустава ассоциируется с уровнем ежегодной потери объема феморального и тибialного хряща: увеличение выявленной при первоначальном обследовании варусной деформации на 1° сопровождалось ежегодным снижением объема бедренного хряща в медиальном отделе на $17,7 \mu\text{l}$ ($p=0,01$), для хряща большеберцовой кости выявлена та же закономерность, хотя и недос-

товерная [49]. В последнее время ряд авторов склонны считать, что варусная деформация коленных суставов является результатом не только потери суставного хряща, но и структурных изменений в СХК. При обследовании 135 больных гонартрозом, имеющих варусную деформацию коленных суставов, была выявлена статистически достоверная негативная корреляция между величиной феморотибиального угла и минеральной плотностью кости (МПК) в проксимальных отделах бедра и субхондральных участках латерального мыщелка большеберцовой кости [50].

Использование в клинической практике МРТ позволило более доказательно изучить влияние рассматриваемых выше переменных на прогрессирование ОА. Так, Л.Н. Луцковой продемонстрировано, что наличие вторичного синовита коленных суставов достоверно коррелирует с большей скоростью дегенерации суставного хряща, равно как и формирование остеофитов [51]. В работе Т. Boegard и соавт. [52] подтверждено существование корреляции между присутствием краевых остеофитов на рентгенограммах и выявляемыми с помощью МРТ дефектами хряща. Данные остеофиты служили предикторами обнаружения хондропатии на МРТ в 87% случаев. Это подтверждено и во втором аналогичном исследовании Т. Boegard [53]. Кроме того, на сегодняшний день установлено, что на скорость прогрессирования гонартроза влияет состояние менисков и внутрисуставных связок. У пациентов с разрывом менисков отмечается более высокий темп потери тибialного хряща — 22% против 14,9% ($p<0,018$) за период наблюдения 1,8 года. Разрывы крестообразных связок тоже ассоциируются с более быстрой дегенерацией тибialного хряща [54]. Установлено, что пациенты с травмами передней крестообразной связки (как с повреждением менисков, так и без него) имеют высокий риск развития посттравматического гонартроза. Рентгенологические признаки ОА встречаются у 60–90% больных с разрывами передней крестообразной связки спустя 10–20 лет после травмы [55–57]. Более того, травмы коленных суставов способны оказать влияние на возраст начала гонартроза: Н. Roos и соавт. [58] показали, что пациенты с посттравматическим гонартрозом в целом на 15–20 лет моложе больных с первичным ОА. И даже после оперативного лечения (пластики крестообразных связок) рентгенологические признаки ОА можно обнаружить более чем у 50% больных в среднем через 5 лет после операции [59, 60]. Однако, несмотря на наличие ассоциации между травмами крестообразных связок и прогрессированием ОА, анализ когорты больных гонартрозом (265 человек) показал отсутствие связи между разрывом передней крестообразной связки и интенсивностью боли и степенью функциональной недостаточности коленных суставов [61].

Помимо вышеописанных факторов, большой интерес представляет изучение вклада СХК в эволюцию ОА. В настоящее время вовлечение СХК в патогенез заболевания является установленным фактом, а по некоторым данным, изменения именно в СХК ответственны за инициацию поражения хряща и связаны с тяжестью ОА [62]. Еще в 1991 г. J.A. Lynch и соавт. [63], используя метод рентгенографии с увеличением, выявили утолщение горизонтальных трабекул большеберцовой кости на ранних стадиях гонартроза. Увеличение толщины СХК подтверждено и другими исследованиями [64, 65]. В последующие годы было установлено, что утолщение СХК не обязательно сопровождается повышением ее минерализации, что связано с особенностями ремоделирования костной ткани при ОА.

Известно, что при ОА происходит увеличение скорости как анаболической, так и катаболической составляющих ремоделирования СХК [66–68], а преобладание какого-либо процесса определяется стадией заболевания. Так, на ранних стадиях ОА отмечается усиление костной резорбции, а в дальнейшем происходит увеличение скорости костеобразования. Данный факт подтвержден рядом экспериментальных работ [69, 70], а также исследованием больных ОА коленных суставов с применением гистоморфометрического метода [71]. В пользу вышесказанного также свидетельствуют результаты исследований по изучению уровня маркеров костеобразования и костной резорбции в сыворотке крови больных ОА. В данных работах было зафиксировано повышение концентрации обоих показателей, с преобладанием содержания остеопонтина (кость-специфичного матриксного протеина) в самые ранние сроки после травмы сустава, что свидетельствует о нарушении функциональной активности костных клеток на начальных стадиях развития ОА [66, 67]. То, что утолщение трабекулярного слоя при ОА не сопровождается повышением МПК, а является следствием увеличения объема остеоида, описано многими авторами. Данный факт подтвержден гистоморфометрическим исследованием микроструктуры СХК тибialного плато; по данным D. Bobinas и соавт., он составил $54,1 \pm 10,6\%$ против $37,8 \pm 8,1\%$ в контроле ($p < 0,01$) [72]. Снижение МПК субхондральных участков кости на ранних стадиях ОА обнаружено как в экспериментальных исследованиях, так и у больных с гонартрозом. В модели ОА с рассечением передней крестообразной связки коленного сустава у кроликов с помощью микро-КТ установлено снижение МПК в субхондральных отделах кости в ранние сроки после операции и возвращение показателей к норме к 12-й неделе [73]. В 1998 г. R.L. Karvonen и соавт. на основании денситометрического обследования женщин с начальными стадиями ОА коленных суставов установили достоверное уменьшение значений МПК в субхондральных участках бедренной и большеберцовой костей [74]. J.P. Mansell и A.J. Bailey подтвердили увеличение пропорции остеоида в субхондральной зоне бедренной головки, сопровождаемое гипоминерализацией коллагена, при коксартрозе [75]. В ряде экспериментальных моделей ОА [69, 76–78] было отмечено, что увеличение объема остеоида часто является более выраженным, чем изменения в суставном хряще. А в некоторых экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что утолщение СХК предшествует фибрилляции суставного хряща [79].

Изменения в СХК и хряще на ранних стадиях ОА были подробно изучены в исследовании Y.H. Sniekers и соавт. [80], в котором использовались две экспериментальные модели ОА с различным генезом повреждений. В первой модели было произведено хирургическое повреждение суставного хряща бедренной кости в масса-несущих отделах без затрагивания СХК. Во второй модели использовалась стандартная методика — рассечение передней крестообразной связки коленного сустава. Гистологическое исследование производилось на 10-й и 20-й неделях. При этом изменения в суставном хряще были аналогичными в обеих моделях, тогда как изменения в СХК (уменьшение ее толщины и увеличение порозности) были более выражены в модели с рассечением крестообразной связки. Рост остеофитов тоже значительно раньше начинался во второй модели. Данное исследование подтверждает полученные ранее данные о развитии остеопороза в субхондральных отделах на ранних стадиях ОА, а также вновь затрагивает вопрос патогенеза ОА.

По мнению авторов, тот факт, что уменьшение толщины СХК было выявлено уже на 3-й неделе после оперативного вмешательства, когда повреждения хряща были минимальными, указывает на то, что характерные для ОА изменения развиваются в СХК гораздо быстрее, чем в хряще, и имеют большее значение. В пользу справедливости данного предположения свидетельствует то, что в модели с рассечением крестообразной связки повреждение суставного хряща, зафиксированное при гистологическом исследовании, оказалось более выраженным, несмотря на его первоначальную интактность. Все это позволило авторам сделать вывод, что значительное увеличение нагрузки на СХК вследствие развития нестабильности сустава имеет большее значение в прогрессировании ОА, чем дефекты суставного хряща.

В 2002 г. в исследовании O. Beuf и соавт. [81] была оценена структура «нормальной» кости и кости при гонартрозе. Исследование проведено на небольшой группе пациентов (28 человек с гонартрозом I–II и III–IV стадий по Kellgren–Lawrence и здоровый контроль), проводилась оценка структуры дистального отдела бедренной кости и тибialного плато. Было выявлено, что в норме структура трабекулярной кости на разном расстоянии от суставной щели неодинакова — наблюдаются уменьшение числа трабекул и увеличение их сепарации по мере удаления от субхондрального отдела для большеберцовой кости и обратная ситуация для бедренной кости (толщина трабекул остается примерно одинаковой, чуть больше в субхондральной области). При сравнении 3 групп обследуемых было установлено, что по мере прогрессирования ОА различия в структуре большеберцовой и бедренной костей уменьшаются. В основном это связано со снижением объемной фракции трабекулярной кости в мышечках бедра при увеличении расстояния от суставной щели и усилении трабекулярной сепарации. Основываясь на полученных результатах, авторы предполагают, что оценка состояния СХК может использоваться для мониторинга ОА. Эти результаты были подтверждены в исследовании C.T. Lindsey и соавт. [82].

В 2009 г. V.B. Kraus и соавт. [83] тоже была предпринята попытка использования мониторинга рентгенографической структуры СХК для оценки прогрессирования гонартроза. В данное проспективное исследование вошло 138 больных, период наблюдения составил 3 года, прогрессирование гонартроза оценивалось по сужению суставной щели и росту остеофитов. Трабекулярная морфометрия в медиальном отделе тибialного плато, проведенная с помощью Fractal signature analysis, являлась предиктором сужения суставной щели в медиальном отделе тибioфemorального сустава и рассматривается авторами как новый прогностический маркер для ОА, нуждающийся, однако, в дальнейшей валидации.

Первые доказательства взаимосвязи изменений в СХК с эволюцией ОА были получены гораздо раньше — в 1993 г. P. Dieppe и соавт. [84] впервые использовали скинтиграфический метод для изучения вклада СХК в развитие ОА. В результате 5-летнего проспективного наблюдения 94 больных ОА коленных суставов с проведением рентгенографического и скинтиграфического обследования P. Dieppe и соавт. доказали наличие позитивной корреляции между прогрессированием ОА, определяемым по сужению суставной щели, и скинтиграфическими данными, а именно повышенным накоплением технеция-99, свидетельствующим об интенсификации процессов ремоделирования в СХК. 34% больных, у которых отмечалось значительное накопление радионукли-

да в СХК, продемонстрировали сужение суставной щели более чем на 2 мм за период наблюдения, в то время как у больных с неизменной скинтиграфической картиной прогрессирования заболевания не наблюдалось. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод, что активацию процессов ремоделирования СХК можно рассматривать в качестве предиктора потери суставного хряща.

В дальнейшем была проведена серия аналогичных исследований. Так, в экспериментальных моделях ОА со стандартной методикой рассечения передней крестообразной связки коленного сустава было показано, что накопление радионуклидов в СХК является специфическим для оперированного сустава и не наблюдается в противоположном [85]. Особенно важным представляется тот факт, что накопление радионуклидов выявлялось уже в ранние сроки (через 6 нед) после оперативного вмешательства, что свидетельствует о том, что изменения в СХК предшествовали поражению хряща. Аналогичные данные получены у пациентов с повреждением передней крестообразной связки [86], причем оперативное восстановление целостности связочного аппарата приводило к снижению накопления радионуклида в СХК.

Возможность использования мониторинга изменений в СХК для прогнозирования течения ОА описана О. Bruyere и соавт. [87]. В проспективном исследовании, в котором приняли участие 56 больных ОА коленных суставов, авторы проводили рентгенографическую оценку ширины суставной щели с интервалом в год. Анализ результатов позволил установить достоверную связь между минеральной плотностью СХК и прогрессированием ОА: для больных с исходно низкими значениями МПК ($<0,73 \text{ г/см}^2$) был характерен более медленный темп сужения суставной щели за год по сравнению с теми, у кого исходные значения МПК превышали $0,96 \text{ г/см}^2$. Наличие корреляции между значениями МПК в субхондральных отделах и объемом, а также дефектами хряща подтверждено в недавнем денситометрическом исследовании, проведенном D. Dore и соавт. [88].

Вклад СХК в прогрессирование гонартроза был изучен еще в одном проспективном исследовании, выполненном с использованием МРТ коленных суставов, результаты которого оценивались по методике WOMBS [89]. Длительность исследования составила 30 мес, было обследовано 459 коленных суставов, МРТ была проведена дважды — в начале и в конце исследования. В результате была выявлена ассоциация «истощения» СХК с потерей суставного хряща в этом регионе ($p < 0,0001$; $OR = 7,5$) [90].

Таким образом, представленные факты подтверждают теорию иницирующей роли СХК в развитии ОА, а также ее значительного вклада в прогрессирование заболевания.

Среди причин нарушения ремоделирования СХК, помимо изменения ответа на воздействие остеотропных гормонов и биохимических процессов в остеокитах, рассматривается теория повышения жесткости СХК как части общего нарушения костного метаболизма, а именно повышения МПК скелета. В пользу данной теории свидетельствует тот факт, что во многих исследованиях выявлена более высокая костная масса у больных ОА [91, 92], хотя существуют и другие данные. Е.А. Lingard и соавт. сообщают о довольно большой пропорции больных с выраженными стадиями ОА, у которых зафиксировано снижение костной массы. При обследовании 199 больных гонартрозом в возрасте 65–80 лет, нуждающихся в эндопротезировании, остеопороз был диагностирован в 23% случаев, а остеопения — в 43% [93]. Вообще, высокая МПК периферического скелета, по мне-

нию большинства авторов, является фактором риска возникновения ОА и ассоциируется с ростом остеофитов, в то время как взаимосвязь с сужением суставной щели не доказана. М.С. Nevitt и соавт. на основании проспективного наблюдения большой когорты пациентов (1754 человека) показали, что у группы обследуемых без ОА высокая МПК ассоциируется с риском возникновения заболевания. У больных с уже диагностированным гонартрозом доказательств взаимосвязи МПК с прогрессированием ОА получено не было [94]. Аналогичные данные относительно риска возникновения ОА были получены в ранее проведенном Y. Zhang и соавт. Фрамингемском исследовании, однако авторами было отмечено снижение риска прогрессирования гонартроза в группе больных с высокими показателями МПК в проксимальных отделах бедренной кости [95]. М.Т. Hannan и соавт. [96] на основании исследования МПК у пожилых людей с гонартрозом выявили ассоциацию между наличием остеофитов и значениями МПК бедренной кости, что позволило им высказать предположение о том, что в основе патогенеза ОА лежат исходные свойства костного обмена. В 2009 г. D. Dore и соавт. на основании обследования 740 человек в возрасте от 50 до 80 лет подтвердили наличие позитивной корреляции значений субхондральной МПК с МПК поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренной кости. Кроме того, была установлена негативная ассоциация МПК СХК с возрастом обследуемых и с женским полом и позитивная — с ИМТ [88].

Одним из наиболее перспективных направлений изучения ОА является поиск признаков, служащих предикторами быстрого прогрессирования заболевания. И основное внимание в этом вопросе уделяется состоянию костного мозга. В настоящее время имеются данные о том, что отек костного мозга, выявляемый на МРТ, служит фактором риска более быстрого прогрессирования заболевания. Данный факт подтвержден в исследовании D. T. Felson и соавт. [97], в котором оценивалось рентгенологическое прогрессирование гонартроза (с использованием флюороскопической техники) за 15 мес у 223 пациентов старше 45 лет. Оценка проводилась полуколичественным методом с использованием градации сужения суставной щели от 0 до 3; прогрессированием считалось изменение этого параметра по меньшей мере на 1 балл. Сужение суставной щели за указанный период достоверно чаще наблюдалось у тех пациентов, у которых на МРТ выявлялся очаг костномозгового отека. Рентгенологическое прогрессирование в медиальном отделе тибioфemorального сустава было отмечено у 36% пациентов, имеющих отек костного мозга в данном суставе с медиальной стороны против 8,1% без отека. Для латерального отдела сустава показатели составили 25% против 5,5% соответственно. Очаги поражения костного мозга в медиальном отделе выявлялись преимущественно при варусной деформации сустава (74,3% против 16,4% при вальгусной деформации и нормальной оси конечности), а в латеральном отделе — при вальгусной деформации (29,5% против 8,6% при варусной деформации и в норме), причем степень отека костного мозга (размер очага) нарастала при увеличении степени деформации конечности.

В другом проспективном исследовании длительностью 1 год оценивалось прогрессирование гонартроза в медиальном отделе тибioфemorального сустава у 20 больных на основании сравнения результатов МРТ с данными рентгенографии и артроскопии. Было установлено, что отсутствие субхондральных костных изменений и отека ко-

стного мозга в начале исследования позволяет прогнозировать отсутствие усиления хондропатии через год [98]. По данным S. Iida и соавт. [99], отек костного мозга является предиктором прогрессирования не только ОА, но и остеонекроза (диагностированного с помощью МРТ на ранних стадиях, еще в отсутствие болевого синдрома).

Использование МРТ помогает оценивать изменения объема хряща в течение короткого промежутка времени. Это свойство позволило J.-P. Raynaud и соавт. провести 2-летнее исследование, на основании которого была выявлена группа больных с быстрым прогрессированием гонартроза [100]. Когорта обследованных включала 32 больных 40–80 лет с гонартрозом II–III стадии. Авторы сообщают о статистически достоверном уменьшении объема хряща через 6 мес от первоначального исследования в группе больных с быстрым прогрессированием ОА (21 из 32 обследованных больных): в данную группу вошли преимущественно женщины (73% против 48% в группе медленного прогрессирования) с высоким ИМТ (в среднем 32,2 кг/м²), сильной болью в коленных суставах (по ВАШ), длительной скованностью и меньшим объемом движений в коленных суставах.

В последнее время большое внимание уделяется изучению взаимосвязи МПК СХК с очагами отека костного мозга. В 2005 г. G.H. Lo и соавт. [101] опубликовали данные о наличии ассоциации между МПК субхондральных отделов большеберцовой кости и локализацией отека костного мозга. Авторы выдвинули гипотезу, основанную на доказательстве связи локальной МПК с распределением нагрузки внутри коленного сустава. Распределение этой нагрузки отражает отношение значений МПК в медиальных отделах большеберцовой кости к МПК в латеральных отделах — медиально-латеральный индекс (М/Л-индекс), который имеет большее значение при варусной деформации [102–104]. При обследовании 268 человек (498 коленных суставов), из которых только 23% имели рентгенологически подтвержденный гонартроз, было выявлено, что в коленных суставах с локализацией отека костного мозга в медиальных уча-

стках большеберцовой кости отмечался достоверно более высокий М/Л-индекс ($p < 0,0001$) по сравнению с суставами без поражения костного мозга (и наоборот, более низкий — для латеральной локализации очагов отека). Тот факт, что поражение костного мозга связано, с одной стороны, с локальной МПК, а с другой — с прогрессированием ОА, а также то, что связь между М/Л-индексом и отеком костного мозга была выявлена у всех обследованных, независимо от наличия или отсутствия у них рентгенографических признаков гонартроза, подтверждает, что измерение локальной МПК в большеберцовой кости может давать важную информацию, которая позволяет не только прогнозировать прогрессирование, но и оценить риск развития ОА.

В 2009 г. опубликованы результаты многоцентрового исследования (MOST), в ходе которого было обследовано 1025 коленных суставов у пациентов без травм в анамнезе. Больным выполнялась МРТ в начале исследования и через 30 мес наблюдения. Результаты томографии оценивались согласно методике WORMS. Было выявлено, что «истощение» СХК превалировало в регионах, в которых обнаруживались очаги отека костного мозга ($OR = 18,8$), причем размер этих очагов ассоциировался с повышением риска ремоделирования СХК [105].

Таким образом, интенсивность боли и скорость прогрессирования ОА могут быть связаны с различными структурными изменениями в суставе. Обращает на себя внимание противоречивость данных о корреляции боли с различными структурными изменениями в коленных суставах, выявленных с помощью разных инструментальных методов обследования. Вероятно, МПК субхондральных отделов кости может быть предиктором не только прогрессирования, но и возникновения ОА. В то же время наличие тесной корреляции изменений архитектоники СХК с очагами отека костного мозга, которые также рассматриваются в качестве фактора риска прогрессирования гонартроза, оставляет открытым вопрос о том, какой из показателей в большей степени влияет на скорость прогрессирования заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Forman M.D., Malamet R., Kaplan D. A survey of osteoarthritis of the knee in the elderly. *J Rheumatol* 1983;10:282–7.
- Dieppe P., Cushnaghan J., Young P., Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis* 1993;52:557–63.
- Peyron J.G. The epidemiology of osteoarthritis. In: Moskowitz R.W. et al., eds. *Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management*. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1984;9–27.
- Claessens A.A., Shouten J.S.A.G., van den Ouweland F.A., Valkenburg H.A. Do clinical findings associate with radiographic osteoarthritis of the knee? *Ann Rheum Dis* 1990;49:771–4.
- Hart D.J., Spector T.D., Brown P. et al. Clinical signs of early osteoarthritis: Reproducibility and relation to X-ray changes in 541 women in the general population. *Ann Rheum Dis* 1991;50:467–70.
- Felson D.T. The epidemiology of knee osteoarthritis: results from the Framingham Osteoarthritis Study. *Semin Arthr Rheum* 1990;20:42–50.
- Lethbridge C.M., Scott W.W. Jr., Reichle R. et al. Association of radiographic features of osteoarthritis of the knee with knee pain: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Arthr Care Res* 1995;8:182–8.
- Bedson J., Croft P.R. The discordance between clinical and radiographic knee osteoarthritis: a systematic search and summary of the literature. *BMC Musculoskeletal Disord* 2008;9:116.
- Lanyon P., O'Reilly S., Jones A., Doherty M. Radiographic assessment of symptomatic knee osteoarthritis in the community: definitions and normal joint space. *Ann Rheum Dis* 1998;57:595–601.
- McAlindon T.E., Snow S., Cooper C., Dieppe P.A. Radiographic patterns of osteoarthritis of the knee joint in the community: The importance of the patellofemoral joint. *Ann Rheum Dis* 1992;51:844–9.
- Lachance L., Sowers M., Jamadar D. et al. The experience of pain and emergent osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:527–32.
- Peat G., Thomas E., Duncan R. et al. Estimating the probability of radiographic osteoarthritis in the older patients with knee pain. *Arthr Care Res* 2007;57:794–802.
- McAlindon T.E., Cooper C., Kirwan J.R., Dieppe P.A. Knee pain and disability in the community. *Br J Rheumatol* 1992;31:189–92.
- Zhai G., Cicuttini F., Ding C. et al. Correlates of knee pain in younger subjects. *Clin Rheumatol* 2007;26:75–80.
- Davis M.A., Ettinger W.H., Neuhaus J.M. et al. Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1943–9.
- Spector T.D., Hart D.J., Byrne J. et al. Definition of osteoarthritis of the knee for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 1993;52:790–4.
- McAlindon T.E., Cooper C., Kirwan J.R., Dieppe P.A. Determinants of disability in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis* 1993;4:258–62.
- Hannan M.T., Felson D.T., Pincus T. Analysis of the discordance between radi-

- ographic changes and knee pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2000;27:1513–7.
19. Petersson I.F., Boegard T., Saxne T. et al. Radiographic osteoarthritis of the knee classified by the Ahlback and Kellgren and Lawrence systems for the tibiofemoral joint in people aged 35–54 years with chronic knee pain. *Ann Rheum Dis* 1997;56:493–6.
 20. Odding E., Valkenburg H.A., Algra D. et al. Association of radiological osteoarthritis of the hip and knee with locomotor disability in the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis* 1998;57:203–8.
 21. Ang D.C., Ibrahim S.A., Burant C.J., Kwoh C.K. Is there a difference in the perception of symptoms between African Americans and Whites with osteoarthritis? *J Rheumatol* 2003;30:1305–10.
 22. Wenham C.Y.J., Conaghan P.G. Imaging the painful osteoarthritic knee joint: what have we learned? *Nat Clin Pract Rheum* 2009;5(3):149–58.
 23. Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J. et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2003;139:330–6.
 24. Creamer P., Hunt M., Dieppe P. Pain mechanisms in osteoarthritis of the knee: effect of intraarticular anesthetic. *J Rheumatol* 1996;23:1031–6.
 25. Wood L.R., Peat G., Thomas E., Duncan R. The contribution of selected non-articular conditions to knee pain severity and associated disability in older adults. *Osteoarthr Cartilage* 2008;16:647–53.
 26. Hill C.L., Gale D.G., Chaisson C.E. et al. Knee effusion, popliteal cysts, and synovial thickening: association with knee pain in osteoarthritis. *J Rheumatol* 2001;28:1330–7.
 27. Torres L., Dunlop D.D., Peterfy C. et al. The relationship between specific tissue lesions and pain severity in persons with knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2006;14:1033–40.
 28. Bhattacharyya T., Gale D., Dewire P. et al. The clinical importance of meniscal tears demonstrated by MRI in osteoarthritis of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85:156–7.
 29. Englund M., Niu J., Guermazi A. et al. Effect of meniscal damage on the development of frequent knee pain, aching, or stiffness. *Arthr Rheum* 2007;56:4048–54.
 30. Bonnet C.S., Walsh D.A. Osteoarthritis, angiogenesis and inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:7–16.
 31. Ashraf S., Walsh D.A. Angiogenesis in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:573–80.
 32. Westacott C.I., Webb G.R., Warnock M.G. et al. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthr Rheum* 1997;40:1282–91.
 33. Sowers M.F., Hayes C., Jamadar D. et al. Magnetic resonance-detected subchondral bone marrow and cartilage defect characteristics associated with pain and X-ray-defined knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2003;11(6):387–93.
 34. Hernandez-Molina G., Neogi T., Hunter D.J. et al. The association of bone attrition with knee pain and other MRI features osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:43–7.
 35. Moio K., Eckstein F., Chmiel J.S. et al. Denuded subchondral bone and knee pain in persons with knee osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2009;60(12):3703–10.
 36. Ogino S., Sasho T., Nakagawa K. et al. Detection of pain-related molecules in the subchondral bone of osteoarthritic knees. *Clin Rheumatol* 2009;28(2):1395–402.
 37. Kornat P.R., Bloem J.L., Ceulemans R.Y. et al. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology* 2006;239:811–7.
 38. Perrot S., Poiraudeau S., Kabir-Ahmedi M., Rannou F. Correlates of pain intensity in men and women with hip and knee osteoarthritis. Results of a national survey: The French ARTHRIX study. *Clin J Pain* 2009;25(9):767–72.
 39. Rosemann T., Laux G., Szecsenyi J. et al. Pain and osteoarthritis in primary care: factors associated with pain perception in a sample of 1,021 patients. *Pain Med* 2008;9(7):903–10.
 40. Mazzuca S.A., Brandt K.D., Schauwecker D.S. et al. Severity of joint pain and Kellgren-Lawrence grade at baseline are better predictors of joint space narrowing than bone scintigraphy in obese woman with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2005;32(8):1540–6.
 41. Cooper C., Snow S., McAlimdon T.E. et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthr Rheum* 2000;43(5):995–1000.
 42. Salaffi F., Cavalieri F., Nolli M., Ferraccioli G. Analysis of disability in knee osteoarthritis: relationship with age and psychological variables but not with radiographic score. *J Rheumatol* 1991;18:1581–6.
 43. Keenan A.M., Tennant A., Fear S. et al. Impact of multiple joint problems on daily living tasks in people in the community over age fifty-five. *Arthr Rheum* 2006;55:757–64.
 44. Duncan R., Peat G., Thomas E. et al. Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be? *Ann Rheum Dis* 2007;66:86–91.
 45. Conaghan P.G., D'Agostino M.A., Le Bars M. et al. Clinical and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3 year, prospective EULAR study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(4):644–7.
 46. Bello J.N., Berger M.Y., Reijman M. et al. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthr Rheum* 2007;57(1):13–26.
 47. Grazio S., Balen D. Obesity: risk factor and predictor of osteoarthritis. *Lijec Vjesn* 2009;131(1–2):22–6.
 48. Brouwer G.M., van Tol A.W., Bergink A.P. et al. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthr Rheum* 2007;56(4):1204–11.
 49. Ciccutini F., Wluka A., Hankin J., Wang Y. Longitudinal study of the relationship between knee angle and tibiofemoral cartilage volume in subject with knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2004;43:321–4.
 50. Akamatsu Y., Mitsugi N., Taki N. et al. Relationship between low bone mineral density and varus deformity in postmenopausal women with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2009;36(3):592–7.
 51. Луцкова Л.Н. Оценка роли воспаления в прогрессировании структурных изменений сустава у больных с гонартрозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ярославль, 2004.
 52. Boegard T., Rudling O., Petersson I.F. et al. Correlation between radiographically diagnosed osteophytes and magnetic resonance detected cartilage defects in the tibiofemoral joint. *Ann Rheum Dis* 1998;57(7):401–7.
 53. Boegard T. Radiography and bone scintigraphy in osteoarthritis of the knee – comparison with MR imaging. *Acta Radiol Suppl* 1998;418:7–37.
 54. Biswal S., Hastie T., Andriacchi T.P. et al. Risk factors for progressive cartilage loss in the knee: a longitudinal magnetic resonance imaging study in 43 patients. *Arthr Rheum* 2002;46(11):2884–92.
 55. McDaniel W.J. Jr., Dameron T.B. Jr. The untreated anterior cruciate ligament rupture. *Clin Orthop* 1983;172:158–63.
 56. Sherman M.F., Warren R.F., Marshall J.L., Savatsky G.J. A clinical and radiographical analysis of 127 anterior cruciate insufficient knees. *Clin Orthop* 1988;227:229–37.
 57. Sommerlath K., Lysholm J., Gillquist J. The long-term course after treatment of acute anterior cruciate ligament ruptures: a 9 to 16 year followup. *Am J Sport Med* 1991;19:156–62.
 58. Roos H., Adalberth T., Dahlberg L., Lohmander L.S. Osteoarthritis of the knee after injury to the anterior cruciate ligament or meniscus: the influence of time and age. *Osteoarthr Cartilage* 1995;3:261–7.
 59. Daniel D.M., Stone M.L., Dobson B.E. et al. Fate of the ACL-injured patient: a prospective outcome study. *Am J Sport Med* 1994;22:632–44.
 60. Ferretti A., Contedua F., De Carli A. et al. Osteoarthritis of the knee after ACL reconstruction. *Int Orthop* 1991;15:367–71.
 61. Amin S., Guermazi A., Lavalley M.P. et al. Complete anterior cruciate ligament tear and the risk for cartilage loss and progression of symptoms in men and women with knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2008;16:897–902.
 62. Radin E.L., Rose R.M. Role of the subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage. *Clin Orthop* 1986;213:34–40.
 63. Lynch J.A., Hawkes D.J., Buckland-Wright J.C. Analysis of texture in macroradiographs of osteoarthritic knees using the fractal signature. *Phys Med Biol* 1991;36:709–22.
 64. Loeuille D., Gonord P., Guingamp C. et al. In vitro imaging magnetic resonance

- microimaging of experimental osteoarthritis in the rat knee joint. *J Rheumatol* 1997;7:887–94.
65. Watson P.J., Hall L.D., Malcolm A., Tyler J.A. Degenerative joint disease in the guinea pig: use of magnetic resonance imaging to monitor progression of bone pathology. *Arthr Rheum* 1996;39:1327–37.
66. Seibel M.J., Duncan A., Robins S.P. Urinary hydroxy-pyridinium crosslinks provide indices of cartilage and bone involvement in arthritic diseases. *J Rheumatol* 1989;16:964–70.
67. Li B., Marshall D., Roe M., Aspden R.M. The electron microscope appearance of the subchondral bone plate in the human femoral head in osteoarthritis and osteoporosis. *J Anat* 1999;195(Pt 1):101–10.
68. Sowers M., Zobel D., Weissfeld L. et al. Progression of osteoarthritis of the hand and metacarpal bone loss. A twenty-year follow-up of incident cases. *Arthr Rheum* 1991;34:36–42.
69. Dedrick D.K., Goldstein S.A., Brandt K.D. et al. A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed-up for 54 months. *Arthr Rheum* 1993;36:1460–7.
70. Boyd S.K., Matyas J.R., Wohl G.R. et al. Early regional adaptation of periarticular bone mineral density after anterior cruciate ligament injury. *J Appl Physiol* 2000;89:2359–64.
71. Matsui H., Shimizu M., Tsuji H. Cartilage and subchondral bone interaction in osteoarthritis of human knee joint: a histological and histomorphometric study. *Microsc Res Tech* 1997;37:333–42.
72. Bobinac D., Spanjol J., Zoricic S., Maric I. Changes in articular cartilage and subchondral bone histomorphometry in osteoarthritic knee joints in humans. *Bone* 2003;32(3):284–90.
73. Batiste D.L., Kirkley A., Laverty S. et al. High-resolution MRI and micro-KT in an ex vivo rabbit anterior cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2004;12:614–26.
74. Karvonen R.L., Miller P.R., Nelson D.A. et al. Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1998;25(11):2187–94.
75. Mansell J.P., Bailey A.J. Abnormal cancellous bone collagen metabolism in osteoarthritis. *J Clin Invest* 1998;101:1596–603.
76. Carlson C.S., Loeser R.F., Purser C.B. et al. Osteoarthritis in *Cynomolgus* macaques: a primate model of naturally occurring disease. *J Orthop Res* 1994;12:331–9.
77. Vener M.J., Thompson R.S.Jr., Lewis J.L. et al. Subchondral damage after acute transarticular loading: an in vitro model of joint injury. *J Orthop Res* 1992;10:759–65.
78. Oettmeier R., Arokoski J., Roth A.L. et al. Quantitative study of articular cartilage and subchondral bone remodeling in the knee joint of dogs after strenuous training. *J Bone Miner Res* 1992;7(Suppl. 2):S419–S424.
79. Carlson C.S., Loeser R.F., Purser C.B. et al. Osteoarthritis in *Cynomolgus* macaques. III. Effects of age, gender, and subchondral bone thickness on the severity of disease. *J Bone Miner Res* 1996;11:1209–17.
80. Sniekers Y.H., Intema F., Lafeber F. et al. A role for subchondral bone changes in the process of osteoarthritis; a micro-CT study of two canine models. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:20.
81. Beuf O., Ghosh S., Newitt D.C. et al. Magnetic resonance imaging of normal and osteoarthritic trabecular bone structure in the human knee. *Arthr Rheum* 2002;46(2):385–93.
82. Lindsey C.T., Narasimhan A., Adolfo J.M. et al. MR-evaluation of the interrelationship between articular cartilage and trabecular bone of the osteoarthritic knee. *Osteoarthr Cartilage* 2004;12:86–96.
83. Kraus V.B., Feng S., Wang S. et al. Trabecular morphometry by fractal signature analysis is a novel marker of osteoarthritis progression. *Arthr Rheum* 2009;60(12):3711–22.
84. Dieppe P., Cuchnaghan J., Young P., Kirwan J. Prediction of the progression of joint space narrowing in osteoarthritis of the knee by bone scintigraphy. *Ann Rheum Dis* 1993;52:557–63.
85. Brandt K.D., Schauwecker D.S., Dansereau S. et al. Bone scintigraphy in the canine cruciate deficiency model of osteoarthritis. Comparison of the unstable and contralateral knee. *J Rheumatol* 1997;24(1):140–5.
86. Hogervorst T., Pels Rijcken T.H., Rucker D. et al. Changes in bone scans after anterior cruciate ligament reconstruction: a prospective study. *Am J Sports Med* 2002;30:823–33.
87. Bruyere O., Dardenne C., Lejeune E. et al. Subchondral tibial bone mineral density predicts future joint space narrowing at the medial femoro-tibial compartment in patients with knee osteoarthritis. *Bone* 2003;32(5):541–5.
88. Dore D., Quinn S., Dinc C. et al. Correlates of subchondral BMD: a cross-sectional study. *J Bone Miner Res* 2009;24(12):2007–15.
89. Peterfy C.G., Guermazi A., Zaim S. et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage* 2004;12(3):177–90.
90. Neogi T., Felson D., Niu J. et al. Cartilage loss occurs in the same subregions as subchondral bone attrition: a within-knee subregion-matched approach from the Multicenter Osteoarthritis Study. *Arthr Rheum* 2009;61(11):1539–44.
91. Foss M.V.L., Byers P.D. Bone density, osteoarthritis of the hip and fracture of the upper end of the femur. *Ann Rheum Dis* 1972;31:259–64.
92. Moore R.J., Fazzalari N.L., Manthey B.A. et al. The relationship between head-neck-shaft angle, calcar width, articular cartilage thickness and bone volume in arthrosis of the hip. *Br J Rheumatol* 1994;33:432–6.
93. Lingard E.A., Mitchell S.Y., Francis R.M. et al. The prevalence of osteoporosis in patients with severe hip and knee osteoarthritis awaiting joint arthroplasty. *Age Ageing* 2010;39(2):234–9.
94. Nevitt M.C., Zhang Y., Javadi M.K. et al. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):163–8.
95. Zhang Y., Hannan M.T., Chaisson C.E. et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in women: Framingham Study. *J Rheumatol* 2000;27(4):1032–7.
96. Hannan M.T., Anderson J.J., Jayo Y. et al. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. *Arthr Rheum* 1993;36:1671–80.
97. Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J. et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med* 2003;139(5):330–6.
98. Pessis E., Drape J.L., Ravaud P. et al. Assessment of progression in knee osteoarthritis: results of a 1 year study comparing arthroscopy and MRI. *Osteoarthr Cartilage* 2003;11(5):361–9.
99. Iida S., Harada Y., Shimizu K. et al. Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. *Am J Roentgenol* 2000;174(3):735–43.
100. Raynauld J.-P., Martel-Pelletier J., Berthiaume M.-J. et al. Quantitative MRI evaluation of knee osteoarthritis progression over two years and correlation with clinical symptoms and radiologic changes. *Arthr Rheum* 2004;50(2):476–87.
101. Lo G.H., Hunter D.J., Zhang Y. et al. Bone marrow lesions in the knee are associated with increased local bone density. *Arthr Rheum* 2005;52(9):2814–21.
102. Christensen P., Kjaer J., Melsen F. et al. The subchondral bone of the proximal tibial epiphysis in osteoarthritis of the knee. *Acta Orthop* 1982;53:889–95.
103. Wada M., Maezawa Y., Baba H. et al. Relationship among bone mineral densities, static alignment and dynamic load in patients with medial compartment knee osteoarthritis. *Rheumatology* 2001;40:499–505.
104. Madsen O.R., Schaadt O., Bliddal H. et al. Bone mineral distribution of the proximal tibia in gonarthrosis assessed in vivo by proton absorption. *Osteoarthr Cartilage* 1994;2:141–7.
105. Roemer F.W., Neogi T., Nevitt M.C. et al. Subchondral bone marrow lesions are highly associated with, and predict subchondral bone attrition longitudinally: the MOST study. *Osteoarthr Cartilage* 2010;18(1):47–53.

Поступила 22.10.10