

УДК 616.728.2-018.3-007.24:[616-074:577.1.089](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872023443-47>

## Біохімічні маркери сироватки крові та суглобового хряща залежно від форми прогресування ідіопатичного коксартрозу

С. Магомедов, О. В. Калашніков, Л. В. Поліщук, Т. А. Кузуб, В. Б. Засць

ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», Київ

*Deformation due to arthrosis of the hip joint affects 40 % of the total number of patients with osteoarthritis, which is from 7 to 25 % of the adult population. For the activity of the pathological process evaluation we studied biochemical changes in the metabolism of collagen, namely: glycosaminoglycans (GAG), hydroxyproline (HP) fractions, collagenase, hyaluronidase activity, etc. Objective. To determine the biochemical changes in blood serum and articular cartilage depending on the form of progression of idiopathic coxarthrosis. Methods. 23 patients were examined (8 (34.8 %) men, 15 (65.2 %) women, age 45–75 years and more) with idiopathic arthrosis of the hip joint IV stage (Kellgren–Lawrence). Progression forms of idiopathic coxarthrosis were distinguished: group I — rapid (the period from the initial to the final stage of the disease was 5 years and less), II — moderate (5–10 years), III — slow (over 10 years). Collagenase activity, HP fractions, total GAG content were determined in patients' blood serum, and collagen content was determined in the cartilage tissue of the femoral head. Results. Compared with the age reference norm in the blood serum of patients of group I activity collagenase increased to 114 %, in II and III — 122 and 135 %, respectively; the content of the free fraction of GP — up to 111, 169, 128 %, respectively; GAG concentrations — up to 110, 122, and 135 %, respectively; protein-bound HP was reduced to 60% in group II, up to 84 % — in group III. In cartilage tissue, the GAG content decreased in group III to 63 %, II — 55 %, I — 47 %; collagen — 32, 25, 24 % in accordance. Conclusions. The course of idiopathic coxarthrosis is determined by metabolic changes in the components of the organic basis of connective and cartilaginous tissues in blood serum. The most profound changes were found in the synthetic phase of HP metabolism, especially in the group with a rapid course disease. A decrease in the content of organic components of connective tissue (GAG and collagen) was determined. Keywords. Coxarthrosis, stages of progression, biochemical changes, blood serum, articular cartilage.*

*Деформація через артроз кульшового суглоба (коксартроз, КА) вражає 40 % від загальної кількості хворих на остеоартроз, що становить від 7 до 25 % дорослого населення. У 60 % випадків КА стає причиною зниження працездатності, 11,5 % — інвалідності. Задля оцінювання активності патологічного процесу вивчають біохімічні зміни в метаболізмі колагену, а саме: глікозаміногліканів (ГАГ), фракцій гідроксипроліну (ГП), активності колагенази, гіалуронідази тощо. Мета. Визначити особливості біохімічних змін у сироватці крові та хрящовій тканині суглобового хряща залежно від форми прогресування ідіопатичного коксартрозу. Методи. Обстежено 23 пацієнти (8 (34,8 %) чоловіків, 15 (65,2 %) жінок, вік 45–75 років і більше) з ідіопатичним артрозом кульшового суглоба IV стадії за Kellgren–Lawrence. Виділено форми прогресування ідіопатичного КА: група I — швидка (термін від початкової до кінцевої стадії захворювання становив 5 років і менше), II — помірна (5–10 років), III — повільна (понад 10 років). У сироватці крові пацієнтів визначали активність колагенази, фракції ГП, сумарний вміст ГАГ, у хрящовій тканині головки стегнової кістки — вміст колагену та ГАГ. Результати. Порівняно з віковою референтною нормою в сироватці крові пацієнтів групи I активність колагенази зросла до 114 %, у II та III — 122 і 135 % відповідно; вміст вільної фракції ГП — до 111, 169, 128 % відповідно; концентрації ГАГ — до 110, 122, і 135 % відповідно; білковозв'язаний ГП виявився зниженим до 60 % у групі II, до 84 % — III. У хрящовій тканині вміст ГАГ знизився в групі III до 63 %, II — 55 %, I — 47 %; колагену — 32, 25, 24 % відповідно. Висновки. Перебіг ідіопатичного коксартрозу визначається метаболічними змінами компонентів органічної основи сполучної та хрящової тканин у сироватці крові пацієнтів. Найглибші зміни виявлено в синтетичній фазі метаболізму ГП, особливо в групі зі швидким перебігом захворювання. Визначено зниження вмісту органічних компонентів сполучної тканини (ГАГ та колагену).*

**Ключові слова.** Коксартроз, стадії прогресування, біохімічні зміни, сироватка крові, суглобовий хрящ

## Вступ

Деформація через артроз кульшового суглоба (коксартроз, КА) становить 40 % від загальної кількості хворих на остеоартроз і вражає від 7 до 25 % дорослого населення. У 60 % випадків КА стає причиною зниження працездатності, 11,5 % — до інвалідності [1–4]. Це свідчить про високу медичну та соціальну значущість захворювання, яке не лише значно погіршує якість життя пацієнта, а й призводить до великих соціально-економічних витрат суспільства [5, 6].

КА — поліетіологічне захворювання, виникнення та розвиток якого пов'язані з низкою генетичних, ендогенних (гормональний дисбаланс, імунні порушення тощо) та екзогенних чинників (травма, перевантаження). Більшість фахівців вважають, що за КА первинно уражується хрящова тканина [7–9]. У патогенезі цього захворювання спостерігають порушення структури та функції матриксу хряща та його метаболізму [10, 11]. Основним патологічним проявом КА є руйнування суглобового хряща, найважливіша функція якого — адаптація суглоба до механічного навантаження та забезпечення вільного руху суглобових поверхонь [12].

КА умовно поділяють на первинний і вторинний. Первинний виникає у здоровому раніше хрящі під впливом підвищеного навантаження, за вторинного — відбувається деградація попередньо вже зміненого суглобового хряща під впливом навіть нормального навантаження [13]. За класифікацією, розробленою американською колегією ревматологів, до первинного КА належить ідіопатичний (локалізований і генералізований), до вторинного — форми, які виникають на фоні чи після перенесених захворювань або травм (післятравматичний, диспластичний, дисметаболічний) [13].

Викладені численні дослідження відбивають, переважно, загальну реакцію організму на наявність патологічного процесу та є специфічними для цієї патології. Патобіохімічні процеси, які порушують усю систему сполучної тканини, загалом супроводжуються значними змінами в метаболізмі колагену, а також глікозаміногліканів (ГАГ). Останніми роками, разом із ГАГ, як найбільш об'єктивний маркер метаболічних процесів у сполучній тканині, що визначає її біомеханічні та фізіологічні властивості, привертає увагу гідроксипролін (ГП). Оскільки він перебуває в організмі лише в складі фібрилярних білків сполучної тканини, здебільшого, колагену, то виявлений у крові та сечі пацієнтів ГП має мета-

болічне відношення до цих білків [14]. Крім того, визначають скорочення молекул ГП, які набувають здатності до виходу з матриксу хряща й, змінені та невеликі, до поглинання води без можливості її утримання. Надмірна вода поглинається колагеном, він набухає та розпадається на окремі волокна, що призводить до зниження його резистентності [12]. Вивчення вмісту фракцій амінокислоти ГП використовують для оцінювання глибини метаболічних порушень колагену, тяжкості патологічного процесу та спостереження за динамікою перебігу. Особливе місце серед метаболітів сполучної тканини займають ГАГ, які заповнюють міжклітинний простір у структурі цієї тканини [15]. Зміни активності таких ферментів як колагеназа, гіалуронідаза, що беруть участь у метаболізмі колагену та ГАГ, нині вважають найбільш чутливими, специфічними та ранніми індикаторами патологічного процесу.

*Мета:* визначити особливості біохімічних змін у сироватці крові та хрящовій тканині суглобового хряща залежно від форми прогресування ідіопатичного коксартрозу.

## Матеріал і методи

План клінічних досліджень ухвалений Комітетом із біоетики ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» (протокол № 275 від 08.05.2021). Від пацієнтів, які стали об'єктом досліджень, отримано добровільну згоду.

### *Пацієнти*

Обстежено 23 пацієнти (8 (34,8 %) чоловіків, 15 (65,2 %) жінок) з ідіопатичним артрозом кульшового суглоба IV стадії за J. H. Kellgren та J. S. Lawrence [16]. За віком хворі розподілилися так: 45–49 років — 6 (26,1 %), 2 чоловіки та 4 жінки; 60–74 — 13 (56,5 %), 4 і 9 осіб відповідно; 75 і більше — 4 (17,4 %), по 2 людини. Виділено такі форми ідіопатичного КА: швидко прогресуюча (термін від початкової до кінцевої стадії захворювання становив 5 років і менше), помірно прогресуюча (5–10 років) та повільно прогресуюча (понад 10 років) [10, 17–19].

### *Біохімічні дослідження*

Задля оцінювання активності патологічного процесу вивчено метаболічні зміни в органічній основі кісткової та хрящової тканин. Для вирішення цих завдань у сироватці крові хворих визначали такі біохімічні показники: активність колагенази — за методом S. Lindy, J. Halme [20], використовуючи як субстрат колаген фірми «Sigma»; фракції ГП виділяли за методом S. Frey [21], а ГП

у них — за Н. J. Stegemann [22]; сумарний вміст ГАГ — за С. А. Кляцкін і Р. І. Ліфшиц [15].

Для визначення стану суглобового хряща пацієнтів зразок хрящової тканини головки стегнової кістки, отриманий під час хірургічних утручань, поміщали в спиртово-ефірну суміш у співвідношенні 3 : 1 на 24 год, витримували в ефірі 5–6 год, а потім — у термостаті 2–3 год. Безпосередньо перед аналізом тканину заморожували в рідкому азоті та розтирали на порошок. У хрящовій тканині досліджували метаболізм колагену та ГАГ [9, 14, 15, 23]. Результати, отримані під час дослідження, піддані статистичній обробці в порівнянні з віковою референтною нормою [24].

### Результати та їх обговорення

Аналіз біохімічних показників, отриманих у результаті дослідження сироватки крові хворих на ідіопатичний КА, показав, що в групі зі швидкою формою прогресування патологічного процесу активність колагенази зростала до 114 % порівняно з величинами в контролі, а в пацієнтів із помірним і повільним перебігом — 122 і 135 % відповідно. В абсолютних показниках це дорівнювало за швидкої форми перебігу ( $3,57 \pm 0,10$ ) мкмоль/л × год, за помірної та повіль-

ної — ( $3,83 \pm 0,11$ ) і ( $4,32 \pm 0,35$ ) мкмоль/л × год відповідно (таблиця).

Разом із підвищенням активності колагенази — ферменту, який бере участь у катаболічній фазі метаболізму колагену, встановлено збільшення вмісту вільної фракції ГП — біохімічного маркера розпаду колагену. Зокрема, у групі зі швидким прогресуванням ідіопатичного КА — 111 %, помірним — 169 %, повільним — 128 % порівняно з контрольною групою. Водночас біохімічний маркер синтетичної фази метаболізму колагену — білковозв'язаний ГП виявився зниженим щодо рівня контрольної групи і становив 60 % у пацієнтів із помірним перебігом захворювання, 84 % — із повільним (таблиця).

Таким чином, у результаті аналізу досліджених показників, які відображають активність ферментів у сироватці крові хворих, і вмісту біохімічних маркерів синтезу основного білка кісткової та хрящової тканин — колагену, встановлено їхнє найбільш виражене відхилення в синтетичній фазі метаболізму цього білка незалежно від форми перебігу КА, особливо у хворих зі швидким і помірним перебігом захворювання.

Таблиця

Біохімічні показники сироватки крові хворих на ідіопатичний КА

Показник	Норма (n = 8)	Форма перебігу ідіопатичного КА		
		швидка (n = 8)	помірна (n = 8)	повільна (n = 7)
Колагеназа, мкмоль/л·год	$3,140 \pm 0,040$	$4,470 \pm 0,220$	$3,920 \pm 0,110$	$3,590 \pm 0,100$
ГП, мкмоль/л:				
– вільний	$5,750 \pm 0,210$	$9,550 \pm 0,300$	$6,470 \pm 0,200$	$7,330 \pm 0,210$
– білковозв'язаний	$11,900 \pm 0,290$	$7,120 \pm 0,180$	$8,080 \pm 0,130$	$10,170 \pm 0,400$
ГАГ, г/л	$0,031 \pm 0,003$	$0,034 \pm 0,001$	$0,038 \pm 0,001$	$0,042 \pm 0,001$

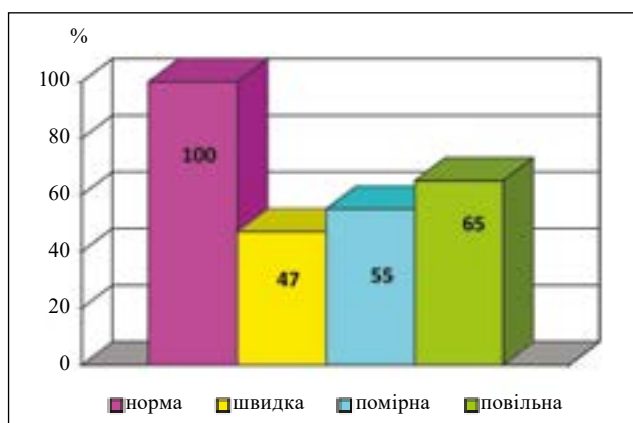


Рис. 1. Вміст ГАГ у хрящовій тканині у хворих залежно від форм прогресування ідіопатичного коксартрозу

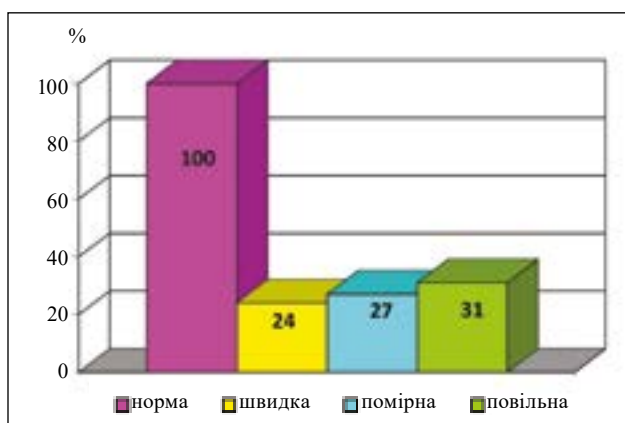


Рис. 2. Вміст колагену в хрящовій тканині залежно від форм прогресування ідіопатичного коксартрозу

Під час визначення концентрації ГАГ в сироватці крові пацієнтів також встановлено її збільшення: у групі зі швидким перебігом КА до 110 % по відношенню до контрольної групи (в абсолютних показниках —  $(0,034 \pm 0,001)$  г/л); із помірним і повільним — до 122 і 135 % відповідно (таблиця).

Аналогічні зміни визначено внаслідок вивчення компонентів хрящового матриксу. Аналіз отриманих величин ГАГ у хрящовій тканині пацієнтів з ідіопатичним КА з повільною формою перебігу захворювання показав їхнє зменшення до 63 % (абсолютні показники —  $(2,30 \pm 0,08)$  мкг/мг проти референтної норми  $(3,64 \pm 0,12)$  мкг/мг). Ще більш виражені зміни виявлено з боку вмісту ГАГ у групі з помірною формою перебігу захворювання —  $(2,00 \pm 0,16)$  мкг/мг, швидкою —  $(1,72 \pm 0,10)$  мкг/мг, що становило 55 і 47 % відповідно від показників контрольної групи (рис. 1).

Стосовно основного білка сполучної тканини (колагену) зафіксовано більш виражене відхилення від норми. У пацієнтів з ідіопатичним КА повільної форми прогресування було зниженням до 32 %, а в абсолютних показниках — до  $(1,57 \pm 0,04)$  мг/г проти  $(4,90 \pm 0,20)$  мг/г у нормі. Найбільш виражене зниження вмісту колагену спостерігали за помірної та швидкої форм прогресування захворювання: до 25 і 24 % порівняно з контролем відповідно, в абсолютних цифрах —  $(1,24 \pm 0,10)$  мг/г і  $(1,19 \pm 0,06)$  мг/г відповідно (рис. 2).

Результати, отримані під час дослідження хрящової тканини у хворих на ідіопатичний КА, свідчать про зниження вмісту органічних компонентів сполучної тканини (рис. 1, 2). Перебіг захворювання визначається метаболічними змінами в компонентах органічної основи хрящової тканини. У хворих із швидкою формою перебігу патологічного процесу порушення виявилися більш вираженими в показниках ГАГ.

Таким чином, отримані особливості біохімічних змін у сироватці крові та хрящовій тканині суглобового хряща пацієнтів із різними формами прогресування ідіопатичного КА дають змогу припустити, що відбувається порушення метаболічних процесів — синтезу колагену і ГАГ, і ці зміни призводять до швидшого розвитку захворювання та поглиблення патологічного процесу.

## Висновки

Перебіг ідіопатичного коксартрозу визначається метаболічними змінами компонентів органіч-

ної основи сполучної та хрящової тканин у сироватці крові пацієнтів. Найглибші зміни виявлено в синтетичній фазі метаболізму ГП, особливо в групі зі швидким перебігом захворювання. Визначено зниження вмісту органічних компонентів сполучної тканини (ГАГ та колагену).

Встановлено метаболічні зміни компонентів органічної основи хрящової тканини головки стегнової кістки. У хворих із швидкою формою перебігу патологічного процесу порушення більш виражені, особливо показники ГАГ.

Певні закономірності сприяють кращому розумінню патогенезу КА, що слід урахувати під час діагностичних і лікувальних заходів у пацієнтів із цією тяжкою ортопедичною патологією.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

## Список літератури

- Zengini, E., Finan, C., & Wilkinson, J. M. (2016). The Genetic Epidemiological Landscape of Hip and Knee Osteoarthritis: Where Are We Now and Where Are We Going? *The Journal of Rheumatology*, 43 (2), 260–266. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150710>
- Park, J., Mendy, A., & Vieira, E. R. (2018). Various Types of Arthritis in the United States: Prevalence and Age-Related Trends From 1999 to 2014. *American Journal of Public Health*, 108 (2), 256–258. <https://doi.org/10.2105/ajph.2017.304179>
- Kim, J.-R., Yoo, J., & Kim, H. (2018). Therapeutics in Osteoarthritis Based on an Understanding of Its Molecular Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, 19 (3), 674. <https://doi.org/10.3390/ijms19030674>
- Kapoor, M. & Mahomed, N. N. (2015). Osteoarthritis: Pathogenesis, Diagnosis, Available Treatments, Drug Safety, Regenerative and Precision Medicine. Springer International Publishing.
- Alekseeva, L. I., Taskina, E.A. & Kashevarova, N.G. (2019). Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors and progression, clinic, diagnosis, treatment. *Modern rheumatology*, 13 (2), 9–21. (in russian)
- Bannuru, R. R., Osani, M. C., Vaysbrot, E. E., Arden, N. K., Bennell, K., Bierma-Zeinstra, S. M. A., Kraus, V. B., Lohmander, L. S., Abbott, J. H., Bhandari, M., Blanco, F. J., Espinosa, R., Haugen, I. K., Lin, J., Mandl, L. A., Moilanen, E., Nakamura, N., Snyder-Mackler, L., Trojian, T., ... McAlindon, T. E. (2019). OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*, 27 (11), 1578–1589. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>
- Vannabouathong, C., Bhandari, M., Bedi, A., Khanna, V., Yung, P., Shetty, V., & Khan, M. (2018). Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis: An Evaluation of Treatment Characteristics and the Intra-Articular Placebo Effect. *JBJS Reviews*, 6 (7), e5–e5. <https://doi.org/10.2106/jbjs.rvw.17.00167>
- Kolasinski, S. L., Neogi, T., Hochberg, M. C., Oatis, C., Guyatt, G., Block, J., Callahan, L., Copenhaver, C., Dodge, C., Felson, D., Gellar, K., Harvey, W. F., Hawker, G., Herzig, E., Kwoh, C. K., Nelson, A. E., Samuels, J., Scanzello, C., White, D., ... Reston, J. (2020). 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis & Rheumatology*, 72 (2), 220–233. <https://doi.org/10.1002/acr.24131>
- Gayko, G. V. & Kalashnikov, O. V. (2014). Osteoarthritis

- of the hip: factors of occurrence and progression, treatment and prevention. *Scientific journal of the Ministry of Health of Ukraine*, 5 (1), 70–77. (in Ukrainian)
10. Vannabouathong, C., Bhandari, M., Bedi, A., Khanna, V., Yung, P., Shetty, V., & Khan, M. (2018b). Nonoperative Treatments for Knee Osteoarthritis: An Evaluation of Treatment Characteristics and the Intra-Articular Placebo Effect. *JBJS Reviews*, 6 (7), e5–e5. <https://doi.org/10.2106/jbjs.rvw.17.00167>
  11. Martel-Pelletier, J., Barr, A. J., Cicuttini, F. M., Conaghan, P. G., Cooper, C., Goldring, M. B., Goldring, S. R., Jones, G., Teichtahl, A. J., & Pelletier, J.-P. (2016). Osteoarthritis. *Nature Reviews Disease Primers*, 2 (1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>
  12. Salman, L. A., Ahmed, G., Dakin, S. G., Kendrick, B., & Price, A. (2023). Osteoarthritis: a narrative review of molecular approaches to disease management. *Arthritis Research & Therapy*, 25 (1). <https://doi.org/10.1186/s13075-023-03006-w>
  13. Shah, N., Jadidi, S., & Bajaj, P. S. (2021). A Review of Non-Surgical Pain Management in Osteoarthritis. *Cureus*, 13 (7), 45. <https://doi.org/10.7759/cureus.c45>
  14. Slutsky, L. I. (1969). Biochemistry of normal and pathologically altered connective tissue. L.: Medicine. (in russian)
  15. Klyatskin, S. A. & Lifshits, R. I. (1989). Determination of glycosaminoglycans by the orcin method in the blood of patients. *Lab. case.*, 10, 51–53. (in russian)
  16. Kellgren, J. H., & Lawrence, J. S. (1957). Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 16 (4), 494–502. <https://doi.org/10.1136/ard.16.4.494>
  17. Yasuda, T., Matsunaga, K., Hashimura, T., Tsukamoto, Y., Sueyoshi, T., Ota, S., Fujita, S., & Onishi, E. (2020). Characterization of rapidly progressive osteoarthritis of the hip in its early stage. *European Journal of Rheumatology*, 7 (3), 130–134. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2020.19159>
  18. Zazgyva, A., Gurzu, S., Gergely, I., Jung, I., Roman, C. O., & Pop, T. S. (2017). Clinico-radiological diagnosis and grading of rapidly progressive osteoarthritis of the hip. *Medicine*, 96 (12), e6395. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000006395>
  19. Morimoto, T., Kitajima, M., Tsukamoto, M., Yoshihara, T., Sonohata, M., & Mawatari, M. (2017). Sagittal spino-pelvic alignment in rapidly destructive coxarthrosis. *European Spine Journal*, 27 (2), 475–481. <https://doi.org/10.1007/s00586-017-5282-5>
  20. Lindy, S., Halme, J., Turto, H., Rokkanen, P., Vainio, K., & Wegelius, O. (1973). Collagenolytic activity in rheumatoid synovial tissue. *Clinica Chimica Acta*, 47 (2), 153–157. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(73\)90310-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(73)90310-0)
  21. Frey, S. (1965). Etude d'unemethoded'exploration et du taux normal de l'hydroxyproline du serum. *Biochem., Biophys.*, 3 (2), 446–450.
  22. Stegemann, H. J. (1952). A simple procedure for the determination of hydroxyproline in urine and bone. *Biochemical medicine*, 3 (1), 23–30.
  23. Krylov, A. A. & Katz, A. M. (1981). Guidelines for laboratory assistants of clinical diagnostic laboratories. L., Medicine. (in russian)
  24. Katnic, I., & Orlandic, M. (2020). Fundamentals of Biomedical Statistics. *Stud Health Technol Inform*, 274, 111–121. <https://doi.org/10.3233/SHTI200671>

Стаття надійшла до редакції 24.10.2023

## BIOCHEMICAL MARKERS OF BLOOD SERUM AND ARTICULAR CARTILAGE IN DIFFERENT FORMS OF IDIOPATHIC COXARTHROSIS PROGRESSION

S. Magomedov, O. V. Kalashnikov, L. V. Polishchuk, T. A. Kuzub, V. B. Zayets

«Institute of Traumatology and Orthopedics of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv

✉ Sadrudin Magomedov, MD, Prof.: alexandr@magomedov.kiev.ua

✉ Oleksiy Kalashnikov, Doctor of Traumatology and Orthopaedics: kalashnikov26@ukr.net

✉ Larisa Polishchuk: 2501lora@gmail.com

✉ Taisiya Kuzub: lab.biohimii@ukr.net

✉ Volodymyr Zayets, MD, PhD: alberta334617@gmail.com