

Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов

Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova
Research Institute
of Rheumatology,
Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse,
Moscow 115522

Контакты: Наталья
Гавриловна
Кашеварова;
nat-kash@yandex.ru

Contact: Nataliya
Kashevarova;
nat-kash@yandex.ru

Поступила 05.05.14

В обзоре освещена проблема прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Показано, что наиболее значимыми предикторами прогрессирования заболевания являются: женский пол, интенсивная боль в коленных суставах, наличие синовита, деформация суставов, повышенный индекс массы тела, травмы в анамнезе, высокие значения минеральной плотности кости осевого скелета и субхондральных отделов бедренной и большеберцовой костей, наличие отека костного мозга. Несмотря на множество проведенных исследований по выявлению факторов риска прогрессирования гонартроза, результаты остаются противоречивыми и требуют дальнейшего его исследования.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов; факторы риска прогрессирования.

Для ссылки: Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):553–561.

RISK FACTORS OF THE KNEE OSTEOARTHRITIS PROGRESSION

Kashevarova N.G., Alekseeva L.I.

The present review is devoted to the problem of progression of the knee osteoarthritis. It has been shown that the most important predictors of the disease progression are female gender, strong knee pain, synovitis, deformation of joints, high body mass index, previous traumas, high bone mineral density of the axial skeleton and subchondral parts of femur and tibia, bone marrow edema. Despite numerous studies conducted in order to reveal risk factors of knee osteoarthritis, results remain controversial and require further investigation.

Key words: osteoarthritis of the knee; risk factors for progression.

Reference: Kashevarova NG, Alekseeva LI. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):553–561.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-553-561>

Остеоартроз (ОА) — гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц. По распространенности ОА занимает первое место среди других ревматических болезней, при этом его частота значительно увеличивается с возрастом. Так, в возрасте до 45 лет заболевание встречается у 3–5% людей, от 45 до 64 лет — у 30% и старше 65 лет — у 60–70% [1]. Выделены определенные факторы риска (ФР) развития ОА, которые подразделяют на системные (пол, раса, гормональный статус, генетические факторы, минеральная плотность кости — МПК), локальные (травмы, слабость мышц, нарушение оси сустава, аномалии развития костно-мышечной системы, такие как гипермобильность, дисплазия суставов) и внешние (ожирение, специфическая спортивная нагрузка, профессиональные факторы). Вместе с тем прогнозирование течения ОА представляет определенные трудности, поскольку практически отсутствует ранняя диагностика, интенсивность боли в суставах часто не коррелирует со степенью выраженности структурных изменений, данные по ФР прогрессирования весьма противоречивы.

Изучение влияния пола на распространенность и заболеваемость ОА пока-

зало, что женщины, в первую очередь в возрасте 55 лет и старше, имели, как правило, более тяжелое течение гонартроза, особенно после наступления менопаузы, а мужчины — более низкий риск развития ОА коленных суставов [2]. Положительная связь с полом была описана и в работе J.-P. Raynaud и соавт. [3] в 2004 г. В двухлетнем исследовании прогрессирование ОА значительно чаще наблюдалось у женщин, чем у мужчин. O.-P. Pelletier и соавт. [4] тоже выделили женский пол как один из ФР потери объема хряща в коленном суставе по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Однако другие авторы не нашли значимой связи между полом и прогрессированием ОА коленных суставов [5–9]. Трехлетнее популяционное исследование по оценке заболеваемости и прогрессирования гонартроза было проведено в Японии на большой когорте больных (763 мужчины и 1499 женщин). Прогрессирование оценивали по 2262 парным рентгенограммам по шкале Келлгрена—Лоуренса. Результаты показали, что женский пол — один из ФР прогрессирования ОА коленных суставов у пациентов с начальными рентгенологическими проявлениями (I–II стадии), однако не связан с прогрессированием ОА III стадии. Таким образом, значение пола как ФР прогрессирования неравноценно на разных стадиях ОА. Помимо пола, в данном исследовании оцени-

валось влияние боли на течение ОА. Интенсивная боль в коленных суставах была выделена как четкий ФР развития и прогрессирования гонартроза [10].

Еще одним дискуссионным вопросом является взаимосвязь прогрессирования ОА с возрастом пациентов. В ряде исследований [7, 8] была показана ассоциация между возрастом и прогрессированием гонартроза. Однако другие авторы сообщили об отсутствии значимой связи возраста и прогрессирования заболевания [5, 6, 9]. Так, например, P. Dierre и соавт. [5] наблюдавшие 94 пациента с ОА (65 женщин и 29 мужчин, средний возраст 64 года) в течение 5 лет, считают основным ФР прогрессирования заболевания интенсивность боли и не обнаружили ассоциации с прогрессированием таких факторов, как возраст, пол, длительность заболевания и наличие ожирения.

Некоторые авторы выделяют ожирение в качестве одного из наиболее важных предикторов прогрессирования ОА коленных суставов. Так, S. Grazio и D. Balen [11] отмечают, что в 69% случаев потребность в эндопротезировании коленного сустава может быть связана с ожирением и снижением массы тела более чем на 5,1% может приводить к уменьшению функциональной недостаточности. В исследовании P.W. Lementowski и S.V. Zelicot [12] показано, что прибавка массы тела на каждые 5 кг сопровождается увеличением риска развития гонартроза на 36%. С одной стороны, при наличии ожирения отмечается более быстрое прогрессирование ОА, чем у больных с нормальной массой тела, с другой — степень ожирения увеличивается в связи с болью, которая обуславливает функциональную недостаточность и связанное с ней снижение физической активности, что в дальнейшем приводит к гипотрофии мышц и нарушению походки [13].

Исследование влияния индекса массы тела (ИМТ) на прогрессирование ОА коленных и тазобедренных суставов у 3585 человек в возрасте 55 лет и старше в течение 6,6 года, показало, что изначально высокий ИМТ (>27 кг/м²) связан не только с развитием гонартроза, но и с его прогрессированием, однако связи с развитием и прогрессированием коксартроза не отмечено [14]. В работе J.S. Schouten и соавт. [8] тоже была выявлена прямая зависимость между ИМТ и прогрессированием гонартроза. Так, риск прогрессирования у пациентов с ИМТ от 25,97 до 27,73 кг/м² почти в 4 раза, а при ИМТ $>27,73$ кг/м² — в 8,8 раза выше, чем при нормальных значениях этого показателя. Наличие связи между повышением ИМТ и прогрессированием ОА подтверждают и другие авторы [3, 9, 15–17].

Однако в ряде работ взаимосвязь между ИМТ и прогрессированием ОА выявить не удалось [5, 7, 18]. J. Niu и соавт. [19], которые наблюдали 2623 больных ОА (средний возраст $62,4 \pm 8,0$ года), обнаружили увеличение риска прогрессирования ОА коленных суставов лишь у пациентов с ИМТ >35 кг/м² и без деформаций суставов ($n=74$).

В 2007 г. J.N. Velo и соавт. [20] провели метаанализ, в который вошли 1000 больных ОА (36 исследований). Результаты показали, что к ФР прогрессирования заболевания, помимо высокого ИМТ, также можно отнести наличие деформаций коленных суставов.

В Роттердамском исследовании, которое длилось 6,6 года и включало 1501 больного, обнаружено влияние

варусной деформации на скорость прогрессирования ОА, при этом риск последнего значительно увеличивался еще и при наличии избыточной массы тела [21]. В работе L. Sharma и соавт. [22] было продемонстрировано влияние не только варусной, но и вальгусной деформации на прогрессирование гонартроза на основании исследования 230 больных (75% женщин, средний возраст $64,0 \pm 11,1$ года). В систематическом обзоре S.I. Tapanas и соавт. [23] (14 исследований) тоже показано, что деформация суставов является независимым ФР прогрессирования рентгенологических изменений у больных ОА коленных суставов. Схожие результаты были получены и в работе R. Serejo и соавт. [24], причем авторы показали прямую зависимость между стадией гонартроза и рентгенологическим прогрессированием у пациентов с деформациями коленных суставов. Так, при наличии варусной деформации у пациентов со II стадией риск прогрессирования увеличивался в 4 раза, а у пациентов с III стадией — более чем в 10 раз. При вальгусной деформации у пациентов со II стадией исследователи не нашли увеличения риска рентгенологического прогрессирования в отличие от пациентов с III стадией, где риск прогрессирования возрастал в 10,4 раза. Существуют единичные работы, не показавшие влияния деформации коленных суставов на рентгенологическое прогрессирование ОА. Так, T. Miyazaki и соавт. [7] не выявили значимой связи варусной деформации с сужением суставной щели (ССЩ). Однако отрицательные результаты, возможно, объясняются тем, что в исследовании принимало участие небольшое число больных с деформацией коленных суставов.

Важным фактором, ассоциированным с прогрессированием ОА, является боль в суставах. Боль различной интенсивности — основной клинический симптом заболевания, ограничивает физическую активность и трудоспособность больных, ухудшает, в конечном счете, качество жизни. По данным C.Y. Wenham и P.G. Conaghan [25], 81% больных ОА испытывают постоянные боли в суставах и ограничены в своей повседневной деятельности. Ряд исследователей подтвердили, что боль в коленных суставах является ключевым фактором рентгенологического прогрессирования [9, 26]. Так, в работе F. Wolfe и M.E. Lane [9] было показано, что интенсивная боль в коленных суставах в 1,5 раза увеличивала риск прогрессирования гонартроза. S.A. Mazzuca и соавт. [26] установили, что интенсивная боль является предиктором потери хряща у больных с гонартрозом. P. Dierre и соавт. [5] сообщают, что сильная боль является фактором, приводящим к последующему эндопротезированию коленных суставов. Эти результаты были подтверждены в крупном трехлетнем проспективном исследовании P.G. Conaghan и соавт. [27], которые зафиксировали увеличение риска эндопротезирования при наличии интенсивной боли (>60 мм по визуальной аналоговой шкале — ВАШ).

Однако встречаются работы с противоположными данными [7, 17, 28]. Так, С. Соорег и соавт. [17] не выявили взаимосвязи между болью и прогрессированием заболевания, исследовав 354 пациента с ОА (99 мужчин и 255 женщин) в возрасте старше 55 лет. T. Miyazaki и соавт. [7] тоже не обнаружили увеличения риска прогрессирования гонартроза у пациентов с выраженными болями в коленных суставах.

Некоторые исследования продемонстрировали связь боли в коленных суставах в большей степени с наличием остеофитов, чем с ССШ [29–32]. С другой стороны, при III рентгенологической стадии ОА коленных суставов боль встречается в 2 раза чаще, чем на ранних стадиях болезни [33]. Необходимо принимать во внимание и тот факт, что на интенсивность боли может оказывать влияние повреждение связочного аппарата и менисков. Кроме того, разрывы крестообразных связок ассоциируются с более быстрой деградацией тиббиального хряща, т. е. прогрессированием ОА [34]. Однако S. Amin и соавт. [35], наблюдавшие 265 пациентов с гонартрозом, не нашли взаимосвязи разрыва передней крестообразной связки с интенсивностью боли и степенью функциональной недостаточности коленных суставов.

Противоречивость результатов может быть обусловлена несколькими причинами. Во-первых, боль при ОА — это многокомпонентное понятие, включающее в себя не только разнообразные источники, но и разные механизмы формирования боли, определяющие ее интенсивность; во-вторых, само восприятие боли пациентом тоже может различаться — это субъективное ощущение, и на него оказывают существенное влияние различные социальные, демографические и другие факторы [36, 37]. Все это затрудняет оценку боли и требует дальнейшего изучения ее взаимосвязи с прогрессированием ОА.

ОА суставов кистей также может быть предиктором прогрессирования гонартроза. Так, в длительной 12-летней работе J.S. Schouten и соавт. [8] была продемонстрирована связь между наличием узелков Гебердена в начале исследования и дальнейшим прогрессированием гонартроза. Однако в пятилетнем исследовании С. Соорег и соавт. [17] не обнаружено взаимосвязи между данными показателями.

В нескольких работах продемонстрировано, что наличие вторичного синовита при ОА коленных суставов достоверно коррелирует с деградацией суставного хряща [16, 38, 39]. Так, по данным J. Ledingham и соавт. [16], которые обследовали 188 пациентов с ОА (средний возраст 70 лет), наличие синовита ассоциировалось с прогрессированием гонартроза. Аналогичные данные были получены и в работе X. Aугал и соавт. [39] при артроскопическом исследовании. Наблюдение за 422 пациентами с гонартрозом показало, что у больных с синовитом коленных суставов в начале исследования была более выраженная деградация суставного хряща в медиальных отделах через год. Авторы считают, что воспаление синовиальной оболочки может рассматриваться как предиктор деградации суставного хряща. Однако в работе С.Л. Hill и соавт. [40] по результатам МРТ 270 пациентов (158 мужчин и 112 женщин, средний возраст 66,7 года, длительность наблюдения 30 мес) показано, что наличие синовита не связано с потерей хряща в тиббиофemorальном и пателлофemorальном суставах и положительно коррелирует только с выраженностью боли в суставе.

В ряде публикаций обсуждается роль патологии мениска в потере хряща при ОА. Так, С. Ding и соавт. [41] выделяют разрывы мениска как ФР развития заболевания у лиц без признаков ОА коленного сустава и сообщают, что у пациентов с гонартрозом эти изменения коррелируют с большим риском прогрессирования заболева-

ния. В другом исследовании с помощью МРТ оценивался объем суставного хряща в коленных суставах у 43 пациентов с гонартрозом исходно и с интервалом от 1,0 до 1,8 года. Было показано, что пациенты, которые перенесли разрывы мениска, имели более высокую среднюю скорость потери хряща, чем при отсутствии патологии мениска. Кроме того, авторы отметили, что поражение хряща в центральной части медиального отдела приводит к большему прогрессированию, чем поражение в передних и задних областях коленного сустава. Повреждение передней крестообразной связки не ассоциировалось с прогрессирующими изменениями хряща [34]. D.J. Hunter и соавт. [42] в проспективном исследовании тоже подтвердили роль поражения мениска как ФР дальнейшей потери хряща у пациентов с ОА. Оценка проводилась по данным МРТ через 15 и 30 мес с учетом пола, возраста и ИМТ.

Повреждения мениска приводят к образованию поверхностных дефектов суставного хряща, потере его объема, изменениям в костной структуре и, как следствие, к прогрессированию ОА. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что мениск оказывает прямое защитное действие на хрящ за счет снижения нагрузки на его поверхность. И даже при наличии дегенеративных изменений в суставе мениски защищают хрящ до тех пор, пока они остаются в неповрежденном состоянии.

Существует мнение, что высокие значения МПК осевого скелета являются ФР развития ОА. Некоторые авторы выделяют повышение общей МПК и как фактор прогрессирования заболевания. Так, M.T. Hannan и соавт. [43] были обследованы 572 женщины и 360 мужчин в возрасте 63–91 года (средний возраст 71 год). Из них 351 не имел ОА, у 269 была I, у 170 — II, у 93 — III и у 49 — IV рентгенологическая стадия ОА. Средние показатели МПК в шейке бедра были на 5–9% выше и у мужчин, и у женщин с I, II и III стадиями ОА, а при IV стадии МПК была сопоставима с группой без рентгенологических признаков гонартроза. У женщин с наличием остеофитов определялись более высокие показатели МПК, чем при их отсутствии. При сравнении уровней ССШ средние показатели МПК не различались.

K. Naitou и соавт. [44] наблюдали увеличение МПК во всех измеряемых областях у больных с гонартрозом по сравнению с группой контроля, особенно при выраженных стадиях заболевания. Кроме того, авторы отметили более высокие показатели МПК при генерализованном ОА по сравнению с изолированным поражением коленных суставов. Положительная корреляция МПК со стадиями заболевания была обнаружена и в работе T.B. Колесник и соавт. [45]. Отмечено увеличение МПК осевого скелета при нарастании стадии ОА. Помимо поздних стадий гонартроза, с высокими показателями МПК ассоциировались высокий ИМТ, более ранний возраст заболевания и наличие остеофитов коленных суставов. В другой работе [46] оценка МПК проводилась у 1403 пациентов (829 женщин и 574 мужчин). Высокие исходные показатели МПК в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника были расценены как ФР развития ОА коленных суставов, а повышение МПК в поясничном отделе являлось предиктором прогрессирования заболевания как у мужчин, так и у женщин.

Однако в других исследованиях на большой когорте больных не было установлено связи увеличения МПК

с прогрессированием заболевания; высказано предположение, что высокие значения МПК могут ассоциироваться с замедлением прогрессирования ОА. Так, D.J. Hart и соавт. [47] провели четырехлетнее проспективное исследование, в котором наблюдались 830 женщин. 115 из них был установлен диагноз ОА коленных суставов, а 715 не имели рентгенологических признаков гонартроза. Анализировались частота развития и прогрессирование гонартроза в зависимости от уровня МПК позвоночника и бедренной кости. В группе больных ОА, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания в виде увеличения остеофитов и ССЩ, наблюдалось небольшое снижение МПК в шейке бедра (на 2,5–2,7%). В группе больных ОА, у которых были обнаружены остеофиты, исходный уровень МПК в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника был выше, чем при отсутствии ОА ($p=0,002$). При ССЩ отмечались сходные различия, но они не достигали статистической достоверности. При прогрессировании заболевания (увеличение остеофитов и ССЩ) наблюдалось снижение МПК в исследуемых областях. Аналогичные результаты были получены и в работе Y. Zhang и соавт. [48]. Целью длительного Фрамингемского исследования было изучение связи МПК с риском развития и прогрессирования ОА коленных суставов. Изучение когорты больных в возрасте от 63 лет до 91 года показало, что высокие значения МПК в шейке бедра были связаны с риском развития ОА коленных суставов у женщин пожилого возраста. А у пациентов с гонартрозом высокие показатели МПК в проксимальных отделах бедренной кости ассоциировались со снижением риска прогрессирования заболевания. В работе M.C. Nevitt и соавт. [49], которые наблюдали 1754 человек обоего пола в течение 30 мес, тоже было выявлено, что высокие показатели МПК в шейке бедра и всего тела были связаны с повышенным риском развития ОА. При наличии ОА коленных суставов взаимосвязи МПК с прогрессированием заболевания не отмечено.

M.C. Hochberg и соавт. [50], исследовав 298 мужчин и 139 женщин, установили, что повышенный риск развития ОА коленных суставов связан с высокими показателями МПК в поясничном отделе позвоночника, но не в шейке бедра. Наоборот, у женщин с остеопорозом поясничного отдела позвоночника частота ОА коленных суставов оказалась ниже, чем у пациенток с нормальными показателями МПК (53,3 и 78,6 соответственно; $p<0,05$) [51].

В отдельных работах описана корреляция МПК со стадиями заболевания [43, 52]. Так, J. Iwamoto и соавт. [52] при сравнении 305 больных женщин с ОА коленных суставов и 369 здоровых женщин установили, что МПК в костях предплечья была значительно выше в группе с гонартрозом даже после поправки на возраст, ИМТ и длительность менопаузы, причем на основе дисперсионного анализа было показано, что МПК при II–IV стадиях гонартроза была значительно выше, чем при I стадии, а при III стадии значительно выше, чем при II, но при IV стадии она была ниже, чем при III. Более высокая МПК предплечья определялась у женщин с ОА коленных суставов в постменопаузе и при прогрессировании заболевания. В другом исследовании [53] не установлено существенных различий по МПК позвоночника и шейки бедра между больными

с начальными стадиями гонартроза и группой контроля. Авторы отметили, что остеопороз позвоночника встретился у 13% больных ОА.

В последнее время появилась возможность оценки минеральной плотности субхондральной кости. O. Vuure и соавт. [54] на основании проспективного исследования 56 больных ОА коленных суставов обоего пола в течение 1 года показали, что у пациентов с изначально низкой МПК субхондральной кости ($<0,73$ г/см²) ССЩ тибioфemorального сустава происходило значительно медленнее, чем при высоких значениях МПК ($>0,96$ г/см²; $p=0,03$). В работе E.M. Зайцевой и соавт. [31] высокие значения МПК субхондральных отделов большеберцовой кости ($>0,73$ г/см² и особенно $>0,96$ г/см²) отнесены к ФР развития III стадии гонартроза в первые 5 лет болезни. D. Dore и соавт. [55] при обследовании 341 больного в возрасте от 52 до 79 лет установили, что высокие показатели МПК в субхондральных отделах большеберцовой кости в начале исследования коррелировали с развитием дефектов тибияльного хряща по данным МРТ после 2,7 года наблюдения. Результаты этих работ свидетельствуют о том, что повышение МПК субхондральных отделов может быть предиктором прогрессирования гонартроза.

При сравнительной оценке МПК нескольких отделов бедренной и большеберцовой кости у 62 больных с начальными стадиями гонартроза и у 62 здоровых женщин, сопоставимых по расе и возрасту, продемонстрировано достоверное снижение МПК на 13,3% в субхондральных отделах бедренной и большеберцовой костей у больных ОА. При этом у афроамериканок такое снижение было более выраженным по сравнению с европеоидной расой [53].

Обычно снижение МПК субхондральных отделов наблюдается на начальных стадиях гонартроза, далее начинают преобладать процессы костеобразования, что, однако, не всегда приводит к повышению МПК, либо из-за синтеза «дефектного» коллагена, не способного к минерализации, либо вследствие повышения объемной фракции остеоида. Кроме того, на показатели МПК субхондральных отделов костей могут влиять другие факторы, например ИМТ, МПК осевого скелета и др.

Вместе с тем имеются данные о том, что повышение МПК субхондральных отделов может не ассоциироваться с прогрессированием ОА. Так, например, M. Abdin-Mohamed и соавт. [56] при наблюдении за 583 пациентами в возрасте от 50 до 80 лет показали, что рентгенологическое прогрессирование гонартроза не сопровождается повышением субхондральной МПК. А так как измерение последней проводилось с помощью периферической количественной компьютерной томографии (г/см³), то на результаты не повлияло наличие краевых остеофитов.

И хотя предполагается, что субхондральная кость играет важную роль в развитии и прогрессировании ОА, однако мало что известно о факторах, влияющих на саму субхондральную кость при ОА. D. Dore и соавт. [57] на основании исследования 740 больных ОА в возрасте 50–80 лет показали положительную связь значений субхондральной МПК с ИМТ, наличием остеофитов большеберцовой кости, ССЩ, дефектами хряща и МПК шейки бедра и поясничного отдела позвоночника, и отрицательную – с женским полом и возрастом больных.

В отдельных работах описана положительная ассоциация показателей МПК субхондральной кости с деформациями суставов. Так, С. Hulet и соавт. [58] исследовали 113 пациентов с IV стадией гонартроза по Келлгрену—Лоуренсу и деформациями суставов различной степени: варусная $>10^\circ$ (28,3%), варусная $4\text{--}10^\circ$ (38,9%), группа с отклонением оси сустава $\pm 3^\circ$ (13,3%) и вальгусная $>4^\circ$ (19,5%). МПК измерялась в шейке бедра и в 14 областях проксимальной части большеберцовой кости. Показатели МПК в субхондральных отделах коленных суставов положительно коррелировали с МПК в шейке бедренной кости и отрицательно — с осевой деформацией нижних конечностей. При наличии варусной деформации МПК в медиальном отделе большеберцовой кости была выше, чем с латеральным, и асимметрия между мышечками составила $0,587\text{ г/см}^2$. При вальгусной деформации МПК была выше в латеральном мышечке, но с меньшей асимметрией ($0,112\text{ г/см}^2$). Дальнейшее ССЩ ассоциировалось с нарастанием этой асимметрии. В другой работе [59] приводятся данные по взаимосвязи МПК и варусной деформации у 135 женщин с ОА коленных суставов. МПК измерялась в поясничном отделе позвоночника, шейке бедра, медиальном и латеральном мышечках большеберцовой кости. После поправки на возраст и ИМТ не было обнаружено связи между варусной деформацией и МПК поясничного отдела позвоночника. Однако статистически значимая отрицательная связь была выявлена между варусной деформацией и МПК проксимального отдела бедренной кости, а также латерального мышечка большеберцовой кости. Авторы считают, что варусная деформация при ОА коленных суставов может привести не только к потере хряща, но и к структурным изменениям субхондральной кости.

С. Hulet и соавт. [60] предложили методику определения МПК в субхондральных отделах бедренной и большеберцовой костей, включающую 7 зон измерений: R1, R2 — латеральные мышечки бедренной и большеберцовой костей, R6, R7 — медиальные мышечки бедренной и большеберцовой костей, R3, R4, R5 — участки по обе стороны от бугорков большеберцовой кости. E. Murphy и соавт. [61] оценивали МПК в 14 зонах: 7 в дистальном отделе бедренной кости и 7 в проксимальном отделе большеберцовой кости. Ширина зон была постоянной. При сканировании бедренной кости зона R1 являлась самой нижней частью бедра и располагалась на 1 мм выше межмышечковой области. Высота каждой последующей области была увеличена на 1 мм. Следовательно, зона R7 находилась в дистальном отделе исследуемой области на расстоянии 7 мм от первоначальной точки. В большеберцовой кости зоны интереса были определены аналогичным образом: R1 — самая проксимальная часть кости, т. е. 1 мм от вершины большеберцовых мышечков, а R7 — на 7 мм ниже зоны R1. Разработка такого метода позволяет контролировать периартикулярную плотность костной ткани в динамике и прогнозировать прогрессирование заболевания.

Вовлечение в патологический процесс при ОА субхондральной кости, выявившееся при сцинтиграфическом исследовании, впервые описали P. Dierpe и соавт. [5], показавшие, что повышенное накопление радиоизотопов в субхондральной кости можно увидеть при сканировании коленных суставов еще до появления рентгено-

логических изменений, характерных для ОА. В пятилетнем проспективном исследовании, в которое были включены 94 пациента с ОА коленных суставов, продемонстрировано наличие ассоциации между прогрессированием ССЩ при ОА и повышенным накоплением технеция-99 по данным сцинтиграфии. 34% больных, у которых отмечалось значительное накопление радионуклида в субхондральной зоне, продемонстрировали ССЩ более чем на 2 мм за период наблюдения, в то время как у больных с неизменной сцинтиграфической картиной прогрессирования заболевания не наблюдалось. Результаты исследования позволили сделать вывод о том, что активацию процессов ремоделирования в субхондральных отделах можно рассматривать в качестве предиктора потери суставного хряща. Эти данные были подтверждены и в других работах. При гистологическом исследовании субхондральных отделов большеберцовой кости при ОА в начальных стадиях было выявлено увеличение резорбции и повышенное костеобразование [62]. Подобные результаты были получены и на экспериментальных моделях ОА, которые показали, что изменения в субхондральной кости происходят на самых ранних этапах развития заболевания. Так, T. Naumі и соавт. [63] индуцировали ОА коленных суставов крыс с помощью стандартного рассечения передней крестообразной связки либо его комбинации с резекцией медиального мениска. Результаты гистоморфологического анализа показали усиление костной резорбции на ранних стадиях после повреждения, и это предшествовало последующей деградаци хряща. Изменения в хряще в виде поверхностных дефектов, сосудистой инвазии, уменьшения числа хондроцитов и потери протеогликанов наблюдались через 2 нед после оперативного вмешательства; уже после появления изменений в субхондральной кости. Однако через 10 нед объем кости значительно увеличивался за счет усиления костеобразования и начала роста остеофигов. Данные этого исследования еще раз продемонстрировали смену фаз ремоделирования в субхондральной кости и подтвердили его роль в патогенезе ОА. Похожие результаты были получены также на модели ОА у морских свинок [64]. Все эти исследования показали, что изменения костной структуры возникают уже в начале заболевания. Вероятно, они могут увеличивать потерю хряща, делая его более уязвимым к нагрузкам.

Использование МРТ при ОА расширило границы диагностики и дало возможность оценить структуры сустава в целом. Такая оценка обычно выполняется с помощью методики WORMS [65]. При этом учитываются 14 параметров: поражение костного мозга, изменения субхондральной кости, краевые остеофиты, целостность суставного хряща, медиального и латерального мениска, передней и задней крестообразных связок, медиальной и латеральной коллатеральных связок, наличие синовиита, внутрисуставных тел, периартикулярных кист, бурсита. Деформация суставных поверхностей оценивается по степени отклонения их контуров от нормы на нескольких томографических изображениях.

В 2009 г. проведено проспективное многоцентровое исследование MOST, в которое были включены 1025 пациентов. Данные МРТ оценивались по методике WORMS в начале исследования и после 30 мес наблюдения. Авторы обнаружили высокую корреляцию отека костного мозга (ОКМ) с изменениями субхондральной кости в той же об-

ласти. Кроме того, изначальное наличие отека являлось предиктором прогрессирования изменений в субхондральной кости [66].

Наличие ОКМ, по мнению большинства авторов, является одним из самых значимых факторов прогрессирования заболевания. Так, О.-Р. Pelletier и соавт. [4] провели двухлетнее исследование, включавшее 107 пациентов с гонартрозом, целью которого было определить ФР (демографические, клинические, рентгенологические и МРТ-изменения) прогрессирования ОА коленных суставов. Средний возраст больных составил $62,4 \pm 7,5$ года, 64% пациентов были женщины. Через 2 года наблюдения наибольшая потеря объема хряща фиксировалась в медиальном отделе коленных суставов и уменьшение объема хряща ассоциировалось с наличием у пациентов в начале исследования таких факторов, как женский пол, высокий ИМТ, интенсивная боль в суставах, ССШ, поражение менисков различной степени выраженности и ОКМ. Более детальный анализ выявил наибольшую потерю объема хряща в центральной части большеберцового плато и медиального мыщелка бедренной кости. Кроме того, это исследование показало, что наличие ОКМ является ФР быстрой потери хряща не только в медиальном отделе, но и во всем коленном суставе. Наличие ОКМ при ОА коленных суставов в первые годы болезни рассматривается как предиктор более быстрого прогрессирования заболевания [31].

Аналогичные результаты были получены в исследовании D.T. Felson и соавт. [67]. Они наблюдали 223 пациента с гонартрозом в возрасте 45 лет и старше, МРТ проводилась через 15 и 30 мес. Очаги ОКМ в медиальных отделах коленного сустава выявлялись в основном при наличии его варусной деформации, а латеральное поражение — у пациентов с вальгусной деформацией. В конце наблюдения рентгенологическое прогрессирование ОА при наличии отека в медиальном отделе обнаружено у 36,0%, а при отсутствии — у 8,1% пациентов, а при наличии и отсутствии отека в латеральном отделе — у 25 и 5,5% соответственно [67].

Таким образом, ОКМ выделяется в качестве ФР структурных изменений при гонартрозе, однако его связь с прогрессированием ОА, по-видимому, отчасти объясняется и наличием деформаций суставов. Кроме того, по данным других авторов [68], отсутствие отека и изменений в субхондральной кости на МРТ является предиктором отсутствия прогрессирования хондропатии через год.

В двухлетнем исследовании S.K. Tanamas и соавт. [69] было показано, что для прогрессирования ОА имеет значение не только наличие очагов ОКМ, но и их сочетание с субхондральными кистами (132 пациента с ОА коленных суставов).

Однако имеются данные о том, что наличие ОКМ может быть непостоянным признаком и поэтому не может служить предиктором прогрессирования заболевания [70]. При исследовании 67 пациентов с ОА (42 мужчины и 25 женщин; всего 72 сустава) по данным МРТ бедренных головок были выявлены очаги ОКМ. При динамическом наблюдении оказалось, что у 57 из этих больных очаги отека были проходящими, а у 15 постоянными. При наличии постоянных очагов важное значение имело обязательное присутствие изменений в субхондральной кости.

Некоторые авторы связывают наличие ОКМ с сильной болью в суставах. Так, M.F. Sowers и соавт. [71] наблюдали 4 группы по 30 человек в каждой: 1-я включала больных ОА с болями в суставах, 2-я — ОА без болей, 3-я — с болями в суставах, но без диагностированного ОА, 4-я — здоровый контроль. Очаги ОКМ площадью $>1 \text{ см}^2$ значительно чаще встречались у пациентов с ОА при наличии болей в суставах, чем в других группах. Признаки дефекта хряща определялись в 75% обследованных коленных суставов, причем в 35% случаев фиксировалось поражение всей толщины хряща, и эти изменения тоже чаще встречались у больных манифестным ОА. Сходные результаты получили S.W. Hayes и соавт. [72], которые обнаружили ОКМ в 57% случаев (из 232 коленных суставов), причем очаги $<1 \text{ см}^2$ встречались у 41% больных, а $>1 \text{ см}^2$ — у 16%. Эти изменения у больных ОА выявлялись чаще, чем в группах контроля, и были связаны с наличием дефектов хряща, поражением мениска, наличием остеофитов, субхондральных кист, склероза и синовита. А эти факторы были тесно связаны с увеличением стадии ОА.

Однако существует и противоположная точка зрения, а именно — отсутствие ассоциации ОКМ с интенсивной болью в суставах при ОА. Эти данные были получены при МРТ коленных суставов у 205 пациентов с гонартрозом [73].

Наличие ОКМ может быть предиктором появления боли и дегградации хряща у пациентов до возникновения признаков ОА. Так, в работе A.E. Wluka и соавт. [74] проведена оценка взаимосвязи наличия ОКМ в начале исследования с формированием дефектов хряща через 2 года у 271 здоровой женщины. Отмечалось значимое прогрессирование дефектов хряща у больных, имеющих ОКМ при первичном обследовании, по сравнению с группой лиц без ОКМ, причем при наличии крупного очага ежегодная потеря объема хряща составляла около $46,4 \text{ мм}^3$. Похожие результаты были получены и в другом исследовании, где распространенность и тяжесть поражения костного мозга коррелировали с потерей хряща, а тяжесть поражения костного мозга — с риском эндопротезирования коленного сустава в течение 4 лет наблюдения [75].

Некоторые исследователи считают наличие ОКМ маркером не только прогрессирования ОА, но и развития остеонекроза. Сочетание ОКМ с некрозом является значимым ФР увеличения интенсивности боли в суставах, а наличие некротического объема в размере 30% и более может быть важным предиктором усиления боли в будущем [76, 77].

Использование инструментальных методов исследования помогает выявить различные структурные изменения в суставах. Приведенные выше методы расширяют диагностические возможности и позволяют прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

МРТ в конечном итоге может заменить рентгенографию как метод выбора для оценки структурного прогрессирования ОА. Однако интерпретация изменений хряща на МРТ все еще трудна, поэтому измерение ширины суставной щели на рентгенограмме является наиболее востребованным и широко используемым методом для оценки структурных изменений при ОА.

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства взаимосвязи между прогрессированием ОА коленных суставов и синовитом, высоким ИМТ,

ОКМ, МПК, деформацией коленных суставов (варусная/вальгусная) и другими факторами. Несмотря на множество проведенных исследований, результаты остаются противоречивыми, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы. Кроме того, в представленных работах, как правило, факторы прогрессирования определялись либо по клиническим данным, либо с использованием отдельных инструментальных исследований, а комплексная оценка не проводилась.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА. Проблема остеоартроза в начале XXI века. *Consilium Medicum*. 2000;2(6):61–4. [Nasonova VA. Osteoarthritis problem at the beginning of the XXI century. *Consilium Medicum*. 2000;2(6):61–4. (In Russ.)]
- Srikanth VK, Fryer JL, Zhai G, et al. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Sep;13(9):769–81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2005.04.014>.
- Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Berthiaume MJ, et al. Quantitative magnetic resonance imaging evaluation of knee osteoarthritis progression over two years and correlation with clinical symptoms and radiologic changes. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):476–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20000>.
- Pelletier JP, Raynauld JP, Berthiaume MJ, et al. Risk factors associated with the loss of cartilage volume on weight-bearing areas in knee osteoarthritis patients assessed by quantitative magnetic resonance imaging: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(4):R74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar2272>.
- 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 Aug;52(8):557–63. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.52.8.557>.
- Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, et al. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum*. 1995;38(10):1500–5. DOI: [10.1002/art.1780381017](http://dx.doi.org/10.1002/art.1780381017).
- Miyazaki T, Wada M, Kawahara H, et al. Dynamic load at baseline can predict radiographic disease progression in medial compartment knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2002 Jul;61(7):617–22. DOI: [10.1136/ard.61.7.617](http://dx.doi.org/10.1136/ard.61.7.617).
- Schouten JS, van den Ouweland FA, Valkenburg HA. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis*. 1992 Aug;51(8):932–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.51.8.932>.
- Wolfe F, Lane NE. The longterm outcome of osteoarthritis: rates and predictors of joint space narrowing in symptomatic patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2002 Jan;29(1):139–46.
- Muraki S, Akune T, Oka H, et al. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study. *Arthritis Rheum*. 2012 May;64(5):1447–56. DOI: [10.1002/art.33508](http://dx.doi.org/10.1002/art.33508).
- Grazio S, Balen D. Obesity: risk factor and predictor of osteoarthritis. *Lijec Vjesn*. 2009;131(1–2):22–6.
- Lementowski PW, Zelicof SB. Obesity and osteoarthritis. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2008 Mar;37(3):148–51.
- Nebel MB, Sims EL, Keefe FJ, et al. The relationship of self-reported pain and functional impairment to gait mechanics in overweight and obese persons with knee osteoarthritis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2009 Nov;90(11):1874–9. DOI: [10.1016/j.apmr.2009.07.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2009.07.010).
- Reijman M, Pols HA, Bergink AP, et al. Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: the Rotterdam Study. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):158–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.053538>.
- Felson DT, Goggins J, Niu J, et al. The effect of body weight on progression of knee osteoarthritis is dependent on alignment. *Arthritis Rheum*. 2004;50(12):3904–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.20726>.
- Ledingham J, Regan M, Jones A, Doherty M. Factors affecting radiographic progression of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(1):53–8. DOI: [10.1136/ard.54.1.53](http://dx.doi.org/10.1136/ard.54.1.53).
- Cooper C, Snow S, McAlindon TE, et al. Risk factors for the incidence and progression of radiographic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(5):995–1000. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200005\)43:5%3C995::AID-ANR6%3E3.0.CO;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200005)43:5%3C995::AID-ANR6%3E3.0.CO;2-1).
- Spector TD, Hart DJ, Doyle DV. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity. *Ann Rheum Dis*. 1994;(53):565–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.53.9.565>.
- Niu J, Zhang YQ, Torner J, et al. Is obesity a risk factor for progressive radiographic knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum*. 2009 Mar 15;61(3):329–35. DOI: [10.1002/art.24337](http://dx.doi.org/10.1002/art.24337).
- Belo JN, Berger MY, Reijman M, et al. Prognostic factors of progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review of observational studies. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb 15;57(1):13–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22475>.
- Brouwer GM, van Tol AW, Bergink AP, et al. Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007;56(4):1204–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22515>.
- Sharma L, Song J, Felson DT, et al. The role of knee alignment in disease progression and functional decline in knee osteoarthritis. *JAMA*. 2001;286(2):188–95. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.286.2.188>.
- Tanamas SI, Hanna FS, Cicuttini FM, et al. Does knee malalignment increase the risk of development and progression of knee osteoarthritis? A systematic review. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr 15;61(4):459–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.24336>.
- Cerejo R, Dunlop DD, Cahue S, et al. The influence of alignment on risk of knee osteoarthritis progression according to baseline stage of disease. *Arthritis Rheum*. 2002;46(10):2632–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10530>.
- Wenham CY, Conaghan PG. Optimising pain control in osteoarthritis. *Practitioner*. 2010 Dec;254(1735):23–6.
- Mazzuca SA, Brandt KD, Schauwecker DS, et al. Severity of joint pain and Kellgren-Lawrence grade at baseline are better predictors of joint space narrowing than bone scintigraphy in obese women with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1540–6.
- Conaghan PG, D'Agostino MA, 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. DOI: [10.1136/ard.2008.099564](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.099564).
- Spector TD, Dacre JE, Harris PA, Huskisson EC. Radiological progression of osteoarthritis: an 11 year follow up study of the knee. *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1107–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.51.10.1107>.
- 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

- Oct;57(10):595–601. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.57.10.595>.
30. Cicuttini FM, Baker J, Hart DJ, Spector TD. Association of pain with radiological changes in different compartments and views of the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage*. 1996;4(2):143–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584\(05\)80323-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584(05)80323-1).
 31. Зайцева ЕМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ. Оценка минеральной плотности костной ткани субхондральных отделов бедренной и большеберцовой костей при гонартрозе. Научно-практическая ревматология. 2005;(1):27–30. [Zaitseva EM, Smirnov AV, Alekseeva LI. Assessment of femur and tibia subchondral parts mineral bone density in gonarthrosis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(1):27–30. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2005-552>.
 32. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, et al. Correlates of knee pain among US adults with and without radiographic knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1992;19(12):1943–9.
 33. Odding E, Valkenburg HA, Algra D, et al. Associations of radiological osteoarthritis of the hip and knee with locomotor disability in the Rotterdam study. *Ann Rheum Dis*. 1998;57:203–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.57.4.203>.
 34. Biswal S, Hastie T, Andriacchi TP, et al. Risk factors for progressive cartilage loss in the knee: a longitudinal magnetic resonance imaging study in forty-three patients. *Arthritis Rheum*. 2002;46(11):2884–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.10573>.
 35. Amin S, Guermazi A, Lavalley MP, et al. Complete anterior cruciate ligament tear and the risk for cartilage loss and progression of symptoms in men and women with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(8):897–902. DOI: [10.1016/j.joca.2007.11.005](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2007.11.005).
 36. Чичасова НВ. Проблема боли при остеоартрозе. Лечащий врач. 2007;(2):50–6. [Chichasova NV. Pain problem at osteoarthrosis. *Lechashchii vrach*. 2007;(2):50–6. (In Russ.)]
 37. Олюнин ЮА. Хроническая ревматическая боль. Особенности развития и принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2013;21(6):304–9. [Olyunin YuA. Chronic rheumatic pain. Features of development and principles of treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2013;21(6):304–9. (In Russ.)]
 38. Олюнин ЮА. Хронический синовит в ревматологии. Оценка активности и тактика лечения. Русский медицинский журнал. 2005;13(8):548–51. [Olyunin YuA. The chronic sinovitis in rheumatology. Assessment of activity and tactics of treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2005;13(8):548–51. (In Russ.)]
 39. Ayril X, Pickering EH, Woodworth TG, et al. Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis – results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 May;13(5):361–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2005.01.005>.
 40. Hill CL, Hunter DJ, Niu J, et al. Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Dec;66(12):1599–603. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.067470>.
 41. Ding C, Martel-Pelletier J, Pelletier JP, et al. Meniscal tear as an osteoarthritis risk factor in a largely non-osteoarthritic cohort: a cross-sectional study. *J Rheumatol*. 2007;34(4):776–84.
 42. Hunter DJ, Zhang YQ, Niu JB, et al. The association of meniscal pathologic changes with cartilage loss in symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(3):795–801. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.21724>.
 43. Hannan MT, Anderson JJ, Zhang Y, et al. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis Rheum*. 1993;36(12):1671–80. DOI: [10.1002/art.1780361205](http://dx.doi.org/10.1002/art.1780361205).
 44. Naitou K, Kushida K, Takahashi M, et al. Bone mineral density and bone turnover in patients with knee osteoarthritis compared with generalized osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2000;66(5):325–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s002230010068>.
 45. Колесник ТВ, Алексеева ЛИ, Смирнов АВ, Демин НВ. Вариабельность минеральной плотности костной ткани и полиморфизм гонартроза. Научно-практическая ревматология. 2005;(6):8–11. [Kolesnik TV, Alekseeva LI, Smirnov AV, Demin NV. Variability of bone mineral density and knee osteoarthritis polymorphism. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(6):8–11. (In Russ.)]
 46. Bergink AP, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, et al. Bone mineral density and vertebral fracture history are associated with incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2005;37(4):446–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.001>.
 47. Hart DJ, Cronin C, Daniels M, et al. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford Study. *Arthritis Rheum*. 2002;46(1):92–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200201\)46:1%3C92::AID-ART10057%3E3.0.CO;2-#](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200201)46:1%3C92::AID-ART10057%3E3.0.CO;2-#).
 48. Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, et al. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in woman: Framingham Study. *J Rheumatol*. 2000;27(4):1032–7.
 49. Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, 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. DOI: [10.1136/ard.2008.099531](http://dx.doi.org/10.1136/ard.2008.099531).
 50. Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Tobin JD. Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S45–8.
 51. Алексеева ЛИ, Беневоленская ЛИ, Михайлов ЕЕ, Смирнов АВ. Распространенность остеоартроза коленных суставов и суставов кистей среди лиц с различными показателями плотности костной массы. В кн.: Тезисы Третьего Российского симпозиума по остеопорозу. Санкт-Петербург; 2000. 78 с. [Alekseeva LI, Benevolenskaya LI, Mikhailov EE, Smirnov AV. Prevalence of osteoarthrosis of knee joints and joints of brushes among persons with various indicators of density of bone weight. In: *Tezisy Tret'ego Rossiiskogo simpoziuma po osteoporozu* [Theses of the Third Russian symposium on osteoporosis]. St-Petersburg; 2000. 78 p.]
 52. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Forearm bone mineral density in postmenopausal women with osteoarthritis of the knee. *J Orthop Sci*. 2002;7(1):19–25. DOI: [10.1007/s00223-001-1054-6](http://dx.doi.org/10.1007/s00223-001-1054-6).
 53. Karvonen RL, Miller PR, Nelson DA, et al. Periarticular osteoporosis in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1998 Nov;25(11):2187–94.
 54. 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 May;32(5):541–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282\(03\)00059-0](http://dx.doi.org/10.1016/S8756-3282(03)00059-0).
 55. Dore D, Quinn S, Ding C, et al. Subchondral bone and cartilage damage: a prospective study in older adults. *Arthritis Rheum*. 2010 Jul;62(7):1967–73. DOI: [10.1002/art.27467](http://dx.doi.org/10.1002/art.27467).
 56. Abdin-Mohamed M, Jameson K, Dennison E, et al. Volumetric bone mineral density of the tibia is not increased in subjects with radiographic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009;17(2):174–7. DOI: [10.1016/j.joca.2008.06.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2008.06.004).
 57. Dore D, Quinn S, Ding C, et al. Correlates of subchondral BMD: a cross-sectional study. *J Bone Miner Res*. 2009 Dec;24(12):2007–15. DOI: [10.1359/jbmr.090532](http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.090532).
 58. Hulet C, Sabatier JP, Souquet D, et al. Distribution of bone mineral density at the proximal tibia in knee osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2002 Oct;71(4):315–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-001-2112-9>.
 59. 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 Mar;36(3):592–7. DOI: 10.3899/jrheum.080699.
60. Hulet C, Sabatier JP, Schiltz D, et al. Dual x-ray absorptiometry assessment of bone density of the proximal tibia in advanced-stage degenerative disease of the knee. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot*. 2001 Feb 1;87(1):50–60.
 61. Murphy E, Bresnihan B, FitzGerald O. Validated measurement of periarticular bone mineral density at the knee joint by dual energy x ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis*. 2001 Jan;60(1):8–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.1.8>.
 62. Ding M, Danielsen CC, Hvid I. Bone density does not reflect mechanical properties in early-stage arthrosis. *Acta Orthop Scand*. 2001 Apr;72(2):181–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/000164701317323444>.
 63. Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y, et al. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone*. 2006 Feb;38(2):234–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2005.08.007>.
 64. Anderson-MacKenzie JM, Quasnicka HL, Starr RL, et al. Fundamental subchondral bone changes in spontaneous knee osteoarthritis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005 Jan;37(1):224–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2004.06.016>.
 65. Peterfy CG, Guermazi A, Zaim S, et al. Whole-Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) of the knee in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Mar;12(3):177–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2003.11.003>.
 66. Roemer FW, Neogi T, Nevitt MC, et al. Subchondral bone marrow lesions are highly associated with, and predict subchondral bone attrition longitudinally: the MOST study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jan;18(1):47–53. DOI: 10.1016/j.joca.2009.08.018. Epub 2009 Sep 10.
 67. Felson DT, McLaughlin S, Goggins J, et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis. *Ann Intern Med*. 2003;139:330–6. DOI: http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-5_Part_1-200309020-00008.
 68. Pessis E, Drape JL, Ravaud P, et al. Assessment of progression in knee osteoarthritis: results of a 1 year study comparing arthroscopy and MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 May;11(5):361–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584\(03\)00049-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00049-9).
 69. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, et al. The association between subchondral bone cysts and tibial cartilage volume and risk of joint replacement in people with knee osteoarthritis: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R58. DOI: 10.1186/ar2971.
 70. Vande Berg BC, Malghem JJ, Lecouvet FE, et al. Idiopathic bone marrow edema lesions of the femoral head: predictive value of MR imaging findings. *Radiology*. 1999 Aug;212(2):527–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiology.212.2.r99au03527>.
 71. Sowers MF, 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. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Jun;11(6):387–93. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584\(03\)00080-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584(03)00080-3).
 72. Hayes CW, Jamadar DA, Welch GW, et al. Osteoarthritis of the knee: comparison of MR imaging findings with radiographic severity measurements and pain in middle-aged women. *Radiology*. 2005 Dec;237(3):998–1007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2373041989>.
 73. Kornaat PR, Bloem JL, Ceulemans RY, et al. Osteoarthritis of the knee: association between clinical features and MR imaging findings. *Radiology*. 2006 Jun;239(3):811–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2393050253>.
 74. Wluka AE, Wang Y, Davies-Tuck M, et al. 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 Sep;47(9):1392–6. DOI: 10.1093/rheumatology/ken237.
 75. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, et al. Bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement: a longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2413–9. DOI: 10.1093/rheumatology/keq286. Epub 2010 Sep 7.
 76. Lida S, Harada Y, Shimizu K, et al. Correlation between bone marrow edema and collapse of the femoral head in steroid-induced osteonecrosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 Mar;174(3):735–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.174.3.1740735>.
 77. Ito H, Matsuno T, Minami A. Relationship between bone marrow edema and development of symptoms in patients with osteonecrosis of the femoral head. *AJR Am J Roentgenol*. 2006 Jun;186(6):1761–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.2214/AJR.05.0086>.