

Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики

Алексеева Л.И., Тельшев К.А.

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

Ранний остеоартрит (ОА) — малоизученная проблема, важное значение которой обусловлено как распространенностью ОА в популяции, так и высокими медико-экономическими затратами на лечение и реабилитацию пациентов с этим заболеванием. Накапливающиеся данные указывают на то, что более раннее активное ведение пациентов с ОА может обуславливать лучший долгосрочный прогноз, однако до настоящего времени сама формулировка понятия «ранний остеоартрит», как и целостные клинико-диагностические критерии заболевания полноценно не сформулированы. В статье рассмотрена проблема разработки подходов к диагностике раннего ОА с использованием клинических, лабораторных и современных инструментальных методов обследования.

Ключевые слова: остеоартрит; ранний остеоартрит; критерии диагностики.

Контакты: Кирилл Алексеевич Тельшев; dr.telyshev@gmail.com

Для ссылки: Алексеева Л.И., Тельшев К.А. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики. Современная ревматология. 2020;14(3):140–145. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-140-145

Early osteoarthritis: development of diagnostic criteria

Alekseeva L.I., Telyshev K.A.

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

Early osteoarthritis (OA) is a poorly studied problem, the importance of which is due to both the prevalence of OA in the population and the high medical and economic costs of treatment and rehabilitation in patients with this disease. The accumulating data indicate that the earlier active management of patients with OA may lead to a better long-term prognosis; to date, however, the very formulation of the concept of «early osteoarthritis», as well as the holistic clinical diagnostic criteria of the disease, have not been fully formulated. The paper considers the problem associated with the elaboration of approaches to diagnosing early OA with clinical, laboratory, and modern instrumental examinations.

Keywords: osteoarthritis; early osteoarthritis; diagnostic criteria.

Contact: Kirill Alekseevich Telyshev; dr.telyshev@gmail.com

For reference: Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Early osteoarthritis: development of diagnostic criteria. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(3):140–145. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-140-145

Остеоартрит (ОА) — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, активирующих патологические адаптивно-восстановительные реакции, включая провоспалительные пути иммунной системы [1]. Современное представление об ОА основано на концепции накопления анатомо-физиологических изменений на разных уровнях: начинаясь на молекулярном уровне, вследствие все нарастающего клеточного стресса процесс захватывает все находящиеся во взаимодействии с конкретным суставом структуры, постепенно вызывая деградацию хряща, ремоделирование субхондральной кости, патологическую репарацию — остеофитоз, воспалительные явления и, как следствие, функциональный дефицит сустава с поражением связочного аппарата, субхондральной кости и гипотрофией прилежащих мышц [2].

По данным когорт Johnston County и Framingham, ОА был диагностирован у 27,8 и 19,2% лиц соответственно [3]. На ОА приходится 36 млн амбулаторных приемов и 750 тыс. госпитализаций в год. В развитых странах экономические затраты на ОА составляют 1,5–2% ВВП в год [4]. Хотя ОА сам по себе не представляет угрозы для жизни больных, он приводит к выраженному ухудшению качества жизни, развитию временной и стойкой нетрудоспособности, прогрессированию сопутствующих заболеваний, что повышает

риск общей смертности. В 2016 г. Международное общество по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) совместно с Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) признали ОА серьезным заболеванием [5]. В России распространенность ОА тоже высока и достигает 13%. По данным Минздрава России, за 5 лет (2011–2016 гг.) отмечено увеличение заболеваемости ОА с 32,3 до 35,7 на 1000 населения.

В последние годы существенно изменились представления об ОА — теперь ОА рассматривается не как дегенеративное, а как воспалительное заболевание, включающее несколько различных фенотипов, проводятся исследования по их выделению и классификации с целью разработки наиболее эффективной терапии болезни.

Вместе с тем в реальной клинической практике врач чаще всего имеет дело с уже развернутым заболеванием, поэтому терапевтические вмешательства, хотя нередко и эффективные, в лучшем случае только замедляют прогрессирование ОА. Существующие классификационные критерии достаточно четко выявляют ОА, но не на ранней стадии. Понимание необходимости создания критериев ранней диагностики ОА пришло после трансформации взглядов на его патогенез, внедрения новых методов визуализации изменений, происходящих во всех тканях сустава, трактовки заболева-

ния как серьезной болезни, сопряженной с высокой частотой нетрудоспособности и колоссальными экономическими затратами общества, развития таргетной терапии.

Однако создание критериев раннего ОА — чрезвычайно трудоемкий процесс, что обусловлено высокой гетерогенностью заболевания, слабой корреляцией его клинических проявлений с объективными методами диагностики, отсутствием четко определенных биохимических маркеров возникновения и прогрессирования. Все это привело к тому, что единые диагностические критерии раннего ОА до сих пор не разработаны.

Диагностические критерии ОА чаще всего основываются на клинических признаках и методах визуализации (рентгенография, магнитно-резонансная томография — МРТ, — артроскопия).

Общепринятые классификационные критерии R. Altman и соавт. [6], как и рентгенологическая классификация Kellgren—Lawrence, не позволяют диагностировать ОА на ранних стадиях. Так, при раннем ОА некоторые критерии могут отсутствовать из-за небольшой выраженности или длительности заболевания, а сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный остеосклероз, являющиеся основными параметрами рентгенологической классификации Kellgren—Lawrence, недостаточно чувствительны на ранней стадии заболевания. Сужение суставной щели рассматривалось в качестве метода оценки прогрессирования патологического процесса [7]. Было показано прогностическое значение этого параметра с точки зрения потребности в дальнейшем эндопротезировании суставов: утрата суставной щели $\geq 0,5$ мм являлась предиктором большей частоты хирургических вмешательств в последующие 5 лет, однако фактор ранней стадии заболевания в этом исследовании не учитывался, поэтому применимость этого признака у больных с ранним ОА требует дополнительной проверки [8].

Начало практическому определению раннего ОА коленного сустава было положено в 2012 г. F.P. Luyten и соавт. [9]. Предложенные ими критерии сложны и более подходят для научных исследований, чем для реальной клинической практики. Они включают в себя характеристику эпизодов боли, а также инструментальные методы исследования.

Критерии F.P. Luyten:

1. Как минимум 2 эпизода боли в коленном суставе продолжительностью >10 дней за прошедший год.

2. Рентгенологическая стадия 0, I или II (только остеофиты, без сужения суставной щели) по Kellgren—Lawrence. Рентгенограммы выполнены в стандартном положении — стоя, коленные суставы согнуты под углом 20° , стопы ротированы наружу на 5° . Согласно дополнениям к системе Kellgren—Lawrence, II рентгенологическая стадия может быть установлена в данном случае при наличии остеофитов, но без сужения суставной щели [10].

3. Как минимум 1 из 2 структурных критериев:

а) повреждение суставного хряща, определенные артроскопически, по критериям ICRS (International Cartilage Repair Society — Международное общество восстановления хряща): ICRS I—IV как минимум на двух участках или II—IV на одном участке с отеком и размягчением окружающего участок хряща;

б) признаки дегенеративных изменений суставного хряща, менисков и/или субхондральные очаги отека костного мозга, определенные с помощью МРТ, по WORMS

(Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score — счет целого органа МРТ-изображения) или BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score — Бостонский Лидский счет ОА): i) как минимум два участка; ii) суставной хрящ 3—6-го типов по WORMS; iii) суставной хрящ 2-го и 3-го типов по BLOKS; iv) мениск 3-го и 4-го типов по BLOKS; v) очаги отека костного мозга 2-го и 3-го типов по WORMS.

Изменения морфологии хряща оцениваются при МР-исследовании по шкалам BLOKS и WORMS [11, 12], при артроскопическом вмешательстве — по шкале ICRS [13].

Шкала WORMS:

0 — нормальная толщина хряща и МР-сигнал;

1 — нормальная толщина хряща, но усиление сигнала в режиме жироподавления;

2 — участок повреждения, не распространяющийся на всю толщину хряща, размером <1 см в самом широком месте;

2,5 — участок повреждения, распространяющийся на всю толщину хряща, размером <1 см в самом широком месте;

3 — несколько участков повреждения 2-го типа в комбинации с участками нормальной толщины или дефект 2-го типа шириной >1 см, занимающий $<75\%$ площади исследуемого МР-участка;

4 — диффузное повреждение ($>75\%$ площади исследуемого МР-участка) с частичной утратой толщины хряща;

5 — несколько участков повреждения 2,5 типа или дефект 2,5 типа шириной >1 см, занимающий $<75\%$ площади исследуемого МР-участка;

6 — диффузное повреждение ($>75\%$ площади исследуемого МР-участка) с полной утратой толщины хряща.

Шкала ICRS:

0 — норма;

1 — близко к норме. Поверхностные дефекты, негрубое вдавление ткани хряща (А) и/или поверхностные дефекты и трещины (В);

2 — отклонение от нормы. Глубина дефекта $<50\%$ толщины хряща;

3 — значительный дефект. Глубина дефекта $>50\%$ толщины хряща (А), в том числе дефект может достигать кальцифицированных слоев (В) или субхондральной кости, но не проникать сквозь нее (С), для этой стадии также характерны выбухания хрящевой ткани (D);

4 — грубый дефект, глубже субхондральной кости.

Другим перспективным направлением МР-диагностики раннего ОА является использование различных классификаций, делающих акцент не только на повреждении хряща, но и на проявлениях остеоита (Bone Marrow Lesion, BML) в конкретном участке субхондральной кости. Около 10 лет назад было показано, что наличие остеоита коррелирует с прогрессированием деструкции хряща [14, 15]. Для диагностики поражений костного мозга разрабатываются и валидируются различные полуколичественные МР-шкалы.

Первоначально была разработана KOSS (Knee Osteoarthritis Scoring System) [16], затем — шкала BLOKS, включающая ряд параметров, которые оцениваются в баллах (табл. 1). Позже появилась МРТ-оценочная шкала остеоартрита коленного сустава (MOAKS, MRI Osteoarthritis Score), концептуально объединившая и переработавшая элементы BLOKS и WORMS (табл. 2). Сегодня в исследованиях наиболее широко используются обе шкалы — BLOKS и MOAKS.

Таблица 1. Шкала BLOKS (адаптировано из [11])

Table 1. BLOKS scale (adapted from [11])

Исследуемый параметр	Характеристика параметра (95% ДИ)
Размер МР-участков поражения	Размер МР-участков (0–3 балла) в 9 различных МР-областях
Площадь МР-участка поражения, %	Оценка площади участков (0–3 балла) в зависимости от процентного соотношения площадей МР-дефектов, прилегающих к субхондральной кости
Соотношение размеров МР-участка поражения и кисты, %	Оценка (0–3 балла) в зависимости от процентного соотношения размеров участка МР-поражения и кисты на данном МР-участке
Хрящ 1	Оценка (0–3 балла) деструкции хряща на всю глубину по размеру и в процентах от общей площади МР-участка
Хрящ 2	Степень деструкции хряща в конкретных точках
Синовит	Оценка (0–3 балла) в зависимости от объема синовии
Выпот	Оценка (0–3 балла) в зависимости от объема выпота
Экструзия мениска	Оценка (0–3 балла) в зависимости от степени экструзии мениска в 4 МР-областях
Сигнал мениска	Оценивается как наличие/отсутствие гиперинтенсивного сигнала мениска
Разрыв мениска	Оценивается как наличие/отсутствие деструктивных или дегенеративных изменений мениска в 6 МР-областях
Разрыв связок	Оценивается как наличие/отсутствие разрывов связок
Периартикулярные изменения	Оцениваются как наличие/отсутствие периартикулярных изменений

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

В настоящее время ведется активная работа по усовершенствованию цифровых полуколичественных систем оценки поражений костного мозга. Недавно предварительную валидацию прошла система OMERACT–KIMRISS (Outcome Measures in Rheumatology – Knee Inflammation MRI Scoring System) [17].

Первые критерии раннего ОА основывались в большей степени на инструментальных методах исследования, многие авторы отметили удачные решения в применяемых подходах, но подняли вопрос о доступности такой диагностики в первичном звене здравоохранения. Позднее М. Favero и соавт. [19] еще раз подчеркнули невозможность диагностики раннего ОА по классификационным критериям R. Altman и критериям EULAR (European League Against Rheumatism) 2010 г. [20]. Авторы привели диагностические схемы в соответствии с изменившимся представлением об ОА и определили место новых внедряемых методик для количественной оценки элементов суставного хряща, например таких МР-технологий, как T2-картирование, dGEMRIC, T1rho.

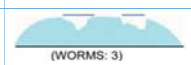
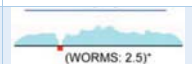
Следующим этапом работы над созданием определения и критериев раннего ОА стали рабочие совещания международной группы по изучению раннего остеоартрита коленного сус-

тава – IEKO (International Early Knee Osteoarthritis workshop), состоявшиеся в ноябре 2014 г. в Токио. На основании результатов рабочего совещания IEKO F.P. Luyten и соавт. [21] были разработаны и в 2018 г. представлены обновленные критерии раннего ОА. По общему мнению участников рабочей группы, симптомы ОА могут проявляться уже на самых ранних стадиях патологического процесса, поэтому

Таблица 2. системы счета BLOKS/MOAKS с методом WORMS

(адаптировано из [18])

Table 2. The ratio of the BLOKS/MOAKS counting system to the WORMS method (adapted from [18])

Оценка участка с полной утратой хряща (BLOKS/MOAKS)	Оценка участка с любым дефектом хряща (BLOKS/MOAKS)		
	1 : <10% площади МР-участка 2 :	10–75% площади МР-участка	3 : >75% МР-участка
0 : нет участков	 (WORMS: 2)**	 (WORMS: 3)	 (WORMS: 4)
1 : <10% полной утраты	 (WORMS: 2.5)	 (WORMS: 2.5)*	 (WORMS: 2.5)*
2 : 10–75% полной утраты		 (WORMS: 5)**	 (WORMS: 5)**
3 : >75% полной утраты			 (WORMS: 6)

Примечание. ** – эквивалент BLOKS/MOAKS в системе WORMS; + – может соответствовать WORMS 5 в зависимости от природы поражения; ++ – может соответствовать WORMS 2.5 в зависимости от природы поражения.

Note. ** the equivalent of BLOKS/MOAKS in the WORMS system; + may correspond to WORMS 5 according to the nature of the lesion; ++ may correspond to WORMS 2.5 according to the nature of the lesion.

Таблица 3. Биомаркеры прогрессирования ОА (адаптировано из [27])
Table 3. Biomarkers of OA progression (adapted from [27])

Биомаркеры раннего ОА		Биомаркеры повреждения
Минимальное повреждение хряща: сфинголипиды, сывороточный ИЛ6, CD14, CD163, MCP1, MIP1 β , IFN γ , COMP. Список можно дополнить данными протеомных исследований		Повреждение передней крестообразной связки или менисков: фрагменты протеогликана, коллагена, MMP. Персистенция биомаркеров позволит выявить больных с высоким риском развития ОА
Нерентгенологический ОА (потенциальные предикторы рентгенологического прогрессирования): сывороточный COMP, гиалуронан, MMP3, MMP17, остеокальцин, ИЛ15, PAI1, sVAP1		

Примечание. ИЛ – интерлейкин; IFN γ – интерферон γ ; COMP – олигомерный матриксный белок; MMP – матриксные металлопротеиназы; MCP1 – моноцитарный хемотаксический фактор 1; MIP1 β – макрофагальный белок воспаления 1 β ; PAI1 – ингибитор активатора плазминогена 1; sVAP1 – растворимый белок сосудистой адгезии 1.

Note. IL – interleukin; IFN γ – interferon- γ ; COMP – cartilage oligomeric matrix protein; MMP – matrix metalloproteinases; MCP1 – monocyte chemotactic factor 1; MIP1 β – macrophage inflammatory protein 1 β ; PAI1 – plasminogen activator inhibitor 1; sVAP1 – soluble vascular adhesion protein 1.

важно включать в критерии более подробное описание клинических признаков заболевания. При этом было предложено разделять ранний и рентгенологически верифицированный (Kellgren–Lawrence ≥ 2) ОА.

Эксперты пришли к заключению, что параметры боли (интенсивность, продолжительность и частота эпизодов) должны быть включены в классификационные критерии. Для оценки выраженности боли самым удобным инструментом является опросник KOOS [22]. Единой точки зрения в отношении продолжительности боли при раннем ОА выработано не было, при этом подчеркивалось, что постоянная боль свойственна, скорее, развернутому ОА. Для раннего ОА, по некоторым данным, более характерна периодически возникающая боль или боль, беспокоившая пациента большую часть дней любого месяца за прошедший год [23]. Говоря о классификации боли (воспалительная, механическая, центральная или периферическая сенситизация), эксперты пришли к выводу, что в связи с недостатком данных четко охарактеризовать боль при раннем ОА пока невозможно, но при проведении клинических исследований пациенты с особыми болевыми синдромами, например фибромиалгией, должны быть исключены. Также была отмечена сложность выполнения функциональных тестов в условиях первичного звена здравоохранения. В связи с этим рекомендовано использовать опросник KOOS, а также простые измерения скорости ходьбы, мышечной силы, времени вставания со стула.

Дополнения к классификационным критериям раннего ОА (адаптировано из [21])

А. Опросник KOOS: 2 из 4 подшкал опросника должны оцениваться как положительные ($\leq 85\%$):

- 1) боль (интенсивность, частота и продолжительность) – 9 вопросов;
- 2) симптомы, скованность – 7 вопросов;
- 3) функция, повседневная активность (короткая версия) – 7 вопросов;
- 4) влияние состояния коленного сустава на качество жизни – 4 вопроса.

В. Клиническое исследование – должен присутствовать как минимум 1 критерий:

- 1) болезненность сустава при пальпации;
- 2) крепитация.

С. Рентгенологическое исследование в двух позициях в положении стоя (заднепередний снимок при фиксированном сгибании коленного сустава и горизонтальный – для

пателлофemorального ОА):

0–I стадии по Kellgren–Lawrence.

Важной задачей при разработке критериев раннего ОА является определение роли рентгенологического исследования. Рентгенография остается ценным инструментом диагностики ОА и должна входить в его критерии, потому что позволяет исключить наличие развернутой стадии ОА, клинические проявления которой могут в значительной мере перекликаться с признаками раннего ОА, а также другие клинически сходные состояния (остеоартроз и стрессовые переломы), кроме того, как продемонстрировали D. Hunter и соавт. [24], обнаруженные специфические изменения формы костей при раннем ОА могут быть полезны в дальнейшем в качестве критериев прогрессирования заболевания.

Необходимо отметить высокую чувствительность, но в ряде случаев недостаточную специфичность МРТ при обнаружении структурных изменений суставов. При этом очевидно, что в качестве метода рутинной диагностики МРТ не всегда доступна в первичном звене здравоохранения, но широко применяется в научных исследованиях. Несмотря на возможные неточности в трактовке МРТ-изменений, J. Katsuragi и соавт. [25] указывают на прогностическую ценность данного метода. Так, обнаружение незамеченного при рентгенологическом исследовании остеофита ассоциируется с развитием симптоматического ОА коленного сустава в течение 48 мес. По данным I. Atukorala и соавт. [26], определяемый при МРТ синовит ассоциирован с болью в коленном суставе и может как минимум на год предвосхитить развитие рентгенологически верифицированного ОА.

В последнее время широко обсуждается роль биомаркеров в диагностике и прогрессировании раннего ОА (табл. 3) [27].

В отдельных работах было показано, что высокая концентрация С-терминального пропептида проколлагена II типа (PIICP) в суставной жидкости коррелирует с такими факторами риска ОА, как варусная деформация и ожирение. Другими примерами «ранних» маркеров могут быть сфинголипиды, ИЛ6 сыворотки крови, CD14, CD163, MCP1, MIP1 β , IFN γ и COMP. Также существуют данные о том, что некоторые маркеры могут быть предикторами рентгенологического прогрессирования ОА [28–32]. Однако следует учитывать, что концентрация фрагментов протеогликанов, коллагена и MMP также может повышаться при травмах коленного сустава. Длительно повышенные концентрации этих маркеров у пациентов после травмы могут обуславливать больший риск развития ОА.

Совместное использование инструментальных методов и определения биомаркеров представляется перспективным подходом при диагностике раннего ОА. Так, высокий уровень сывороточного COMP ассоциируется с рентгенологическим прогрессированием ОА [33], СТХП — с дальнейшим сужением суставной щели [34], а гиалуронана сыворотки — с развитием сужения суставной щели [35]. Одним из первых исследований связи МРТ-изменений с биохимическими маркерами была работа E.B. Dam и соавт. [36], включавшая 159 участников, разделенных на две группы. Одну группу составили пациенты с рентгенологически верифицированным ОА, вторую — здоровые добровольцы. Дважды (исходно и через 21 мес после начала исследования) проводилась оценка МР-картины (объем, толщина, площадь, дефекты поверхности и гомогенность хряща, изгиб медиальной тибеофemorальной области) и уровня биохимического маркера распада хряща — uCTXII. Прогностическая комбинация параметров включала уровень uCTXII и МР-признаки: объем (количественный показатель) и гомогенность (качественный показатель) хряща, причем наибольшую диагностическую точность имели дефекты поверхности хряща: AUC — 0,80 (95% ДИ 0,69–0,91). Важные данные получены в недавнем исследовании G.B. Joseph и соавт. [37], которые оценили дегенеративные изменения в суставе с помощью МР-картирования в T2-режиме, что позволило определить дефекты матрикса хряща, направление коллагеновых волокон (оценка по WORMS и с помощью T2-компьютеризированного картирования) и их связь с 12 биохимическими маркерами (4 уже известных маркера — sCOMP, sHA, sMMP3, uCTXII и 8 исследуемых маркеров — sPIIANP, sCTXI, sCS846, sC2C, sCPII, sNTXII/uNTXII, sColl21NO2/uColl21NO2, sC12C/uC12C) у 141 пациента с ОА 0–III стадий по Kellgren–Lawrence. Авторы выявили корреляции более высоких уровней sHA, sMMP3 и sCOMP с T2-изменениями латерального участка бедренной и большеберцовой костей и со средним уровнем T2-изменений

всех участков коленного сустава ($p < 0,05$). Более высокий уровень uCTXII коррелировал с T2-изменениями в надколеннике, а sHA и MMP3 — с поражением мениска. Изучение таких ассоциаций представляет интерес для разработки критериев раннего ОА, а также открывает перспективу для применения доступного биохимического метода оценки состояния суставного хряща при раннем ОА в клинической практике, при этом отпадает необходимость в использовании дорогостоящей МР-методики с высокой разрешающей способностью.

Параллельно с приведенными данными были разработаны критерии раннего ОА — ESKOA (Early Symptomatic Knee Osteoarthritis), предложенные A. Migliore и соавт. [38] и включающие клинические, рентгенологические параметры, факторы риска, антропометрические показатели и данные анамнеза больных. Применимость этих критериев проверяется в международном исследовании, в котором участвуют 8 стран, в том числе Россия (ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»). В настоящее время проводится активный набор участников в это исследование, его результаты будут рассмотрены после обработки полученных данных. Также проблема раннего ОА разрабатывается в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в рамках фундаментальной научной темы «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы» (НИОКР № АААА-А19-119021190150-6).

Таким образом, ранний ОА является актуальной проблемой. Проводится активная работа по созданию диагностических критериев ОА, основанная на комплексном подходе, предполагающем использование клинических, лабораторных и современных инструментальных методов исследования. Результаты этой работы позволят сформулировать принципы персонализированного лечения и профилактики этого самого распространенного заболевания суставов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
2. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis — a complex process that involves the entire joint. *J Med Life.* 2014 Mar 15;7(1):37-41. Epub 2014 Mar 25.
3. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan; 58(1):26-35. doi: 10.1002/art.23176.
4. Hilgsmann M, Cooper C, Arden N, et al. Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec; 43(3):303-13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.003. Epub 2013 Aug 29.
5. March L, Cross M, Lo C, et al; Osteoarthritis Research Society International. Osteoarthritis: A Serious Disease. *Osteoarthritis Research Society International;* 2016. P. 1–103.
6. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum.* 1986 Aug;29(8):1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816.
7. Hunter DJ, Nevitt M, Losina E, Kraus V. Biomarkers for osteoarthritis: current position and steps towards further validation. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014 Feb;28(1):61-71. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.007.
8. Bruyere O, Richy F, Reginster JY. Three-year joint space narrowing predicts long term incidence of knee surgery in patients with osteoarthritis: an eight-year prospective follow up study. *Ann Rheum Dis.* 2005 Dec;64(12): 1727-30. doi: 10.1136/ard.2005.037309. Epub 2005 Apr 20.
9. Luyten FP, Denti M, Filardo G, et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012 Mar;20(3):401-6. doi: 10.1007/s00167-011-1743-2. Epub 2011 Nov 8.
10. Felson DT, Niu J, Guermazi A et al. Defining radiographic incidence and progression of knee osteoarthritis: suggested modifications of the Kellgren and Lawrence scale. *Ann Rheum Dis.* 2011 Nov;70(11):1884-6. doi: 10.1136/ard.2011.155119. Epub 2011 Sep 8.
11. Hunter DJ, Lo GH, Gale D, et al. The reliability of a new scoring system for knee osteoarthritis MRI and the validity of bone marrow lesion assessment: BLOKS (Boston Leeds Osteoarthritis Knee Score). *Ann Rheum Dis.* 2008 Feb;67(2):206-11. doi: 10.1136/ard.2006.066183. Epub 2007 May 1.
12. 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: 10.1016/j.joca.2003.11.003.
13. Hoemann C, Kandel R, Roberts S, et al. International Cartilage Repair Society (ICRS) Recommended Guidelines for Histological Endpoints for Cartilage Repair Studies in Animal Models and Clinical Trials. *Cartilage.* 2011 Apr;2(2):153-72. doi: 10.1177/ 1947603510397535.
14. Wildi LM, Raynaud JP, Martel-Pelletier J, et al. Relationship between bone marrow lesions, cartilage loss and pain in knee osteoarthritis: results from a randomised controlled clinical trial using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2010 Dec;69(12):2118-24. doi: 10.1136/

- ard.2009.127993. Epub 2010 Jul 7.
15. Alliston T, Hernandez CJ, Findlay DM, et al. Bone marrow lesions in osteoarthritis: What lies beneath. *J Orthop Res*. 2018 Jul;36(7):1818-25. doi: 10.1002/jor.23844. Epub 2018 May 22.
 16. Kornaat PR, Ceulemans RY, Kroon HM, et al. MRI assessment of knee osteoarthritis: Knee Osteoarthritis Scoring System (KOSS)-inter-observer and intra-observer reproducibility of a compartment-based scoring system. *Skeletal Radiol*. 2005 Feb;34(2):95-102. doi: 10.1007/s00256-004-0828-0. Epub 2004 Oct 8.
 17. Jaremko JL, Jeffery D, Buller M, et al. Preliminary validation of the Knee Inflammation MRI Scoring System (KIMRISS) for grading bone marrow lesions in osteoarthritis of the knee: data from the Osteoarthritis Initiative. *RMD Open*. 2017 Jan 18;3(1):e000355. doi: 10.1136/rmdopen-2016-000355. eCollection 2017.
 18. Lynch JA, Roemer FW, Nevitt MC, et al. Comparison of BLOKS and WOMBS scoring systems part I. Cross sectional comparison of methods to assess cartilage morphology, meniscal damage and bone marrow lesions on knee MRI: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Nov;18(11):1393-401. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.017. Epub 2010 Sep 16.
 19. Favero M, Ramona R, Goldring MB, et al. Early knee osteoarthritis. *RMD Open*. 2015 Aug 15;1(Suppl 1):e000062. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000062. eCollection 2015.
 20. Zhang W, Doherty M, Peat G, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Mar;69(3):483-9. doi: 10.1136/ard.2009.113100. Epub 2009 Sep 17.
 21. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2018 Feb;47(4):457-463. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.08.006. Epub 2017 Aug 9.
 22. Roos EM, Lohmander LS. The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS): from joint injury to osteoarthritis. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Nov 3;1:64. doi: 10.1186/1477-7525-1-64.
 23. Davis MA, Ettinger WH, Neuhaus JM, et al. Obesity and osteoarthritis of the knee: evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I). In: Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier; 1990.
 24. Hunter D, Nevitt M, Lynch J, et al. Longitudinal validation of periarticular bone area and 3D shape as biomarkers for knee OA progression? Data from the FNHI OA Biomarkers Consortium. *Ann Rheum Dis*. 2016 Sep;75(9):1607-14. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-207602. Epub 2015 Oct 19.
 25. Katsuragi J, Sasho T, Yamaguchi S, et al. Hidden osteophyte formation on plain X-ray is the predictive factor for development of knee osteoarthritis after 48 months – data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Mar;23(3):383-90. doi: 10.1016/j.joca.2014.11.026. Epub 2014 Dec 24.
 26. Atukorala I, Kwok CK, Guermazi A, et al. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? *Ann Rheum Dis*. 2016 Feb;75(2):390-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205894. Epub 2014 Dec 8.
 27. Nguyen LT, Sharma AR, Chakraborty C, et al. Review of Prospects of Biological Fluid Biomarkers in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 12;18(3):601. doi: 10.3390/ijms18030601.
 28. Ling SM, Patel DD, Garnero P, et al. Serum protein signatures detect early radiographic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009 Jan;17(1):43-8. doi: 10.1016/j.joca.2008.05.004. Epub 2008 Jun 20.
 29. Golightly YM, Marshall SW, Kraus VB, et al. Serum Cartilage Oligomeric Matrix Protein, Hyaluronan, High-Sensitivity C-Reactive Protein, and Keratan Sulfate as Predictors of Incident Radiographic Knee Osteoarthritis: Differences by Chronic Knee Symptoms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(Suppl 2):S62-S63.
 30. Chaganti RK, Kelson A, Lui L, et al; Study Of Osteoporotic Fractures Research Group Sof. Change in serum measurements of cartilage oligomeric matrix protein and association with the development and worsening of radiographic hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 May;16(5):566-71. doi: 10.1016/j.joca.2007.09.008. Epub 2007 Oct 22.
 31. Kelson A, Lui L, Yao W, et al. Association of higher levels of serum cartilage oligomeric matrix protein and N-telopeptide crosslinks with the development of radiographic hip osteoarthritis in elderly women. *Arthritis Rheum*. 2006 Jan;54(1):236-43. doi: 10.1002/art.21527.
 32. Sowers M, Lachance L, Jamadar D, et al. The associations of bone mineral density and bone turnover markers with osteoarthritis of the hand and knee in pre- and perimenopausal women. *Arthritis Rheum*. 1999 Mar;42(3):483-9. doi: 10.1002/1529-0131(199904)42:3<483::AID-ANR13>3.0.CO;2-O.
 33. Vilim V, Olejarova M, Machacek S, et al. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) correlate with radiographic progression of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002 Sep;10(9):707-13. doi: 10.1053/joca.2002.0819.
 34. Garnero P, Mazieres B, Gueguen A, et al. Cross-sectional association of 10 molecular markers of bone, cartilage, and synovium with disease activity and radiological joint damage in patients with hip osteoarthritis: the ECHODIAH cohort. *J Rheumatol*. 2005 Apr;32(4):697-703.
 35. Golightly YM, Marshall SW, Kraus VB, et al. Biomarkers of incident radiographic knee osteoarthritis: do they vary by chronic knee symptoms? *Arthritis Rheum*. 2011 Aug;63(8):2276-83. doi: 10.1002/art.30412.
 36. Dam EB, Loog M, Christiansen C, et al. Identification of progressors in osteoarthritis by combining biochemical and MRI-based markers. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(4):R115. doi: 10.1186/ar2774. Epub 2009 Jul 24.
 37. Joseph GB, Nevitt MC, McCulloch CE, et al. Associations between molecular biomarkers and MR-based cartilage composition and knee joint morphology: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018 Aug;26(8):1070-77. doi: 10.1016/j.joca.2018.04.019. Epub 2018 May 23.
 38. Migliore A, Scire CA, Carmona L, et al. The challenge of the definition of early symptomatic knee osteoarthritis: a proposal of criteria and red flags from an international initiative promoted by the Italian Society for Rheumatology. *Rheumatol Int*. 2017 Aug;37(8):1227-36. doi: 10.1007/s00296-017-3700-y. Epub 2017 Apr 27

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

6.07.2020/19.08.2020/3.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Тельшев К.А. <https://orcid.org/0000-0001-8424-4544>