

УДК 616.728.3-002:616.71-018.46-005.98

DOI 10.52246/1606-8157_2024_29_1_39

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОТЕКА КОСТНОГО МОЗГА С ДРУГИМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

С. М. Носков^{1*}, доктор медицинских наук,
А. В. Снигирева¹, кандидат медицинских наук,
Л. С. Шепеляева¹,
В. А. Горохова¹,
Р. М. Нагибин¹, кандидат медицинских наук,
О. М. Паруля¹, кандидат медицинских наук

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5

РЕЗЮМЕ Несмотря на многочисленные исследования по проблеме остеоартрита (ОА), остается неясной патогенетическое значение отека костного мозга (ОКМ) при этом заболевании.

Цель – сопоставление встречаемости ОКМ с другими клиническими и МРТ-признаками остеоартрита и анализ различий между группами пациентов в зависимости от наличия ОКМ.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России. Обследованы 122 больных с ОА коленных суставов (КС) I–III рентгенологической стадии. Проведено МРТ исследование КС, оценка суставного статуса по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) боли и индексу WOMAC; среди лабораторных параметров оценивали концентрацию hs-СРБ и отношение нейтрофилы/лимфоциты.

Результаты и обсуждение. В 85 % случаев ОКМ у больных ОА отмечена четкая зависимость выявления ОКМ от МРТ-показателей, отражающих дегенерацию и фиброз в хряще, медиальном мениске, передней крестообразной связке, синовиальной оболочке.

Заключение. Выявлена тесная зависимость ОКМ и запущенных необратимых стадий поражений внутренних структур КС.

Ключевые слова: остеоартрит, отек костного мозга, коленный сустав.

* Ответственный за переписку (corresponding author): shepel17511751@gmail.com

Остеоартрит коленных суставов (ОА КС) – частая патология человеческой популяции, в лечении которой достижения терапевтических практик считаются минимальными. В настоящее время ОА рассматривается как многокомпонентное заболевание, включающее органические изменения в мышцах, наружном и внутреннем связочном аппарате, менисках, хряще и перихондральной кости [1].

ОКМ представляет из себя МРТ-симптом, отображения накопления избыточной интерстициальной жидкости в трабекулярной кости, выяв-

ление которой гистопатологическими методами практически невозможно [2]. В зонах ОКМ обнаруживаются некрозы и фиброз костного мозга, аномальные трабекулы, отек и кровоизлияние [3, 4]. ОКМ может быть связан с воспалительной реакцией и травматическим повреждением, а также носить воспалительный и посттравматический характер. Последний не имеет существенных последствий и разрешается за несколько месяцев [5, 6]. Нельзя исключить появление ОКМ из-за просачивания синовиальной жидкости через дефекты хряща в субхондральную кость.

Клинические данные свидетельствуют о зависимости от ОКМ интенсивности болевого синдрома и скорости прогрессирования ОА [7–9]. Однако результаты других исследований не подтвердили данную закономерность. У больных с быстро прогрессирующим ОА КС с высокой частотой встречаемости ОКМ, повреждения менисков и связок не удалось показать корреляции между ОКМ и клинической картиной заболевания [10, 11]. Высказано предположение, что ОКМ сопровождается болевым синдромом при ОА, но его тяжесть не коррелирует с выраженностью болей [12, 13].

Целью настоящего исследования было сопоставление встречаемости ОКМ с другими клиническими и МРТ-признаками ОА КС и анализ различий между группами пациентов в зависимости от наличия ОКМ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3» обследовано 122 больных (111 женщин и 11 мужчин) с ОА КС, средний возраст пациентов – $59,02 \pm 8,56$ года, стаж заболевания – $7,57 (3,00; 9,00)$ года.

Критерии включения в исследование: возраст 40–75 лет, наличие первичного ОА КС с I–III рентгенологическими стадиями, боль в суставах по ВАШ в покое – не менее 40 мм, отсутствие приема любого медленно действующего симптом-модифицирующего (SYSADOA) препарата в течение трех месяцев и внутрисуставных инъекций глюкокортикостероидных препаратов и гиалуроновой кислоты в течение шести месяцев до включения в исследование. На момент включения в исследование 58 (72,5 %) больных были нативны относительно лекарственной терапии. В остальных случаях пациенты принимали по требованию при наличии интенсивных ночных болей парацетамол 0,5 г/сут – 8 (10 %) больных или мелоксикам 7,5 мг/сут – 14 (17,5 %). От всех участников было получено информированное согласие на проведение клинико-инструментального исследования и взяты образцы крови.

Клинический осмотр пациентов осуществлялся по общепринятым методическим подходам и включал: сбор анамнеза и антропометрических данных. Суставной статус оценивали по ВАШ в покое и индексу WOMAC. МРТ исследование осуществлялось в ООО «Лечебно-профилакти-

ческое учреждение Международного института биологических систем» на высокопольном компьютерном томографе Siemens Magnetom Avanto Tim 1,5 Тесла в трех режимах T1, T2 и PD и трех проекциях с жироподавлением в положении лежа на спине дважды с интервалом в шесть месяцев. Оценку ОКМ проводили по результатам измерения областей пониженной интенсивности сигнала на T1-взвешенной МРТ с соответствующей областью повышенной интенсивности сигнала на T2-взвешенной МРТ и выражали в см³. ОКМ подразделяли на небольшой (до 1 см³), умеренный (от 1 до 10 см³) и выраженный (более 10 см³). Динамику ОКМ оценивали по изменению абсолютных значений. Оценка состояния суставного хряща проводилась количественно по глубине поражения: 0 – нормальная толщина (толщина хряща 3 и более мм), 1 – толщина от 3 до 2 мм, 2 – от 2 до 1 мм, 3 – 1 мм и менее в зоне наибольшей дегенерации. Степень повреждений передней и задней крестообразных связок была в градации: 0 – целая связка, 1 – поврежденная. Оценка повреждений менисков включала следующие значения: 0 – интактный, 1 – краевой горизонтальный или радиальный разрыв, 2 – разрыв без смещения, 3 – разрыв со смещением фрагмента, 4 – полный разрыв мениска. Состояние синовиальной оболочки оценивали качественно как не визуализируемую (нормальную) – 0 или уплотненную – 1. Синовиальный выпот характеризовали полуколичественно: 0 – физиологическое количество синовиальной жидкости, 1 (легкий) – выпот в ретропателлярном пространстве, 2 (умеренный) – с легким выбуханием надколенниковой сумки, 3 (выраженный) – с наличием растяжения капсулы [14].

Среди лабораторных параметров, отражающих наличие хронического воспаления, оценивали концентрацию hsCRP (референсные значения: 0–1 мг/л) и отношение нейтрофилы/лимфоциты (нормальными считали значения 1,76 (0,83; 3,92)). Учитывали данные о том, что hsCRP более 3 мг/л является значимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний [15], зависимым от гендерных различий [16], а отношение нейтрофилы/лимфоциты отражает наличие системных иммунных нарушений [17, 18].

Статистическую обработку проводили с применением программы Statistica 10 с использованием параметрических и непараметрических кри-

териев Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса и χ^2 . За уровень достоверности различий принимали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 122 обследованных с ОА КС ОКМ выявлен у 103 (84,4 %) и отсутствовал у 19 (15,6 %). Средний возраст больных при наличии ОКМ составил $62,0 \pm 8,9$ года, без ОКМ – $56,4 \pm 8,2$ года ($p < 0,005$). В возрасте до 50 лет ОКМ был выявлен только у 45 % пациентов, тогда как у лиц старше он присутствовал более чем в 80 % случаев ($\chi^2 = 14,56$, $p < 0,001$). Длительность заболевания ОА в группах с ОКМ и без него – $7,6 \pm 6,6$ и $5,5 \pm 4,6$ года соответственно ($p < 0,0001$).

У пациентов без ОКМ средняя величина ВАШ составила 58 (53–63) мм, у больных с ОКМ – 64 (56–70) мм. Различия между группами достоверны по критерию Манна – Уитни ($Z = 2,12$; $p = 0,034$). Выявляемость ОКМ у больных ОА с оценкой боли по ВАШ от 40 до 60 мм составила 69 %, тогда как у лиц с ВАШ более 61 она достигла 84 % ($\chi^2 = 6,26$; $p = 0,01$). Явной зависимости наличия ОКМ с величиной шкалы WOMAC не выявлено.

Среди больных без ОКМ преобладали пациенты с I стадией ОА – 68 % ($\chi^2 = 25,6$; $p = 0,000$), тогда как при ОКМ их число было минимальным – 16 % ($\chi^2 = 44,4$; $p = 0,000$). Среди лиц с ОКМ преобладали пациенты со II стадией – 59 % ($\chi^2 = 6,5$; $p = 0,01$). При этом процент таких больных в группе без ОКМ был меньше и составил 28 % ($\chi^2 = 19,5$; $p = 0,000$).

Концентрация hsCRP в крови при ОКМ у больных ОА без ОКМ составила 1,17 (0,4; 3,2) мг/л и не отличалась от медианных значений в группе с ОКМ – 1,64 (0,6; 2,7) мг/л ($Z = 0,74$; $p = 0,45$). Индекс нейтрофилы/лимфоциты равнялся 1,74 (1,35; 1,89) у пациентов без ОКМ и 1,8 (1,44; 2,10) – у лиц с ОКМ. Достоверные различия между группами отсутствовали ($Z = -0,95$; $p = 0,33$). Оба исследуемых параметра хронического воспаления не обнаружили различий в зависимости от объемов ОКМ.

Данные о встречаемости ОКМ при различных МРТ-симптомах поражения КС при ОА представлены в *таблице*.

У больных с минимальной толщиной хряща большеберцовой кости менее 1 мм объем ОКМ

достоверно больше, чем у обследованных с минимальной толщиной хряща более 1 мм. Большой объем ОКМ отмечен у пациентов с дегенерацией медиального мениска 3b–4 стадии по сравнению с таковым у лиц с меньшей степенью дегенерации. Точно такая же зависимость установлена при наличии или отсутствии дегенерации передней крестообразной связки, а также при уплотнении синовиальной оболочки. Среди больных без ОКМ преобладали пациенты без выпота или с минимальным внутрисуставным выпотом (60 %, $\chi^2 = 8$; $p = 0,04$). При наличии ОКМ акцент внутрисуставного выпота сместился в сторону умеренного и выраженного (2–3 балла – у 70 %, $\chi^2 = 32$; $p = 0,000$). Нарастание объема ОКМ в четырех градациях синовиального выпота было достоверным (критерий Краскела – Уоллиса для нескольких независимых групп составил 17,9; $p = 0,0005$). У пациентов без кисты Бейкера ОКМ присутствовал в 28 %, тогда как при наличии ОКМ – в 50 % ($\chi^2 = 10,2$; $p = 0,01$).

Обращают на себя внимание группы больных со стопроцентной выявляемостью ОКМ. Так, ОКМ обязательно присутствовал у лиц с минимальной толщиной хряща менее 1 мм, при дегенерации медиального мениска 3b–4 стадии, дегенерации передней крестообразной связки, уплотнении синовиальной оболочки, а также при выраженном синовиальном выпоте. Число пациентов в группах со стопроцентной выявляемостью ОКМ составила 87 (84,5 % от общего числа больных с ОКМ). У оставшихся 15,5 % лиц с ОКМ (16 наблюдений) никаких различий по встречаемости анализируемых МРТ-параметров с группой без ОКМ не выявлено. Объем ОКМ в этой группе (0,4 (0,6; 49 см³)) был достоверно меньше ($Z = 3,73$; $p = 0,0002$), чем у пациентов из когорт со стопроцентной выявляемостью ОКМ – 5,66 (0,66; 19,4 см³).

На сегодняшний день ОКМ при ОА КС принято характеризовать как патологический процесс, преимущественно развивающийся на поздних стадиях заболевания при потере барьерной функции костно-хрящевой пластинки. По нашим данным, ОКМ с достаточно высокой частотой (68,9 %) встречается и у лиц с минимальной толщиной хряща более 2 мм.

Также предполагают, что МРТ-сигналы, связанные с ОКМ, возникают при ОА из-за увеличения концентрации инфильтрирующих макрофа-

Таблица. Взаимосвязь отека костного мозга и МРТ-симптомов при остеоартрите коленных суставов

Параметр	Число больных	Число случаев ОКМ		Объем ОКМ, см ³ Ме (25%;75%)
		абс.	%	
Толщина хряща большеберцовой кости:				
а) ≥2 мм	29	20	68,9	0,46 (0; 1,4)
б) 1–2 мм	51	41	82,3	0,81 (0,11; 7,34)
в) <1 мм	42	42	100	18,7 (7,0; 30,3)*, **
Стадия дегенерации медиального мениска:				
а) 0–2	50	34	68	0,41 (0; 1,41)
б) 3а	30	27	90	1,84 (0,53; 9,89)
в) 3б–4	42	42	100	14,0 (2,86; 28,96)*, **
Дегенерация передней крестообразной связки				
а) нет	74	55	70,3	0,8 (0,02; 8,28)
б) есть	48	48	100	9,39 (1,09; 22,7)*
Синовиальный выпот				
а) отсутствует	4	2	50	0,4 (0; 1,56)
б) минимальный	46	35	76	0,72 (0; 6,41)
в) умеренный	55	49	89	2,86 (0,55; 14,96)
г) выраженный	17	17	100	28,97 (6,03; 82,7)*, **
Синовиальная оболочка				
а) норма	89	70	78,6	1,13 (0,06; 9,88)
б) уплотнена	33	33	100	12,43 (0,95; 34,4)*

Примечания: * – достоверность различий с показателем группы а), $p < 0,05$; ** – то же с показателем группы б), $p < 0,05$.

гов в областях трабекулярных микротрещин и коллапса в костном мозге [19, 20]. Однако, по полученным данным, наличие и выраженность синовиального выпота и кист Бейкера существенно не влияют на выявляемость ОКМ, точно так же, как лабораторные параметры хронического воспаления – отношение нейтрофилы/лимфоциты периферической крови и уровень hsCRP.

Термины «отек» и «повреждение» костного мозга (bone marrow edema, bone marrow lesion) [20, 21] недостаточно отражают суть происходящих патологических процессов и подразумевают обратимость ОКМ. Результаты проведенного исследования указывают на тесную зависимость ОКМ у больных ОА с необратимыми процессами фиброзирования в хряще, менисках, передней крестообразной связке и синовиальной оболочке, что предполагает необратимый характер ОКМ при ОА КС. Исключением могут быть случаи острого посттравматического ОКМ у больных ОА, когда уменьшение объема ОКМ по мере

восстановления костной структуры может быть вполне вероятным.

Представляется возможным при описании МРТ-симптома вместо термина «отек костного мозга» при ОА использовать понятие «дегенерация костного мозга», означающее дегенерацию хряща, мениска, крестообразной связки, синовиальной оболочки. При таком подходе к ОКМ возможно изменение методов реабилитации и лечения ОА КС.

ВЫВОДЫ

1. ОКМ при ОА чаще всего сочетается с такими МРТ-симптомами, как дегенерация передней крестообразной связки, разрыв медиального мениска, снижение минимальной толщины хряща до 1 мм и фиброз синовиальной оболочки.
2. Увеличение объема синовиального выпота и маркеры хронического воспаления слабо ассоциируются с частотой выявления ОКМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21.
2. Noorverandi H, Parkes MJ, Callaghan MJ, Felson DT, O'Neill TW, Hodgson R. Assessment of bone marrow oedema-like lesions using MRI in patellofemoral knee osteoarthritis: comparison of different MRI pulse sequences. *Br J Radiol.* 2021;Aug1;94(1124):20201367. <https://doi.org/10.1259/bjr.20201367>.
3. Снигирева А.В., Носков С.М., Максимов М.А. Клиническое значение отека костного мозга на поздних стадиях остеоартрита. Медицинский совет. 2019;(21):224-230. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-21-224-230>.
4. Marcacci M, Andriolo L, Kon E, Shabshin N, Filarido G. Aetiology and pathogenesis of bone marrow lesions and osteonecrosis of the knee. *EFORT Open Rev.* 2017;Mar13;1(5):219-224. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.1.000044>.
5. Molfetta L, Florian A, Saviola G, Frediani B. Bone Marrow Edema: pathogenetic features. *Clin Ter.* 2022;Sep-Oct;173(5):434-439. <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2459>.
6. Perry TA, Parkes MJ, Hodgson RJ, Felson DT, Arden NK, O'Neill TW. Association between Bone marrow lesions & synovitis and symptoms in symptomatic knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;Mar;28(3):316-323. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2019.12.002>.
7. Schweitzer ME, White LM. Does altered biomechanics cause marrow edema? *Radiology.* 1996;Mar;198(3):851-853. <https://doi.org/10.1148/radiology.198.3.8628882>.
8. Ghosh P, Cheras PA. Vascular mechanisms in osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2001;Dec;15(5):693-709. <https://doi.org/10.1053/berh.2001.0188>.
9. Zhang HJ, Ye SY, Wang XJ, Tong PJ. [Research progress of bone marrow edema-like lesions in knee osteoarthritis]. *Zhongguo Gu Shang.* 2021;Dec 25;34(12):1186-1190. <https://doi.org/10.12200/j.issn.1003-0034.2021.12.018>.
10. Simic M, Harmer AR, Agaliotis M, Nairn L, Bridgett L, March L, Votrubec M, Edmonds J, Woodward M, Day R, Franssen M. Clinical risk factors associated with radiographic osteoarthritis progression among people with knee pain: a longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2021;Jun 4;23(1):160. <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02540-9>.
11. Hu Y, Chen X, Wang S, Jing Y, Su J. Subchondral bone microenvironment in osteoarthritis and pain. *Bone Res.* 2021;Mar17;9(1):20. <https://doi.org/10.1038/s41413-021-00147-z>.
12. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):553-561. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-553-561>.
13. Felson DT, Chaisson CE, Hill CL, Totterman SM, Gale ME, Skinner KM, et al. The association of bone marrow lesions with pain in knee osteoarthritis. *Ann Intern Med.* 2001;134(7):541-549. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-7-200104030-00007>.
14. Rhodes LA, Grainger AJ, Keenan AM, Thomas C, Emery P, Conaghan PG. The validation of simple scoring methods for evaluating compartment-specific synovitis detected by MRI in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005;Dec;44(12):1569-73. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei094>.
15. Tong DC, Whitbourn R, MacIsaac A, Wilson A, Burns A, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein Is a Predictor of Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Ischemic Heart Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2018;4:81. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00081>.
16. McCormack JP, Allan GM. Measuring hsCRP-an important part of a comprehensive risk profile or a clinically redundant practice? *PLoS Med.* 2010;7(2):e1000196. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000196>.
17. Taşoğlu Ö, Bölük H, Şahin Onat Ş, Taşoğlu İ, Özgirgin N. Is blood neutrophil-lymphocyte ratio an independent predictor of knee osteoarthritis severity? *Clin Rheumatol.* 2016;35(6):1579-1583. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3170-8>.
18. Shi J, Zhao W, Ying H, Du J, Chen J, et al. The relationship of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to monocyte ratio to radiographic grades of knee osteoarthritis. *Z Rheumatol.* 2018;77(6):533-537. <https://doi.org/10.1007/s00393-017-0348-7>.
19. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and Treatment of Hip and Knee Osteoarthritis: A Review. *JAMA.* 2021;Feb9;325(6):568-578. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171>.
20. Hukkanen M, Konttinen YT, Santavirta S, Paavolainen P, Gu X.-H, Terenghi G, Polak JM. Rapid proliferation of calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves during healing of rat tibial fracture suggests neural involvement in bone growth and remodelling. *Neuroscience.* 1993;54:969-979. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90588-7](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90588-7).
21. Khokhar K, Conaghan PG. Bone in osteoarthritis: imaging and interventions. *Curr Opin Rheumatol.* 2022;Jan1;34(1):73-78. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000849>.
22. Walsh DA, Sofat N, Guermazi A, Hunter DJ. Osteoarthritis Bone Marrow Lesions. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023;Jan;31(1):11-17. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.09.007>.

THE INTERRELATION OF BONE MARROW EDEMA WITH OTHER CLINICAL MANIFESTATIONS IN OSTEO-ARTHRITIS OF KNEE JOINTS

S. M. Noskov, A. V. Snegiriova, L. S. Shepelyaeva, V. A. Gorokhova, R. M. Nagibin, O. M. Parulya

ABSTRACT There are numerous studies on the problem of osteoarthritis (OA) but the pathogenetic significance of bone marrow edema (BME) in this disease remains unclear.

Objective — to compare the occurrence of BME with other clinical manifestations and MRI-signs of OA; to analyze the differences between patient groups in dependence on BME presence.

Material and methods. The study was performed at the Department of Hospital Therapy of Yaroslavl State Medical University. 122 patients with OA of knee joints (KJ) of I–III X-ray stages were examined. An MRI-scan of KJ was performed, joint status was examined by visual analogous pain scale and WOMAC index; among laboratory parameters the concentration of hs-C-reactive protein and neutrophil/lymphocyte ratio were estimated.

Results and discussion. In 85% cases of BME a clear dependence of BME detection on MRI-parameters which reflected the degeneration and fibrosis in the cartilage, medial meniscus, anterior cruciate ligament, and synovial membrane was revealed.

Key words: osteoarthritis, bone marrow edema, knee joint.