

Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы)

В.Б. Новаков, О.Н. Новакова, М.И. Чурносков

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации,
г. Белгород, Россия

Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review)

V.B. Novakov, O.N. Novakova, M.I. Churnosov

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

Введение. Остеоартроз – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, при которых в процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная оболочка и периапартулярные мышцы. Среди остеоартроза крупных суставов одну из самых актуальных проблем по своей медицинской, социальной и экономической значимости представляет гонартроз или остеоартроз коленного сустава. **Материалы и методы.** В представленном литературном обзоре проведён анализ зарубежных и отечественных научных публикаций, посвящённых молекулярным механизмам этиологии и патогенеза остеоартроза коленного сустава, основным факторам риска данного заболевания. Поиск научных публикаций за последние десять лет был выполнен в электронных базах данных PubMed, PubMedCentral, GoogleScholar, eLIBRARY на русском и английском языках по ключевым словам «остеоартроз коленного сустава», «патогенез», «этиология», «факторы риска», «knee osteoarthritis», «etiology», «pathogenesis», «risk factors». **Результаты.** Проведённый анализ литературных источников показал, что значимую роль в развитии заболевания имеют механизмы, в основе которых лежат нарушение метаболизма хряща, воспаление, изменение субхондральной кости, патологические процессы, происходящие в синовиальной оболочке. Остеоартроз коленного сустава является полиэтиологическим заболеванием с широким спектром как локальных (предшествующее повреждение сустава, слабость мышц, нарушение оси сустава, оперативные вмешательства на суставе, повышенная физическая активность, в том числе и спортивная физическая нагрузка, профессиональная деятельность), так и системных факторов риска (старший возраст, женский пол, высокий рост, избыточный вес и ожирение, гормональный статус, наследственная предрасположенность, минеральная плотность кости, дефицит витамина Д, этническая принадлежность), роль которых в различных этно-территориальных группах значительно варьирует. **Заключение.** Проведённый литературный обзор позволил раскрыть молекулярные механизмы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава, основные факторы риска данной патологии. **Ключевые слова:** остеоартроз коленного сустава, этиология, патогенез, факторы риска

Introduction Osteoarthritis (OA) is a heterogenic group of disorders of different etiology with similar biological, morphological and clinical manifestations and outcomes. OA is now considered a disease of the whole joint, including alterations in the articular cartilage, subchondral bone, synovial membrane, ligaments, capsule and periarticular muscles. OA of the knee as the most commonly affected joint accounts for the great medical, medical, social and economic impact. **Material and methods** A literature review assessing Russian and foreign studies on molecular mechanisms of etiology and pathogenesis of knee OA identified a set of factors for which there was consistent evidence for their association with onset of knee OA. A search of studies published in Russian and in English for the last ten years was conducted using bibliographic databases, including PubMed, PubMedCentral, GoogleScholar, eLIBRARY. Search terms included 'knee osteoarthritis', 'etiology', 'pathogenesis', 'risk factors'. **Results** Review of the literature showed that patients with knee OA are characterized by changes in cartilage, subchondral bone, synovium, suggesting common mechanisms of joint degeneration during OA development. Osteoarthritis (OA) is multifactorial in origin and closely associated with a wide spectrum of local (previous injury, muscle weakness, knee malalignment, knee surgeries, abnormal mechanical loading, excessive high impact sports, occupational physical activities) and systemic risk factors (advanced age, female sex, height, greater body mass index and obesity, hormone status, family history, mineral bone density, vitamin D deficiency, ethnicity). The prevalence of the knee OA and patterns of joint involvement vary among different racial and ethnic groups. **Conclusion** The literature review allowed us to identify the molecular mechanisms of etiopathogenesis of knee OA and the major risk factors for the pathology.

Keywords: knee osteoarthritis, etiology, pathogenesis, risk factors

ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, остеоартроз (ОА) – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, имеющих сходные биологические, морфологические и клинические проявления, при которых в патологический процесс вовлечены все структуры сустава, такие как хрящ, связки, субхондральная кость, синовиальная оболочка, периапартулярные мышцы, суставная капсула [1].

Среди остеоартроза крупных суставов одну из самых актуальных проблем по своей медицинской, социальной и экономической значимости представляет собой, несомненно, гонартроз или остеоартроз коленного сустава [2]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 9,6 % мужчин и 18,0 % женщин

старше 60 лет во всем мире имеют симптоматический ОА [3]. Следует отметить, что рентгенологические признаки ОА встречаются у большинства лиц старше 65 лет. Считается, что коленные суставы чаще других поражаются остеоартрозом [4]. Среди взрослого населения России у ревматологических больных основную часть составляют пациенты с остеоартрозом (более 4 млн. на 2012–2013 гг.), причем свыше половины из них (около 2,5 млн. человек) приходится на лиц старше трудоспособного возраста [5]. Почти у 80 % больных ОА имеются некоторые ограничения в движениях, а 25 % пациентов отмечают невозможность выполнения повседневных движений [3]. Остеоартроз коленного сустава приводит к существенному снижению работо-

Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 1. С. 112-120. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120

Novakov V.B., Novakova O.N., Churnosov M.I. Risk factors and molecular entities of the etiopathogenesis of the knee osteoarthritis (literature review). *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 1, pp. 112-120. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120

способности и инвалидизации людей трудоспособного возраста [2]. Следует также отметить, что пациенты с прогрессирующим ОА коленного сустава находятся в группе риска тотального эндопротезирования, являющегося, несомненно, эффективным методом лечения, но достаточно дорогостоящим [6, 7], наблюдается ежегодный прирост больных младше 55 лет, получающих эндопротезирование коленного сустава, согласно регистру эндопротезирования РНИИТО им. Р.Р. Вредена [8].

С учётом высокой распространённости, значимости в здравоохранении, медицине, экономике особый

интерес представляет изучение механизмов возникновения и прогрессирования, факторов риска ОА коленного сустава, которые, к сожалению, в настоящее время до конца ещё непонятны, с целью дальнейшего прогнозирования течения заболевания, а также проведения профилактических и лечебных мероприятий.

Целью настоящего обзора является анализ отечественных и зарубежных научных публикаций, посвящённых вопросам этиологии и патогенеза артроза коленного сустава, а также основным факторам риска данного заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Был проведён поиск научных публикаций за последние десять лет в электронных базах данных eLIBRARY, PubMed, PubMedCentral, GoogleScholar на английском и русском языках по ключевым словам «остеоартроз коленного сустава», «патогенез», «этиология», «фак-

торы риска», «knee osteoarthritis», «etiology», «pathogenesis», «risk factors».

В случае необходимости были добавлены более ранние работы, раскрывающие важные аспекты этиологии и патогенеза остеоартроза коленного сустава, факторов риска данного заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярные механизмы этиологии и патогенеза ОА коленного сустава на протяжении многих десятилетий остаются предметом изучения для зарубежных и отечественных исследователей [9–22].

Следует отметить, что за последние годы представления об этиопатогенезе ОА коленного сустава претерпели значительные изменения. Знания о патогенезе этого заболевания прошли путь от представления как о возрастном «износе» сустава до признания вовлечения в патологический процесс всех его структур, существования иммунологических и генетических аспектов заболевания, нейрогенных механизмов формирования болевого синдрома [9–11]. В настоящее время ключевую роль в развитии остеоартроза отводят нарушениям в метаболизме хрящевой ткани, воспалительным процессам, изменениям в субхондральной кости [11–14].

Т.Р. Andriacchi и соавт. (2015) в своём обзоре на основе системного анализа отмечают роль биологических, механических и структурных компонентов в патогенезе ОА [15]. Авторы отмечают, что нарушение в одном из них (например, механическом) приводит к

изменениям в других (например, биологическом и/или структурном), что влечёт за собой разрушение хряща и возникновение ОА [15]. В работе S. Glyn-Jones и соавт. (2015) также указывается, что ОА является многофакторным заболеванием, в патогенезе которого играют важную роль многочисленные генетические, биологические и биомеханические компоненты [13].

По данным А.И. Дядык и соавт. (2012), патогенез остеоартроза может быть представлен следующим образом [16] (рис. 1). Авторами подчёркивается важное значение в развитии заболевания дегградации хряща и воспаления синовиальной оболочки. Дегградация хряща приводит к синтезу хондроцитами провоспалительных цитокинов, «неполноценных» коллагенов и протеогликанов, склерозированию, появлению микропереломов и кист в субхондральной кости, формированию остеофитов, размягчению, образованию трещин, а также потере гидрофильности самой хрящевой ткани. Воспалённая синовиальная оболочка способствует усугублению нарушений функций сустава, усилению боли и прогрессированию дальнейшей дегградации хряща.



Рис. 1. Схема патогенеза остеоартроза [16]. ФНО-α – фактор некроза опухоли α, ИЛ-1 – интерлейкин 1, ММП – металлопротеиназы

Следует отметить, что воспалительный процесс затрагивает практически все структуры сустава, в результате чего формируется синовит, хондрит, остеоит [11, 17–18]. Результатом длительного хронического воспалительного процесса в синовиальной оболочке являются изменения в метаболизме хондроцитов и нарушение баланса между анаболическими и катаболическими процессами с преобладанием последних [19].

Важную роль цитокинов в патогенезе ОА коленного сустава подтверждают многие исследования [16, 20–22]. Стоит отметить, что синтез цитокинов в зависимости от длительности течения и тяжести ОА может существенно меняться, что ещё раз подтверждает наличие иммунного характера воспаления при данном заболевании.

Среди цитокинов наибольшее значение имеют интерлейкин 1 β , фактор некроза опухоли α , интерлейкины 6, 15, 17 и 18, повышенные количества которых обнаружены в синовиальной оболочке и жидкости, в хрящевой ткани у больных ОА [21]. Данные цитокины приводят к повышению синтеза металлопротеиназ (ММР) в хондроцитах, снижают синтез протеогликанов, тканевого ингибитора ММР, при этом вырабатываются кислородные радикалы, оксид азот, наличие последних способствует прогрессированию катаболических процессов в хряще [22–23]. Деструктивные изменения в суставах при ОА связывают также с повышенной экспрессией изоформы синтетазы оксида азота. Данный фермент способен регулировать образование оксида азота под действием интерлейкина 1. Повышенный уровень оксида азота приводит к формированию резистентности хондроцитов к действию факторов роста, при этом подавляется синтез в хрящевом матриксе, а также индуцируется апоптоз самих хондроцитов [12].

Согласно L.T. Nguyen и соавт. (2017), молекулярные основы патогенеза остеоартроза могут быть представлены в виде следующих последовательных и взаимосвязанных между собой этапов (рис. 2) [24]. Итак, первый этап характеризуется протеолитическим разрушением хряще-

вого матрикса, которое возникает в результате нарушения метаболизма хондроцитов, приводящего к усилению секреции ферментов деградации, таких как коллагеназы и агреканазы. Вторая стадия включает фибрилляцию и эрозию поверхности хряща с последующим выделением продуктов распада в синовиальную жидкость. На третьем этапе наблюдается воспаление синовиальной оболочки в результате проникновения продуктов распада в синовиальные клетки, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов и протеаз, которые способствуют разрушению хрящевого матрикса [24].

По мнению G. Musumeci и соавт. (2015), основными молекулами, вовлечёнными в активацию хондроцитов при остеоартрозе, являются IL-1 β , TNF- α , RAGE, IGF-1, TGF β 1, iNOS, MMP13, лептин, ламинин, фибронектин, интегрин и коллаген, которые также участвуют в разрушении хряща в суставах или могут выступать в качестве субстратов для разрушения внеклеточного матрикса [25].

Существует и ряд других медиаторов воспаления, которые также вносят свой вклад в патогенез ОА. Хорошо известна биологическая активность простагландинов, лейкотриенов, протеаза-активированных рецепторов (PARs), которые играют определённую роль в повреждении тканей и их репарации, ангиогенезе, ноцицепции и нейрогенном воспалении [26].

В патогенезе ОА коленного сустава значимую роль имеет иммунный фактор. Уже на ранних этапах заболевания в крови больных ОА обнаруживают циркулирующие аутоантитела к протеингликанам [27]. Образующийся при этом комплекс антиген-антитело приводит к разрушению макрофагов в синовиальной мембране, которая способствует выделению медиаторов воспаления, последние, в свою очередь, обладают повреждающим действием на хондроциты и вызывают синовит [26]. При этом синовиальной оболочкой выделяются биологические медиаторы воспаления, способствующие деструктивным процессам в хряще, т.е. возникает замкнутый круг [17, 28].

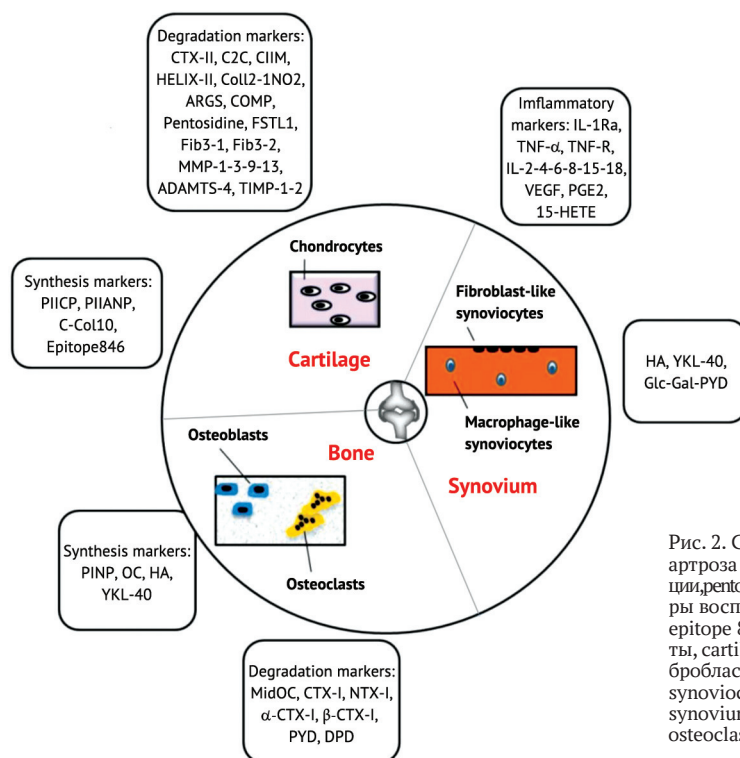


Рис. 2. Схема молекулярных основ патогенеза остеоартроза [24]: degradation markers – маркеры деградации, pentosidine – пентозидин, inflammatory markers – маркеры воспаления, synthesis markers – маркеры синтеза, epitope 846 – эпитоп 846, chondrocytes – хондроциты, cartilage – хрящ, fibroblast-like synoviocytes – фибробластоподобные синовиоциты, macrophage-like synoviocytes – макрофагоподобные синовиоциты, synovium – синовиальная оболочка, bone – кость, osteoclasts – остеокласты, osteoblasts – остеобласты

Следует отметить, что за последние годы претерпели существенные изменения взгляды на причинно-следственные аспекты в патогенезе ОА. Изначально считалось, что первично происходит поражение суставного хряща, а сужение суставной щели с сопутствующими изменениями в субхондральной кости рассматривалось как вторичный процесс [24]. На сегодняшний день изменениям в субхондральной кости отводится одна из ведущих ролей в возникновении заболевания [18, 20].

Нормальная костная структура обеспечивается благодаря наличию равновесия между формированием и резорбцией кости. В регуляции данных процессов участвуют многие гормоны, факторы роста и цитокины. Согласно современным литературным источникам [29, 30], ключевую роль в регуляции метаболизма костных клеток отводят молекулярной триаде: остеопротегерин; рецептор, активирующий фактор транскрипции NFκB; лиганд этого рецептора (OPG/RANK/RANKL). Одним из факторов, который регулирует функционирование данной триады, является уровень половых гормонов [20]. Известно, что недостаточное количество женских половых гормонов ведет к повышению экспрессии RANKL стромальными клетками. RANKL, связываясь с RANK, который экспрессируется на предшественниках остеокластов, стимулирует их дифференцировку и функциональную активность зрелых клеток [19]. При этом наблюдается снижение экспрессии антагониста RANK – OPG стромальными клетками и остеобластами [29]. Данные процессы, несомненно, ведут к изменениям в субхондральной кости, замедлению костеобразования, т.е. к уменьшению пролиферации остеобластов и их функциональной активности.

О роли костного метаболизма в патогенезе гонартроза отмечается в работе О.В. Синяченко и соавт. (2016), в которой установлено, что у больных ОА коленного сустава наблюдаются значительные изменения в крови маркеров костного метаболизма, которые проявляются дисбалансом остеоассоциированных макроэлементов (кальция, магния, фосфора) с развитием гипокальциемии, (наблюдается в 98 %), высокой активностью щелочной фосфатазы (в 47 % случаев), признаками гиперпаратиреозидизма и гиперостеокальциемией [31].

К основным этиологическим факторам развития остеоартроза коленного сустава относят микро- и макротравмы сустава, возникающие в результате ин-

тенсивных физических нагрузок различного происхождения (в том числе, спорт, избыточная масса тела и т.д.) [17, 22]. В таком случае неравномерно распределённая нагрузка по поверхности суставного хряща и максимальное давление сосредоточиваются на небольшой площади, в месте наибольшего сближения суставных поверхностей, приводя к дистрофии и дегенерации хряща [12, 32]. Эти негативные процессы связывают с нарушением метаболизма хряща, который сопровождается уменьшением содержания протеогликанов и разрывом коллагеновых волокон.

Имеются сведения о важной роли эрозии хряща в медиальных отделах коленного сустава в патогенезе ОА [33, 34]. В работе S.R. Luu и соавт. (2015) были выявлены более высокие концентрации общего белка, TNF-α, IL-1β и MMP-3 в медиальном отделе коленного сустава у пациентов с данной патологией [33]. A. Heijink и соавт. (2012) в своём обзоре особо отмечают роль биомеханических аспектов в патогенезе ОА коленного сустава, таких как повреждение менисков, дефекты хряща и нестабильность суставов [35].

Остеоартроз коленного сустава является многофакторным заболеванием [36]. Выделяют целый ряд факторов риска развития ОА коленного сустава [22, 37, 38]. Современное понимание происхождения ОА состоит в том, что это заболевание возникает вследствие взаимодействия множества локальных и системных факторов риска [25, 38, 39]. К системным факторам риска ОА коленного сустава относятся старший возраст, женский пол, высокий рост, избыточный вес и ожирение, гормональный статус, наследственная предрасположенность, минеральная плотность кости, дефицит витамина Д, этническая принадлежность [23, 25, 39, 40]. Локальными факторами риска ОА являются предшествующее повреждение сустава, слабость мышц, нарушение оси сустава, оперативные вмешательства на суставе, повышенная физическая активность, в том числе и спортивная физическая нагрузка, профессиональная деятельность [25, 40–41].

Такие факторы риска как возраст, пол, этническая принадлежность, генетические факторы относят к немодифицируемым факторам риска данного заболевания (рис. 3) [25], а избыточный вес, сидение на корточках, езда на велосипеде входят в группу модифицируемых факторов риска ОА коленного сустава [42]. G. Musumeci et al. (2015) особо подчёркивают роль локальных факторов риска в возникновении остеоартроза (рис. 3).

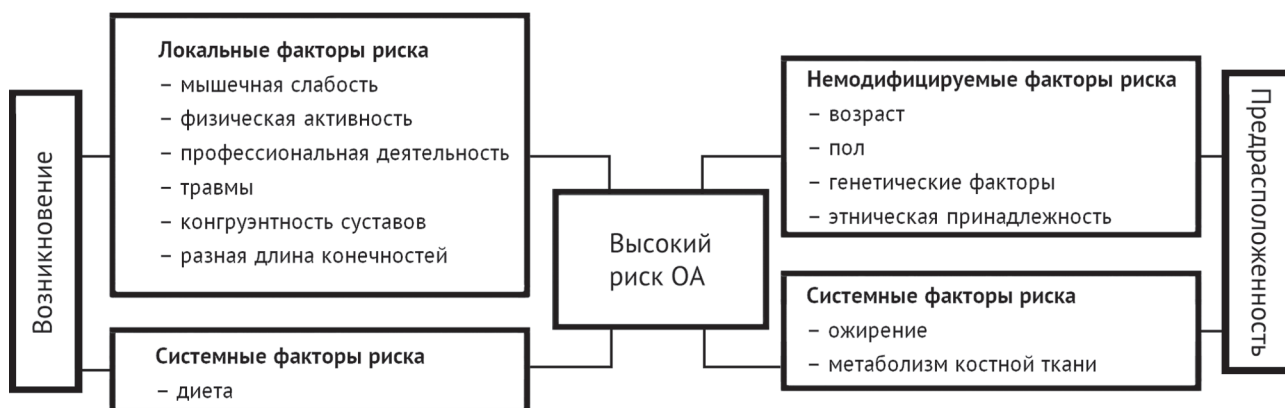


Рис. 3. Схема факторов риска развития остеоартроза [25]

Наиболее распространенным фактором риска ОА в отношении опорных суставов, в том числе и коленных, является возраст [10, 22, 43]. Известно, что встречаемость ОА коленного сустава значительно увеличивается в старших возрастных группах [2, 19, 44]. Это может быть связано с тем, что в результате старения у хондроцитов наблюдается резкое снижение способности восстанавливать матрикс суставного хряща, что неизбежно приводит к дефициту межклеточного вещества, или же матрикс хряща в пожилом возрасте отличается большей чувствительностью к микрповреждениям, и восстановительные механизмы клеток не в состоянии компенсировать эту увеличивающуюся чувствительность.

Важным фактором риска развития ОА коленного сустава является женский пол. Отмечается более высокая встречаемость ОА коленного сустава у женщин, чем у мужчин [19, 38]. Причём риск возникновения ОА коленного сустава у женщин в менопаузе становится выше [25], что связывают с дефицитом эстрадиола. Известно, что половые гормоны способны модифицировать метаболизм хрящевой ткани [19, 20]. Сниженный уровень эстрогенов у женщин в менопаузу обуславливает повышение уровня костного метаболизма в субхондральной кости, уменьшение мышечной силы и массы, разрушение хондроцитов. Также следует отметить, что заместительная гормональная терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе ассоциирована с меньшим риском развития ОА коленного и тазобедренного суставов [45].

При исследовании распространённости ОА коленного сустава среди корейского населения S. Lee и соавт. (2017) установили, что частота рентгенологического ОА коленного сустава у женщин в 2,1 раза выше, чем у мужчин (43,8 % и 21,1 % соответственно) [46]. В работе S. Muraki и соавт. (2012) также выявлено, что встречаемость рентгенологического ОА коленного сустава 3 стадии и более по классификации Kellgren/Lawrence (K/L) у японских женщин составила 13,9 %, что в 1,7 раза выше, чем у мужчин (8,4 %, OR 1,34 95 % CI 1,15–1,58) [47]. Также данной группой учёных выявлено, что боль в колене является не только важным фактором риска возникновения, но и прогрессирующая ОА коленного сустава [47].

Известно, что высокая минеральная плотность кости (МПК) является повышенным фактором риска ОА, в то время как низкая минеральная плотность костного материала – протективным фактором [22, 48–49]. В современных литературных источниках отсутствуют данные, описывающие молекулярные механизмы влияния МПК на риск развития ОА [48]. В работе K.N. Linde и соавт. (2017) показано, что уровень P1NP (N-терминальный пропептид проколлагена I типа), являющегося маркером костного обмена, был достоверно выше у больных ОА коленного сустава с 4 стадией по классификации Kellgren/Lawrence, чем у пациентов с 3 стадией (45,9 мг/л и 41,9 мг/л соответственно, $p = 0,03$) [50].

Остеоартроз – это коморбидное заболевание, наиболее часто сочетающееся с сердечнососудистой патологией, ожирением, сахарным диабетом, остеопорозом и др. [51, 52]. В исследовании H.S. Kim и соавт. (2016) установлено, что распространённость ОА коленного сустава у пациентов с сахарным диабетом в 2,4 раза выше по сравнению с группой больных без диабета с учётом поправки на возраст и пол (OR 1,19 95 %

CI 1,00–1,41; $p = 0,04$) [53]. F. Eymard и соавт. (2015) при исследовании влияния метаболических факторов (ожирение, диабет, гипертония и дислипидемия) на скорость прогрессирования ОА коленного сустава, установили, что ширина суставной щели у больных ОА коленного сустава без сахарного диабета 2 типа была достоверно меньше, чем у пациентов с сахарным диабетом ($p = 0,018$) [52]. Таким образом, можно отметить, что наличие сахарного диабета 2 типа у больных ОА коленного сустава является фактором риска развития данного заболевания [25, 54]. Также в работе J. Niu и соавт. (2017) были выявлены взаимосвязи метаболического синдрома с радиографическим и симптоматическим ОА коленного сустава, но после введения поправки на индекс массы тела данные ассоциации не достигали статистически значимого уровня [55].

Ведущим фактором риска возникновения и прогрессирования ОА коленного сустава считается избыточная масса тела и ожирение [10, 40, 56–58]. В работе L. Jiang и соавт. (2012) показали, что у больных ОА коленного сустава существует прямая зависимость между ожирением и риском ОА, причем эта зависимость значительно сильнее у женщин, чем у мужчин [59]. Данной группой авторов установлено, что увеличение индекса массы тела на 5 кг/м² повышает риск развития остеоартроза коленного сустава на 35 % (OR 1,35 95 % CI 1,21–1,51) [59]. Не вызывает сомнения факт того, что борьбу с лишним весом признают эффективной мерой профилактики и лечения гонартроза [60]. Некоторые исследования и метаанализы, которые посвящены изучению связи снижения массы тела и клинических исходов ОА, демонстрируют важную роль диетотерапии как основного фактора профилактики ОА коленного сустава [61–62].

S.P. Messier и соавт. (2013) в своей работе выявили, что диетотерапия в течение 18 месяцев способствовала снижению массы тела у больных ОА коленного сустава на 9,5 %, а также установили, что пациенты, находящиеся на диетическом питании и выполняющие физические упражнения, имеют достоверно более низкий уровень боли, чем пациенты, использующие только физические нагрузки [61]. Следует отметить, что избыточная масса тела и ожирение являются не только факторами риска возникновения ОА коленного сустава, но и прогрессирующего заболевания [40, 62–64].

Благодаря артроскопии были получены доказательства негативной роли воспаления синовиальной оболочки в процессе прогрессирования дегенерации хряща при гонартрозе [65]. D.T. Felson и соавт. (2016) при исследовании 239 больных ОА коленного сустава и 731 индивидуума контрольной группы установили, что синовит является независимым фактором риска возникновения остеоартроза коленного сустава (OR 1,1 95 % CI 1,0–1,2, $p = 0,02$) [66].

В литературе приводятся сведения об участии в патогенезе ОА нарушений обмена витаминов и микроэлементов. Так, дефицит поступления витамина D в организм человека является вероятным фактором риска ОА коленного сустава [9, 67–69]. Известно, что более высокий уровень сывороточного 25(OH)D связан с меньшей потерей хряща в коленном суставе [70], а снижение поступления витамина D в организм и низкий уровень сывороточного витамина D взаимосвязаны с более высоким риском прогрессирования гонартроза [71]. Имеются

данные, которые свидетельствуют о наличии расовых различий в уровнях боли у больных ОА в зависимости от уровня витамина D в организме. В исследовании T.L. Glover. и соавт. (2012) установлено, что дефицит витамина D является фактором риска интенсивной боли в коленном суставе у афроамериканцев при ОА [72].

Имеются сведения о значимой роли в патогенезе ОА коленного сустава витамина К, который является важным регулятором костной минерализации [19, 73]. Так, в исследовании D. Misra и соавт. (2013) показано, что низкая концентрация витамина К в плазме является фактором с риска развития рентгенологического ОА коленного сустава (OR 1,56; 95 % CI 1,08–2,25) [73].

Результаты исследований распространённости ОА коленного сустава в разных этнических группах весьма противоречивы. Согласно некоторым исследованиям, афроамериканцы с ОА коленного сустава имели более высокую распространённость рентгенологического ОА коленного сустава (3 и 4 стадии по классификации Kellgren-Lawrence) по сравнению с европейцами [74]. Однако в работе B.R. Deshpande и соавт. (2016) при изучении распространённости ОА коленного сустава с 2007 по 2008 г. в США было установлено, что из 13,7 млн. пациентов с данной патологией 10,4 млн. человек были беложокие, а 3,4 млн. афроамериканцы, латиноамериканцы и другие расовые/этнические меньшинства [4]. Y. Cruz-Almeida и соавт. (2014) при исследовании 267 больных ОА коленного сустава выявили, что афроамериканцы демонстрировали повышенную болевую чувствительность по сравнению с белым населением [75].

Наследственную предрасположенность выявляют чаще при генерализованном ОА. Некоторые формы семейного ОА, которые связаны с хондродисплазиями, наследуются по аутосомно-доминантному типу. При исследовании влияние генетических факторов при возникновении ОА различных локализаций на выборке из 992 монозиготных и дизиготных женщин-близнецов из реестра TwinsUK установлено, что вклад наследственных факторов в развитие ОА коленного сустава равен 37 % [76]. В работе S.G. Skousgaard и соавт., посвящённой оценке роли наследственности при развитии первичного ОА коленного сустава, приводящего к полной артропластике сустава, установлено, что наследственный компонент составил 18 %, общие экзогенные факторы и отдельные компоненты среды – 82 % [77].

Известно, что слабость мышц вносит существенный вклад в развитие и прогрессирование ОА [18, 78–79]. В работе S. Muraki было показано, что слабость четырехглавой мышцы бедра ассоциирована с болью при ОА коленного сустава [80]. В систематическом обзоре и метаанализе B.E. Oiestad и соавт. (2015) получены данные о том, что слабость мышц коленного сустава связана с повышенным риском развития ОА коленного сустава как у мужчин, так и у женщин [81].

К локальным факторам риска развития ОА коленного сустава относят также повышенную физическую активность. Следует отметить, что, с одной стороны, физическая активность способствует появлению болевого син-

дрома в суставе, в то время как регулярные дозированные физические нагрузки способствуют уменьшению боли, улучшают мышечную силу и функциональную способность сустава, с другой стороны. В работе Y. Wang и соавт. было установлено, что повышенный уровень общей физической активности является фактором риска эндопротезирования коленного сустава [82]. С. Гауи соавт. (2018) при изучении уровня физической активности у 548 больных ОА коленного сустава выявили, что 42,6 % пациентов имели высокие показатели физической активности, 38,6 % – умеренные и 18,8 % – низкие [83]. Так авторами установлено, что минимальная физическая активность в данной группе пациентов взаимосвязана с индексом массы тела ($p = 0,03$) и женским полом ($p = 0,0008$) [83]. Напротив, в исследовании J. Gholami не установлено значимых ассоциаций повседневной физической активности (приседание, стояние на коленях, ходьба и перемещение грузов) с остеоартрозом коленного сустава [84].

Установлена связь профессиональных факторов и спортивной нагрузки с остеоартрозом коленного сустава. Известно, что профессиональная деятельность, связанная с выполнением повторяющихся движений, которые перегружают суставы и утомляют мышцы, повышает риск развития ОА в этих суставах [25]. В этом случае риск развития ОА удваивается по сравнению с людьми, деятельность которых не требует физической активности и повторения одних и тех же движений [85]. У лиц, профессиональная деятельность которых связана с тяжёлым физическим трудом, наблюдается более высокая частота развития ОА коленного сустава. В других источниках имеются сведения о том, что работа, выполняемая на коленях, когда сустав находится длительное время в согнутом состоянии, увеличивает риск развития ОА коленного сустава [19, 86].

Известно, что при занятии определёнными видами спорта (например, футболом, бейсболом, бегом и т.д.) увеличивается риск развития ОА коленного сустава [87]. Причинами этого могут быть усиленная физическая нагрузка на сустав, а также неправильные движения во время выполнения спортивных упражнений, приводящие к повреждениям суставного хряща, субхондральной кости, коллатеральных связок и менисков [25]. Также это часто приводит к развитию вторичного или посттравматического ОА. Напротив, систематический обзор и метаанализ K.A. Timmins и соавт. (2017) не выявили значимых ассоциаций ОА коленного сустава с таким видом спорта как бег [88]. S. Mat и соавт. (2015) сообщают, что силовые тренировки, упражнения и аэробика снижают риск развития ОА коленного сустава у пожилых людей [89].

Важную роль травматических повреждений в этиопатогенезе остеоартроза коленного сустава подтверждают многие исследователи, но однозначно признать ОА посттравматическим заболеванием нельзя [25]. В работе S. Muraki и соавт. (2012) приводятся сведения о том, что предшествующее повреждение коленного сустава является фактором риска боли в колене, но не взаимосвязано с рентгенографическим ОА коленного сустава [90].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённый анализ литературных данных свидетельствует о том, что, во-первых, молекулярные механизмы этиологии и патогенеза ОА коленно-

го сустава многообразны. Значимую роль в развитии ОА коленного сустава имеют механизмы, связанные с нарушением метаболизма хряща, воспалением, изменением

субхондральной кости, патологическими процессами, происходящими в синовиальной оболочке. Во-вторых, остеоартроз коленного сустава является гетерогенным заболеванием с целым спектром факторов риска, как локальных (предшествующее повреждение коленного сустава, слабость мышц, нарушение оси сустава, оперативные вмешательства на суставе, повышенная физическая

активность), так и системных (старший возраст, женский пол, высокий рост, избыточный вес и ожирение, наследственная предрасположенность, минеральная плотность кости, дефицит витамина Д, этническая принадлежность). Следует отметить, что данные факторы риска необходимо учитывать при проведении генетико-эпидемиологических исследований остеоартроза коленного сустава.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 714 с.
2. Матвеев Р.П., Брагина С.В. Остеоартроз коленного сустава: проблемы и социальная значимость // Экология человека. 2012. № 9. С. 53-62.
3. World Health Organization, Department of Chronic Diseases and Health Promotion. Chronic rheumatic conditions. Geneva: World Health Organization. URL: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> (дата обращения: 10.01.2010).
4. Number of Persons with Symptomatic Knee Osteoarthritis in the US: Impact of Race and Ethnicity, Age, Sex, and Obesity / B.R. Deshpande, J.N. Katz, D.H. Solomon, E.H. Yelin, D.J. Hunter, S.P. Messier, L.G. Suter, E. Losina // Arthritis Care Res. (Hoboken). 2016. Vol. 68, No 12. P.1743-1750. DOI: 10.1002/acr.22897
5. Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. // Научно-практическая ревматология. 2015. Т. 53, № 2. С. 120-124.
6. The cost-effectiveness of total joint arthroplasty: a systematic review of published literature / M.E. Daigle, A.M. Weinstein, J.N. Katz, E. Losina // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2012. Vol. 26, No 5. P. 649-658. DOI: 10.1016/j.berh.2012.07.013
7. Estimating the burden of total knee replacement in the United States / A.M. Weinstein, B.N. Rome, W.M. Reichmann, J.E. Collins, S.A. Burbine, T.S. Thornhill, J. Wright, J.N. Katz, E. Losina // J. Bone Joint Surg. Am. 2015. Vol. 95, No 5. P.385-392. DOI: 10.2106/JBJS.L.00206
8. Данные регистра эндопротезирования коленного сустава РНИИТО им. Р.Р. Вредена за 2011–2013 годы / Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба, А.С. Филь, Ю.В. Муравьева // Травматология и ортопедия России. 2015. № 1 (75). С. 136-151.
9. Баженов А.Н. Витамин D и остеоартроз // Трансляционная медицина. 2016. Т. 3, № 1. С. 39-42.
10. Knee Osteoarthritis: A Primer / M.J. Lespasio, N.S. Piuze, M.E. Husni, G.F. Muschler, A. Guarino, M.A. Mont // Perm. J. 2017. Vol. 21. P. 16-183. DOI:10.7812/TPP/16-183
11. Geyer M., Schönfeld C. Novel Insights into the Pathogenesis of Osteoarthritis // Curr. Rheumatol. Rev. 2018. Vol.14, No 2. P. 98-107. DOI:10.2174/1573397113666170807122312
12. Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2014. Т. 22, № 4. С. 278-281.
13. Osteoarthritis / S. Glyn-Jones, A.J. Palmer, R. Agricola, A.J. Price, T.L. Vincent, H. Weinans, A.J. Carr // Lancet. 2015. Vol. 386, No 9991. P. 376-387. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60802-3
14. Genetic and Epigenetic Interactions in the Etiopathogenesis of Osteoarthritis. Selected Molecular Factors in OA Etiopathogenesis / A. Snochowska, P. Szmigielska, E. Brzezińska-Lasota, W. Tomaszewski // Ortop. Traumatol. Rehabil. 2017. Vol. 19, No 3. P. 227-237. DOI:10.5604/15093492.1240791
15. A systems view of risk factors for knee osteoarthritis reveals insights into the pathogenesis of the disease // T.P. Andriacchi, J. Favre, J.C. Erhart-Hledik, C.R. Chu // Ann. Biomed. Eng. 2015. Vol. 43, No 2. P. 376-387. DOI:10.1007/s10439-014-1117-2
16. Остеоартроз: вопросы патогенеза, диагностики, лечебной тактики / А.И. Дядык, И.С. Маловичко, И.И. Здиховская, Н.И. Шпилева // Новости медицины и фармации. 2012. № 1-2 (399-400). С. 23-29.
17. Лисицина Е.М., Лисицин М.П., Заремук А.М. Современный подход к патогенезу, диагностике и лечению остеоартроза коленного сустава // Эндоскопическая хирургия. 2016. Т. 22, № 6. С. 57-67. DOI:10.17116/endoskop201622657-67
18. Jones G. What's new in osteoarthritis pathogenesis? // Intern. Med. J. 2016. Vol. 46, No 2. P. 229-236. DOI: 10.1111/imj.12763
19. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2016. Т. 8, № 2. С. 116-124.
20. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата // Научно-практическая ревматология. 2013. Т. 51, № 6. С. 696-702.
21. Самойлов В.В., Мироманов А.М., Самойлова С.И. Значение цитокинов в патогенезе остеоартроза // Забайкальский медицинский вестник. 2014. № 2. С. 119-125.
22. Ratneswaran A., Rockel J.S., Kapoor M. Understanding osteoarthritis pathogenesis: a multiomics system-based approach // Curr. Opin. Rheumatol. 2020. Vol. 32, No 1. P.80-91. DOI:10.1097/BOR.0000000000000680
23. Вакулenco О.Ю., Жилиев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению // Русский медицинский журнал. 2016. Т. 24, № 22. С. 1494-1498.
24. Review of Prospects of Biological Fluid Biomarkers in Osteoarthritis / L.T. Nguyen, A.R. Sharma, C. Chakraborty, B. Saibaba, M.E. Ahn, S.S. Lee // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18, No 3. P. 601. DOI:10.3390/ijms18030601
25. Osteoarthritis in the XXIst Century: risk factors and behaviours that influence disease onset and progression / G. Musumeci, F.C. Aiello, M.A. Szychlinska, M. di Rosa, P. Castrogiovanni, A. Mobasheri // Int. J. Mol. Sci. 2015. Vol. 16, No 3. P. 6093-6112. DOI:10.3390/ijms16036093
26. Остеоартроз как важная проблема гериатрии / С.М. Шукурова, З.Д. Хамроева, Б.Р. Шодиев, Г.Н. Каримова // Вестник Авиценны. 2016. № 1 (66). С. 137-143.
27. Rapid Progression of Knee Pain and Osteoarthritis Biomarkers Greatest for Patients with Combined Obesity and Depression: Data from the Osteoarthritis Initiative / C.A. Jacobs, A.M. Vranceanu, K.L. Thompson, C. Lattermann // Cartilage. 2020. Vol. 11, No 1. P. 38-46. DOI:10.1177/1947603518777577
28. Swift A. Osteoarthritis 1: Physiology, risk factors and causes of pain // Nurs. Times. 2012. Vol. 108, No7. P. 12-15.
29. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы // Современная ревматология. 2013. Т. 7, № 2. С. 82-86.
30. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани / Д.С. Аганов, В.В. Тыренко, Е.Н. Цыган, М.М. Топорков, С.Г. Бологов // Гены и клетки. 2014. № 4. С. 50-52.
31. Роль костного метаболизма в патогенезе гонартроза / О.В. Синяченко, М.В. Ермолова, И.А. Гейко, Г.С. Такташов, Т.С. Ютовец // Травма. 2016. Т.17, № 1. С. 67-70.
32. An update on risk factors for cartilage loss in knee osteoarthritis assessed using MRI-based semiquantitative grading methods / H. Alizai, F.W. Roemer, D. Hayashi, M.D. Crema, D.T. Felson, A. Guermazi // Eur. Radiol. 2015. Vol. 25, No 3. P.883-893. DOI:10.1007/s00330-014-3464-7
33. Role of medial abrasion phenomenon in the pathogenesis of knee osteoarthritis / S.R. Lyu, C.Y. Chiang, J.Y. Cherng, Y.C. Huang, C.H. Li, Y.J. Lin, C.M. Chang, L.K. Chau // Med. Hypotheses. 2015. Vol. 85, No 2. P. 207-211. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.04.028.
34. Focal knee lesions in knee pairs of asymptomatic and symptomatic subjects with OA risk factors – data from the Osteoarthritis Initiative / R. Chundru, T. Baum, L. Nardo, M.C. Nevitt, J. Lynch, C.E. McCulloch, T.M. Link // Eur. J. Radiol. 2013. Vol. 82, No 8. P. e367-e373. DOI: 10.1016/j.ejrad.2013.02.038
35. Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee / A. Heijink, A.H. Gomoll, H. Madry, M. Drobnič, G. Filardo,

- J. Espregueira-Mendes, C.N. Van Dijk // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2012. Vol. 20, No 3. P. 423-435. DOI:10.1007/s00167-011-1818-0
36. Knee osteoarthritis: a review of management options / S.M. Hussain, D.W. Neilly, S. Baliga, S. Patil, R. Meek // *Scott. Med. J.* 2016. Vol. 61, No 1. P. 7-16. DOI: 10.1177/0036935015619588
37. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis / M. Blagojevic, C. Jinks, A. Jeffery, K.P. Jordan // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18, No 1. P. 24-33. DOI: 10.1016/j.joca.2009.08.010
38. Heidari B. Knee osteoarthritis prevalence, risk factors, pathogenesis and features: Part I // *Caspian J. Intern. Med.* 2011. Vol. 2, No 2. P. 205-212.
39. Pereira D., Ramos E., Branco J. Osteoarthritis // *Acta Med. Port.* 2015. Vol. 28, No 1. P. 99-106. DOI:10.20344/amp.5477
40. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов // *Научно-практическая ревматология.* 2014. Т. 52, № 5. С. 553-561. DOI:10.14412/1995-4484-2014-553-561
41. Факторы риска развития остеоартроза коленного сустава / Г. Кавалерский, С. Сметанин, А. Лычагин, А. Мойсов // *Врач.* 2017. № 3. С. 22-24.
42. Haq S.A., Davatchi F. Osteoarthritis of the knees in the COPCORD world // *Int. J. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 14, No 2. P. 122-129. DOI:10.1111/j.1756-185X.2011.01615.x
43. Паникар В.И., Щербань Э.А., Павлова И.А. Комплексная гериатрическая оценка остеоартроза коленных суставов в старческом возрасте // *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019. Т. 5, No 1. С.131-139. DOI: 10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-10
44. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints / D. Prieto-Alhambra, A. Judge, M.K. Javaid, C. Cooper, A. Diez-Perez, N.K. Arden // *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73, No 9. P. 1659-1664. DOI:10.1136/annrheumdis-2013-203555
45. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Остеоартроз у женщин в постменопаузе: факторы риска и связь с костной тканью // *Репродуктивная эндокринология.* 2012. № 6 (8). С. 64-71.
46. Lee S., Kim S.J. Prevalence of knee osteoarthritis, risk factors, and quality of life: The Fifth Korean National Health and Nutrition Examination Survey // *Int. J. Rheum. Dis.* 2017. Vol. 20, No 7. P. 809-817. DOI:10.1111/1756-185X.12795
47. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study / S. Muraki, T. Akune, H. Oka, Y. Ishimoto, K. Nagata, M. Yoshida, F. Tokimura, K. Nakamura, H. Kawaguchi, N. Yoshimura // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64, No 5. P. 1447-1456. DOI:10.1002/art.33508
48. Bone Mineral Density and the Risk of Hip and Knee Osteoarthritis: The Johnston County Osteoarthritis Project / K.E. Barbour, L.B. Murphy, C.G. Helmick, J.M. Hootman, J.B. Renner, J.M. Jordan // *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2017. Vol. 69, No 12. P. 1863-1870. DOI:10.1002/acr.23211.
49. Funck-Brentano T., Cohen-Solal M. Subchondral bone and osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2015. Vol. 27, No 4. P. 420-426. DOI:10.1097/BOR.0000000000000181
50. Bone Mineral Density is Lower in Patients with Severe Knee Osteoarthritis and Attrition / K.N. Linde, K.B. Puhakka, B.L. Langdahl, K. Soballe, I. Krog-Mikkelsen, F. Madsen, M. Stilling // *Calcif. Tissue Int.* 2017. Vol. 101, No 6. P. 593-601. DOI:10.1007/s00223-017-0315-y
51. Головач И.Ю. Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания // *Боль. Суставы. Позвоночник.* 2014. № 3 (15). С. 54-58.
52. Diabetes is a risk factor for knee osteoarthritis progression / F. Eymard, C. Parsons, M.H. Edwards, F. Petit-Dop, J.Y. Reginster, O. Bruyère, P. Richette, C. Cooper, X. Chevalier // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, No 6. P. 851-859. DOI: 10.1016/j.joca.2015.01.013
53. Association between Knee Osteoarthritis, Cardiovascular Risk Factors, and the Framingham Risk Score in South Koreans: A Cross-Sectional Study / H.S. Kim, J.S. Shin, J. Lee, Y.J. Lee, M.R. Kim, Y.H. Bae, K.B. Park, E.J. Lee, J.H. Kim, I.H. Ha // *PLoS One.* 2016. Vol.11, No 10. P. e0165325. DOI: 10.1371/journal.pone.0165325
54. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype // *Ann. Rheum. Dis.* 2011. Vol. 70, No 8. P. 1354-1356. DOI: 10.1136/ard.2010.146399
55. Metabolic Syndrome, Its Components, and Knee Osteoarthritis: The Framingham Osteoarthritis Study / J. Niu, M. Clancy, P. Aliabadi, R. Vasani, D.T. Felson // *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69, No 6. P. 1194-1203. DOI: 10.1002/art.40087
56. Impact of obesity and knee osteoarthritis on morbidity and mortality in older Americans / E. Losina, R.P. Walensky, W.M. Reichmann, H.L. Holt, H. Gerlovin, D.H. Solomon, J.M. Jordan, D.J. Hunter, L.G. Suter, A.M. Weinstein, A.D. Paltiel, J.N. Katz // *Ann. Intern. Med.* 2011. Vol. 154, No 4. P. 217-226. DOI: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00001
57. Obesity and osteoarthritis / K. Kulkarni, T. Karssiens, V. Kumar, H. Pandit // *Maturitas.* 2016. Vol. 89. P. 22-28. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.04.006
58. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis / E. Belluzzi, H. El Hadi, M. Granzotto, M. Rossato, R. Ramonda, V. Macchi, R. De Caro, R. Vettor, M. Favero // *J. Cell. Physiol.* 2017. Vol. 232, No 8. P. 1971-1978. DOI:10.1002/jcp.25716
59. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Jiang, W. Tian, Y. Wang, J. Rong, C. Bao, Y. Liu, Y. Zhao, C. Wang // *Joint Bone Spine.* 2012. Vol. 79, No 3. P. 291-297. DOI: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015
60. Current evidence on risk factors for knee osteoarthritis in older adults: a systematic review and meta-analysis / V. Silverwood, M. Blagojevic-Bucknall, C. Jinks, J.L. Jordan, J. Protheroe, K.P. Jordan // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, No 4. P. 507-515. DOI: 10.1016/j.joca.2014.11.019
61. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial / S.P. Messier, S.L. Mihalko, C. Legault, G.D. Miller, B.J. Nicklas, P. De Vita, D.P. Beavers, D.J. Hunter, M.F. Lyles, F. Eckstein, J.D. Williamson, J.J. Carr, A. Guermazi, R.F. Loeser // *JAMA.* 2013. Vol. 310, No 12. P. 1263-1273. DOI:10.1001/jama.2013.277669
62. Wluka A.E., Lombard C.B., Cicuttini F.M. Tackling obesity in knee osteoarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* 2013. Vol. 9, No 4. P. 225-235. DOI: https://doi.org/10.1038/nrrheum.2012.224
63. Risk factors for knee replacement due to primary osteoarthritis, a population based, prospective cohort study of 315,495 individuals / H. Apold, H.E. Meyer, L. Nordsetten, O. Furnes, V. Baste, G.B. Flugsrud // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2014. Vol. 15. P. 217. DOI:10.1186/1471-2474-15-217
64. What Are the Prognostic Factors for Radiographic Progression of Knee Osteoarthritis? A Meta-analysis / A.N. Bastick, J.N. Belo, J. Runhaar, S.M. Bierma-Zeinstra // *Clin. Orthop. Relat Res.* 2015. Vol. 473, No 9. P. 2969-89. DOI:10.1007/s11999-015-4349-z
65. Synovitis in knee osteoarthritis: a precursor of disease? / I. Atukorala, C.K. Kwok, A. Guermazi, F.W. Roemer, R.M. Boudreau, M.J. Hannon, D.J. Hunter // *Ann. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 75, No 2. P.390-395. DOI:10.1136/annrheumdis-2014-205894
66. Synovitis and the risk of knee osteoarthritis: the MOST Study / D.T. Felson, J. Niu, T. Neogi, J. Goggins, M.C. Nevitt, F. Roemer, J. Torner, C.E. Lewis, A. Guermazi; MOST Investigators Group // *Osteoarthritis Cartilage.* 2016. Vol. 24, No 3. P. 458-464. DOI: 10.1016/j.joca.2015.09.013
67. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis / X. Wang, D. Hunter, J. Xu, C. Ding // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, No 1. P. 22-30. DOI:10.1016/j.joca.2014.10.002
68. Vitamin D deficiency associates with γ -tocopherol and quadriceps weakness but not inflammatory cytokines in subjects with knee osteoarthritis / T. Barker, V.T. Henriksen, V.E. Rogers, D. Aguirre, R.H. Trawick, G. Lynn Rasmussen, N.G. Momberger // *Redox. Biol.* 2014. Vol. 2. P. 466-474. DOI:10.1016/j.redox.2014.01.024
69. Elucidation of dietary risk factors in osteoarthritis knee - a case-control study / D. Sanghi, A. Mishra, A.C. Sharma, S. Raj, R. Mishra, R. Kumari, S.M. Natu, S. Agarwal, R.N. Srivastava // *J. Am. Coll. Nutr.* 2015. Vol. 34, No 1. P. 15-20. DOI:10.1080/07315724.2013.875439
70. Vitamin D supplementation in the management of knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial / Y. Cao, G. Jones, F. Cicuttini, T. Winzenberg, A. Wluka, J. Sharman, K. Nguo, C. Ding // *Trials.* 2012. Vol. 13. P. 131. DOI: 10.1186/1745-6215-13-131
71. Vitamin D deficiency is associated with progression of knee osteoarthritis / F.F. Zhang, J.B. Driban, G.H. Lo, L.L. Price, S. Booth, C.B. Eaton, B. Lu, M. Nevitt, B. Jackson, C. Garganta, M.C. Hochberg, K. Kwok, T.E. McAlindon // *J. Nutr.* 2014. Vol.144, No 12. P. 2002-2008. DOI:10.3945/jn.114.193227
72. Vitamin D, race, and experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis / T.L. Glover, B.R. Goodin, A.L. Horgas, L.L. Kindler, C.D. King, K.T. Sibille, C.A. Peloquin, J.L. Riley 3rd, R. Staud, L.A. Bradley, R.B. Fillingim // *Arthritis. Rheum.* 2012. Vol. 64, No 12. P. 3926-3935. DOI: 10.1002/art.37687.

73. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis / D. Misra, S.L. Booth, I. Tolstykh, D.T. Felson, M.C. Nevitt, C.E. Lewis, J. Torner, T. Neogi // *Am. J. Med.* 2013. Vol. 126, No 3. P. 243-248. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.10.011
74. Prevalence of knee symptoms and radiographic and symptomatic knee osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project / J.M. Jordan, C.G. Helmick, J.B. Renner, G. Luta, A.D. Dragomir, J. Woodard, F. Fang, T.A. Schwartz, L.M. Abbate, L.F. Callahan, W.D. Kalsbeek, M.C. Hochberg // *J. Rheumatol.* 2007. Vol. 34, No 1. P. 172-180.
75. Racial and ethnic differences in older adults with knee osteoarthritis / Y. Cruz-Almeida, K.T. Sibille, B.R. Goodin, M.E. Petrov, E.J. Bartley, J.L. Riley 3rd, C.D. King, T.L. Glover, A. Sotolongo, M.S. Herbert, J.K. Schmidt, B.J. Fessler, R. Staud, D. Redden, L.A. Bradley, R.B. Fillingim // *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66, No 7. P. 1800-1810. DOI:10.1002/art.38620
76. The genetic influence on radiographic osteoarthritis is site specific at the hand, hip and knee / A.J. MacGregor, Q. Li, T. D. Spector, F.M. Williams // *Rheumatology (Oxford)*. 2009. Vol. 48, No 3. P. 277-280. DOI: 10.1093/rheumatology/ken475
77. Sex differences in risk and heritability estimates on primary knee osteoarthritis leading to total knee arthroplasty: a nationwide population based follow up study in Danish twins / S.G. Skousgaard, A. Skytthe, S. Möller, S. Overgaard, L.P. Brandt // *Arthritis Res. Ther.* 2016. Vol. 18. P. 46. DOI: 10.1186/s13075-016-0939-8.
78. Restorative Effect of Vitamin D Deficiency on Knee Pain and Quadriceps Muscle Strength in Knee Osteoarthritis / B. Heidari, Y. Javadian, M. Babaei, B. Yousef-Ghahari // *Acta Med. Iran.* 2015. Vol. 53, No 8. P. 466-470
79. Segal N., Davis M.D., Mikesky A.E. Efficacy of Blood Flow-Restricted Low-Load Resistance Training for Quadriceps Strengthening in Men at Risk of Symptomatic Knee Osteoarthritis // *Geriatr. Orthop. Surg. Rehabil.* 2015. Vol. 6, No 3. P. 160-167. DOI:10.1177/2151458515583088
80. Quadriceps muscle strength, radiographic knee osteoarthritis and knee pain: the ROAD study / S. Muraki, T. Akune, M. Teraguchi, R. Kogotani, Y. Asai, M. Yoshida, F. Tokimura, S. Tanaka, H. Oka, H. Kawaguchi, K. Nakamura, N. Yoshimura // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2015. Vol. 16, P. 305. DOI: 10.1186/s12891-015-0737-5
81. Knee extensor muscle weakness is a risk factor for development of knee osteoarthritis. A systematic review and meta-analysis / B.E. Øiestad, C.B. Juhl, I. Eitzen, J.B. Thorlund // *Osteoarthritis Cartilage.* 2015. Vol. 23, No 2. P. 171-177. DOI: 10.1016/j.joca.2014.10.008
82. Is physical activity a risk factor for primary knee or hip replacement due to osteoarthritis? A prospective cohort study / Y. Wang, J.A. Simpson, A.E. Wluka, A.J. Teichtahl, D.R. English, G.G. Giles, S. Graves, F.M. Cicuttini // *J. Rheumatol.* 2011. Vol. 38, No 2. P. 350-357. DOI:10.3899/jrheum.091138
83. Physical activity level and association with behavioral factors in knee osteoarthritis / C. Gay, C. Guiguet-Auclair, C. Mourgues, L. Gerbaud, E. Coudeyre // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 2019. Vol. 62, No 1. P. 14-20. DOI: 10.1016/j.rehab.2018.09.005
84. Are daily physical activities risk factors for knee osteoarthritis? / J. Gholami, M.A. Mansournia, F. Davatchi, K. Mohammad, H. Hosseini, R. Majdzadeh // *Int. J. Rheum. Dis.* 2016. Vol. 19, No 3. P. 241-247. DOI:10.1111/1756-185X.12604
85. The Intensive Diet and Exercise for Arthritis (IDEA) trial: Design and rationale / S.P. Messier, C. Legault, S. Mihalko, G.D. Miller, R.F. Loeser, P. De Vita, M. Lyles, F. Eckstein, D.J. Hunter, J.D. Williamson, B.J. Nicklas // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2009. Vol. 10, P. 95. DOI:10.1186/1471-2474-10-95
86. Palmer K.T. Occupational activities and osteoarthritis of the knee // *Br. Med. Bull.* 2012. Vol. 102. P. 147-170. DOI:10.1093/bmb/lds012
87. Sport and early osteoarthritis: the role of sport in aetiology, progression and treatment of knee osteoarthritis / F. Vannini, T. Spalding, L. Andriolo, M. Berruto, M. Denti, J. Espregueira-Mendes, J. Menetrey, G.M. Peretti, R. Seil, G. Filardo // *Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc.* 2016. Vol. 24, No 6. P. 1786-1796. DOI:10.1007/s00167-016-4090-5
88. Running and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis / K.A. Timmins, R.D. Leech, M.E. Batt, K.L. Edwards // *Am. J. Sports Med.* 2017. Vol. 45, No 6. P. 1447-1457. DOI:10.1177/0363546516657531
89. Physical therapies for improving balance and reducing falls risk in osteoarthritis of the knee: a systematic review / S. Mat, M.P. Tan, S.B. Kamaruzzaman, C.T. Ng // *Age Ageing.* 2015. Vol. 44, No 1. P. 16-24. DOI:10.1093/ageing/afu112
90. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis and knee pain in Japanese men and women: a longitudinal population-based cohort study / S. Muraki, T. Akune, H. Oka, Y. Ishimoto, K. Nagata, M. Yoshida, F. Tokimura, K. Nakamura, H. Kawaguchi, N. Yoshimura // *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64, No 5. P.1447-1456. DOI:10.1002/art.33508

Рукопись поступила 20.02.2020

Сведения об авторах:

1. Новаков Виталий Борисович,
ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия,
Email: v.novakov@bk.ru
2. Новакова Ольга Николаевна, к. б. н.,
ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия,
Email: litovkina@bsu.edu.ru
3. Чурносов Михаил Иванович, д. м. н., профессор,
ФГАОУ ВО НИУ «БелГУ», г. Белгород, Россия,
Email: churnosov@bsu.edu.ru

Information about the authors:

1. Vitaly B. Novakov,
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation,
Email: v.novakov@bk.ru
2. Olga N. Novakova, Ph.D. of Biological Sciences,
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation,
Email: litovkina@bsu.edu.ru
3. Mikhail I. Churnosov, M.D., Ph.D., Professor,
Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation,
Email: churnosov@bsu.edu.ru