

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ХРЯЩЕВОГО ОЛИГОМЕРНОГО МАТРИКСНОГО ПРОТЕИНА ПРИ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ПАТОЛОГИИ

Ю. Белова,

Г. Гладилин, доктор медицинских наук, профессор Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского

E-mail: sarniito_bsv@mail.ru

Приведены данные о диагностической значимости хрящевого олигомерного матриксного протеина при соединительнотканной патологии. Кратко представлены результаты собственного исследования, направленного на определение уровня данного протеина в качестве биомаркера метаболизма хрящевой ткани у детей с дисплазией тазобедренных суставов.

Ключевые слова: хрящевой олигомерный матриксный протеин, соединительнотканная патология.

Роль белков в жизнедеятельности неопределима. По словам Ф. Энгельса, «Жизнь есть способ существования белковых тел, существенным моментом которого является постоянный обмен веществ с окружающей их внешней природой, причем с прекращением этого обмена веществ прекращается и жизнь, что приводит к разложению белка» [1]. Изучением белков, их структурных и функциональных свойств занимается относительно молодая наука – протеомика. Ее задача – идентификация входящих в состав протеома белков, которые обеспечивают уникальные свойства конкретного объекта.

Методы протеомного анализа позволяют выявить биомаркеры патологических состояний на доклинической стадии заболевания и осуществить мониторинг их количественного содержания. Клиническая протеомика как раз и занимается анализом белковых соединений и каждого конкретного белка в биологических средах организма, обеспечивая возможность диагностики и контроля развития заболевания, а также проведения адекватной терапии.

Каждый белок выполняет определенные функции в организме, вовлечен в различные физиологические и патологические процессы и может использоваться как эффективный диагностический маркер [2].

С этой точки зрения интересен хрящевой олигомерный матриксный протеин cartilage oligomeric matrix protein (COMP) – специфический неколлагеновый белок экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, локализованный в основном в хряще, связках и сухожилиях. Впервые COMP был обнаружен в сыворотке крови и синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом (РА) – хроническим системным заболеванием, сопровождающимся поражением не только суставных структур, но и внутренних органов. Далеко не всегда современные методы диагностики в состоянии

выявить ранние клинические проявления заболевания. Поэтому идентификация прогностических факторов, способных предсказать эволюцию РА, крайне важна, особенно на ранних стадиях заболевания, когда вовремя начатые лечебные мероприятия способствуют замедлению прогрессирующего патологического процесса.

По данным исследований, COMP зарекомендовал себя в качестве диагностического и прогностического индикатора тяжести заболевания и эффективности лечения. Имеющиеся в настоящее время биомаркеры оценки начала деструктивного процесса в тканях, ведущего к повреждению суставов при РА, не столь точны в оценке прогноза, – возможно, в силу изменения активности заболевания с течением времени.

У 349 пациентов из Швеции с ранним РА путем иммуноферментного анализа изучали содержание COMP в крови, повышенный уровень которого сочетался с высокой СОЭ. Данное исследование явилось новым подходом к оценке изменения активности патологического процесса в зависимости от уровня COMP, являющегося перспективным инструментом выявления пациентов с прогрессирующей деструкцией в суставах в период начала заболевания и в последующие 5 лет [3]. Повышенный уровень COMP у больных РА был зафиксирован и другими авторами [4–8].

Исследование COMP проводилось и при другой суставной патологии, например при подагре и остеоартрозе (ОА). На роли COMP в диагностике ОА следует остановиться подробнее. ОА коленного сустава (КС) – дегенеративное заболевание с прогрессирующей потерей хрящевой ткани и костной деструкцией. При нем в патологический процесс вовлечены синовиальная оболочка, связки, мениски, хрящ, субхондральная кость, что приводит к прогрессированию патологических процессов.

Изучению биомаркеров дегенерации хряща при ОА и прогнозированию характера течения данного заболевания посвящено много работ как клинического, так и экспериментального плана, а также тема заседаний Международного общества (OARSI) в Сан-Диего и Барселоне, на которых активно обсуждались вопросы поиска новых биомаркеров, необходимых для оценки субклинической картины заболевания (в частности, COMP) [9]. Внимание к изучению диагностической ценности COMP еще больше повысилось после рабочей встречи Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам ОА, созданной для обсуждения значения биохимических маркеров метаболизма экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани и возможности разработки лекарственных препаратов для коррекции патологических процессов при ОА. Как правило, лучшими кандидатами на эту роль являются молекулы или молекулярные фрагменты, присутствующие в хряще, кости или синовиальной оболочке [10]. В настоящее время достаточно хорошо изучены многие биомаркеры, связанные с метаболизмом коллагена в хрящевой и костной тканях, в то время как другие биомаркеры, в частности неколлагеновый белок COMP, подлежат дальнейшему изучению.

Китайские авторы, исходя из данных последних лет, пришли к выводу, что COMP – один из основных биомаркеров при ОА и может быть использован в качестве инструмента для ранней диагностики заболевания [11]. По утверждению некоторых авторов, COMP является главным из изученных биомаркеров при ОА [12], и его уровень в сыворотке крови может быть использован как потенциальный прогностический маркер в диагностике ОА КС [13], а также

на начальной стадии заболевания у пациентов без висцеральной патологии [14]. Установлена существенная корреляция уровня СОМР в синовиальной жидкости с прогрессированием деструктивных процессов в суставных структурах при ОА КС. При этом уровень СОМР в сыворотке крови коррелировал с тяжестью состояния пациентов в целом, что позволяло использовать его как биомаркер при системной оценке заболевания [15].

Р. Verma и К. Dalal, изучая структурно-функциональные свойства СОМР, выявили его отрицательную корреляцию с длительностью ОА и положительную – с возрастом; при этом обнаружена его некоторая зависимость от пола: у мужчин уровень СОМР выше, чем у женщин. Указанные авторы не обнаружили значимой корреляции уровня СОМР с рентгенологической классификацией заболевания, а также с некоторыми лабораторными показателями (СОЭ, гемоглобин, фактор некроза опухоли- α) [14].

Как правило, большая часть исследований по изучению современного понимания метаболизма и деградации суставного хряща посвящена в основном патологии крупных суставов, в частности коленного. В Нидерландах проведено сравнительное исследование, целью которого было определить ценность маркеров деградации хрящевой ткани в височно-нижнечелюстном суставе (ВНЧС) у больных ОА и у пациентов с ОА КС. В качестве маркеров обмена хрящевой ткани выступали коллаген 2-го типа, простагландин E2 и СОМР, определяемые в синовиальной жидкости больных. При сравнении изучаемых показателей обнаружили существенную разницу между концентрацией СОМР и простагландина E2 у больных ОА ВНЧС и КС. Авторы установили, что при ОА ВНЧС более выражен воспалительный компонент, чем при ОА КС, что дает основание судить о разных патогенетических механизмах развития ОА в ВНЧС и КС [16].

Перспективным оказалось изучение уровня СОМР у пациентов с начальной стадией ОА КС и у здоровых доноров. Содержание СОМР оценивали в зависимости от стадии ОА КС, наличия или отсутствия синовита. Уровень СОМР был выше у пациентов с синовитом при прогрессировании патологического процесса, чем у больных без рентгенологических признаков заболевания и воспалительного компонента в суставах [17]. В другом исследовании установлена умеренная значимость определения содержания СОМР в синовиальной жидкости при оценке нарушения метаболизма хрящевой ткани у пациентов с первичным ОА КС [18].

В научной прессе неоднократно поднимался и обсуждался вопрос о важной роли СОМР в развитии скелетных заболеваний, возникающих в результате мутаций в его гене, которые приводят к таким скелетным дисплазиям, как псевдохондродисплазия и множественная эпифизарная дисплазия. Псевдохондродисплазия проявляется несоразмерной карликовостью и связана с общей аномалией развития, в то время как множественная эпифизарная дисплазия характеризуется менее выраженными патологическими изменениями. Обе эти скелетные дисплазии имеют характерную патологию хондроцитов, при которой происходит разрастание эндоплазматической сети, что вызывает гибель хондроцитов, приводя к замедлению линейного роста костей. Кроме того, СОМР и другие белки не экспортируются во внеклеточную матрицу, в результате чего матрица приобретает патологические свойства и легко разрушается при нормальной физиологической активности [19].

Недавние исследования функций СОМР выявили потенциальные молекулярные механизмы, заключающиеся в связывании других белков внеклеточного матрикса, катализации полимеризации коллагена 2-го типа и регулировании пролиферации хондроцитов, что может иметь важное значение для развития скелетных заболеваний [19]. Уже представленные данные подтверждают большую биологическую значимость СОМР.

По данным литературы, СОМР зарекомендовал себя как показательный и объективный биомаркер, способствующий оценке патогенетических механизмов определенных заболеваний, связанных с нарушением метаболических процессов в соединительной ткани.

Дисплазия тазобедренных суставов – заболевание, широко распространенное среди детей – встречается в 0,7–2,5% случаев на 1000 новорожденных [20]. Увеличение числа детей с данной патологией, а также серьезные социальные последствия и не до конца изученные патогенетические особенности заболевания диктуют необходимость методологического подхода к выбору адекватных и объективных показателей оценки метаболического гомеостаза детского организма в общем и обмена соединительной ткани в частности.

Проведено исследование, в котором наблюдали 54 детей в возрасте от 7 до 8 лет (42 девочки и 12 мальчиков с дисплазией тазобедренных суставов). Метаболический статус оценивали с помощью комплекса клинических, лучевых и лабораторных методов. Клиническое исследование заключалось в сборе анамнеза, определении общего соматического и ортопедического статуса. В число лучевых методов входили рентгенография, в отдельных случаях – УЗИ, компьютерная и магнитно-резонансная томография для уточнения характера патологического процесса. Лабораторные методы позволяли оценить обмен соединительной ткани и метаболический гомеостаз. Состояние суставного хряща оценивали по уровню СОМР, сульфатированных гликозаминогликанов (sGAG), степень сульфатированности которых – важный диагностический показатель, характеризующий состояние соединительной ткани, CartiLaps – продукта деградации коллагена 2-го типа; изучали также процессы ремоделирования костной ткани по содержанию SerCrLaps и костно-специфической щелочной фосфатазы. Кроме того, определяли общепринятые показатели (СОЭ, гемоглобин, лейкоцитарная формула, общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины, С-реактивный белок, фракции билирубина). Определяли IgA, IgG, IgM.

По данным исследования, у детей с дисплазией тазобедренных суставов общепринятые показатели характеризовались некоторой отрицательной направленностью. Статистически достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с таковым у условно здоровых детей было повышено содержание СОМР и sGAG; имела вариабельность абсолютных значений SerCrLaps на фоне повышения уровня CartiLaps и снижения содержания костно-специфической щелочной фосфатазы в сыворотке крови, что свидетельствовало о нарушении обмена как хрящевой, так и костной ткани.

Анализ литературы и результаты собственной научной работы позволили определить методологию подхода к оценке метаболического статуса у детей с дисплазией тазобедренных суставов посредством углубленного изучения метаболических процессов в соединительной ткани: определение маркеров хрящевой ткани, в частности уровня СОМР. Это позволит определить вид консервативного или хирургического лечения.

Литература

1. Энгельс Ф. Диалектика природы / М.: Политическая литература, 1975.
2. Соколова О.С. Протеомные исследования в биологии и медицине. Методическое пособие / М.: Изд-во: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2005.
3. Andersson M., Svensson B., Petersson I. et al. Early increase in serum-COMP is associated with joint damage progression over the first five years in patients with rheumatoid arthritis // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2013; 2 (14): 229.
4. Happonen K., Saxne T., Jacobsson L. et al. COMP-C3b complexes in rheumatoid arthritis with severe extraarticular manifestations // *J. Rheumatol.* – 2013; 40 (12): 2001–5.
5. Hidayat R., Isbagio H., Setyohadi B. et al. Correlation between receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), and osteoprotegerin (OPG) with cartilage degradation in rheumatoid arthritis patients // *Acta Med. Indones.* – 2014; 46 (1): 24–9.
6. Christensen A., Lindegaard H., Horslev-Petersen K. et al. Cartilage oligomeric matrix protein associates differentially with erosions and synovitis and has a different temporal course in cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP)-positive versus anti-CCP-negative early rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2011; 38 (8): 1563–8.
7. Houseman M., Potter C., Marshall N. et al. Baseline serum MMP-3 levels in patients with Rheumatoid Arthritis are still independently predictive of radiographic progression in a longitudinal observational cohort at 8 years follow up // *Arthritis Res Ther.* – 2012; 14 (1): R30.
8. Niki Y., Takeuchi T., Nakayama M. et al. Clinical significance of cartilage biomarkers for monitoring structural joint damage in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF therapy // *PLoS One.* – 2012; 7 (5): e37447.
9. Mobasheri A. Osteoarthritis year 2012 in review: biomarkers // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2012; 20 (12): 1451–64.
10. Lotz M., Martel-Pelletier J., Christiansen C. et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013; 72 (11): 1756–63.
11. Wang X., Zheng Y., Cao Y. et al. Study on the diagnostic value of whole-organ magnetic resonance imaging score (WORMS) in knee osteoarthritis // *Zhongguo Gu Shang.* – 2012; 25 (5): 364–8.
12. Williams F., Spector T. Biomarkers in osteoarthritis // *Arthritis Res. Ther.* – 2008; 10 (1): 101.
13. Li H., Wang D., Wu Z. et al. Serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in the diagnosis of knee osteoarthritis // *Zhongguo Gu Shang.* – 2012; 25 (5): 380–3.
14. Verma P., Dalal K. Serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in knee osteoarthritis: a novel diagnostic and prognostic biomarker // *J. Orthop. Res.* – 2013; 31 (7): 999–1006.
15. Addison S., Coleman R., Feng S. et al. Whole-body bone scintigraphy provides a measure of the total-body burden of osteoarthritis for the purpose of systemic biomarker validation // *Arthritis Rheum.* – 2009; 60 (11): 3366–73.
16. Vos L., Kuijjer R., Huddleston Slater J. et al. Inflammation is more distinct in temporomandibular joint osteoarthritis compared to the knee joint // *J. Maxillofac. Surg.* – 2014; 72 (1): 35–40.
17. Светлова М.С. Гонартроз ранних стадий: клинико-инструментальная, лабораторная характеристика и болезнь-модифицирующая терапия. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ярославль, 2009.
18. Zivanović S., Rackov L., Zivanović A. Cartilage oligomeric matrix protein – inflammation biomarker in knee osteoarthritis // *Bosn. J. Basic Med. Sci.* – 2011; 11 (1): 27–32.
19. Posey K., Hecht J. The role of cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in skeletal disease // *Curr. Drug Targets.* – 2008; 9 (10): 869–77.
20. Спиридонов Н.А. Медико-социальные последствия у больных с врожденным вывихом бедра и современные подходы к их реабилитации. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011.

DIAGNOSTIC VALUE OF CARTILAGE OLIGOMERIC MATRIX PROTEIN IN CONNECTIVE TISSUE DISEASE

Yu. Belova; Professor E. Gladilin, MD

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University

The paper gives data on the diagnostic value of cartilage oligomeric matrix protein in connective tissue disease. The authors briefly outline the results of their own investigation aimed at determining the level of this protein as a biomarker of cartilage metabolism in children with hip dysplasia.

Key words: cartilage oligomeric matrix protein, connective tissue disease.