

УДК 616.728.3-002-085.36

DOI: 10.14427/jipai.2025.3.47

TGF-β3 как потенциальный биомаркер терапевтической эффективности инъекций гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленного сустава

К.Г. Шилина, Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

TGF-β 3 as a potential biomarker of therapeutic efficacy of hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis

K.G. Shilina, L.R. Vykhrystenka

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Остеоартрит коленного сустава (ОА КС) – распространённое заболевание, для лечения которого могут использоваться инъекции гиалуроновой кислоты (ГК), но клинический ответ на них варьирует. Предварительные данные позволяют предположить, что уровень TGF-β3 может служить биомаркером эффективности терапии.

Цель исследования – изучить роль уровня TGF-β3 сыворотки крови в формировании клинического ответа после внутрисуставного введения ГК у пациентов ОА КС.

Материалы и методы. В исследование включены 40 женщин с ОА КС I-III стадии. Оценивались уровни TGF-β3 в сыворотке крови до и через 6 месяцев после инъекций ГК, динамика боли, функции сустава, скованности по шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) и потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) в течение года. В зависимости от длительности полученного эффекта локальной терапии ГК пациенты подразделены на 2 группы: 1-я (17 человек) – с хорошим ответом (снижение уровня боли, скованности, улучшение функции сустава в течение 1 года), 2-я (23 пациента) – с отсутствием или минимальным ответом на введение ГК.

Результаты. У 1-й группы пациентов с хорошим ответом на инъекцию ГК определялся более высокий уровень TGF-β3 в сыворотке крови исходно и через 6 месяцев в сравнении с таковым в группе 2, ($p_{1-2}=0,047$, $p_{1-2}=0,009$, соответственно). У всех пациентов группы 1 (17/17) уменьшилась частота использования НПВП ($p<0,001$), отмечалось значительное снижение баллов по шкале WOMAC ($p<0,001$). У пациентов с сопутствующей варикозной болезнью нижних конечностей выявлены более низкие уровни TGF-β3 ($p=0,007$, $r_s=-0,428$).

Выводы. Более высокие значения TGF-β3 сыворотки крови у пациентов с ОА КС могут соотноситься с более значимым и продолжительным терапевтическим эффектом на внутрисуставное введение ГК. Варикозная болезнь нижних конечностей в сочетании с низким уровнем TGF-β3 у пациентов с ОА КС может быть ассоциирована со сниженной эффективностью локальной терапии ГК.

Summary

Knee osteoarthritis (OA) is a common disease often treated with intra-articular injections of hyaluronic acid (HA); however, clinical response to such therapy can vary. Preliminary data suggest that serum levels of TGF-β3 may serve as a biomarker of therapeutic efficacy.

The aim of this study was to evaluate the influence of serum TGF-β3 levels on clinical symptoms of knee OA following intra-articular HA injections.

Materials and methods. The study included 40 women with knee OA stages I-III. Serum TGF-β3 levels were assessed prior to HA injection and 6 months after. Clinical outcomes such as pain, joint function, stiffness were monitored according to Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) and need for NSAIDs for one year. Depending on the duration of the therapeutic effect of local HA therapy, patients were divided into two groups: group 1 (17 individuals) – with a good response (reduction in pain and stiffness, improvement in joint function over one year), and group 2 (23 patients) – with no or minimal response to HA injection.

Results. In patients of group 1 with a good response to HA injection, a higher serum level of TGF-β3 was observed both at baseline and after 6 months compared to group 2 ($p_{1-2} = 0,047$ and $p_{1-2} = 0,009$, respectively). All patients in group 1 (17/17) demonstrated a reduced frequency of NSAIDs use ($p<0,001$), a significant reduction in WOMAC ($p<0,001$). Patients with concomitant varicose veins of the lower extremities exhibited lower TGF-β3 levels ($p=0,007$, $r_s=-0,428$).

Conclusions. Higher serum TGF-β3 values in patients with knee OA may be associated with a more significant and prolonged therapeutic effect of intra-articular HA injection. Varicose veins of the lower extremities combined with low TGF-β3 levels in patients with knee OA may be associated with reduced efficacy of local HA therapy.

Ключевые слова

TGF- β 3, гиалуроновая кислота, остеоартрит, варикозная болезнь, эффективность.

Введение

Остеоартрит коленного сустава (ОА КС) – одна из самых распространённых ревматических нозологий во всём мире. Ограничение подвижности, снижение бытовой активности и хронизация боли, обусловленные ОА КС, значительно влияют на качество жизни. По данным исследования Global Burden of Disease 2021, во всём мире было зарегистрировано около 375 млн случаев ОА КС, а число прожитых лет с утратой трудоспособности в связи с этим заболеванием составило более 12 млн [1]. За период с 1990 по 2020 год распространённость ОА в мире выросла более чем на 130%, при этом прогнозируется её дальнейший рост [2]. В отчёте Всемирной организации здравоохранения за 2019 год указано, что около 528 млн человек страдали от ОА, при этом КС поражался наиболее часто (365 млн случаев) [3].

Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты (ГК) являются распространённым методом лечения ОА КС и особенно рекомендованы при недостаточной эффективности нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и хондропротекторов, в случае наличия противопоказаний к эндопротезированию коленного сустава, а также показаны пациентам, не желающим прибегать к хирургическому лечению [4,5]. Однако клинический ответ на лечение ГК варьирует – некоторые пациенты отмечают значительное улучшение, в то время как у других эффект может быть минимальным или отсутствовать вовсе. На эффективность инъекций ГК при ОА КС может влиять ряд факторов: молекулярная масса ГК, её биохимические свойства, активность рецепторов и молекул (уровень экспрессии CD44, активность гиалуронидаз), инициирующих воспалительные процессы, фенотип ОА КС и индивидуальные характеристики пациента, такие как возраст, стадия ОА КС, сопутствующие заболевания [6]. Несмотря на высокую актуальность проблемы, достоверные молекулярные и клинические маркеры положительного ответа на терапию ГК до сих пор не определены и находятся в стадии активного изучения.

Трансформирующий фактор роста бета 3 (TGF- β 3) является одним из представителей суперсемейства трансформирующих факторов роста β . Он играет ключевую роль в регуляции жизненного цикла хондроцитов, участвует в про-

Keywords

TGF- β 3, hyaluronic acid, osteoarthritis, varicose disease, effectiveness.

цессах их выживания, пролиферации, миграции и дифференцировки, способствует активному привлечению мезенхимальных стволовых клеток к зоне повреждения, что улучшает ремоделирование и регенерацию суставного хряща [7]. Следует подчеркнуть, что TGF- β 3 стимулирует пролиферацию хондроцитов на ранних стадиях, при этом тормозит их гипертрофию, что является важным механизмом для сохранения стабильной структуры гиалинового хряща, предотвращения его кальцификации и деградациии [8].

Если рассматривать роль TGF- β 3 в сигнальных путях SMAD (Similar Mothers Against Decapentaplegic) и Wnt (wingless+Int), участвующих в поддержании гомеостаза хряща, следует отметить, что TGF- β 3 активировывает белки SMAD2 и SMAD3, которые через взаимодействие с β -катенином образуют комплекс SMAD3/4/ β -катенин, защищающий β -катенин от деградациии. Для реализации регенерационных эффектов и активации SMAD2 и SMAD3 также необходимо взаимодействие TGF- β 3 с белком 1, активируемым Wnt1 сигнальным путём [9]. Эти механизмы усиливают протекцию хрящевой ткани и делают её более стабильной.

Современные данные об уровне TGF- β 3 у пациентов с ОА отсутствуют, однако, в моделях ОА у взрослых мышей выявлено снижение экспрессии TGF- β 3 и фосфорилированного белка SMAD2 в хряще по мере прогрессирования заболевания, что коррелирует с ухудшением его гистологического строения [10]. Прямые исследования, оценивающие влияние уровня TGF- β 3 сыворотки крови и его динамики при внутрисуставных инъекциях ГК, также не проводились. В журнале Biomaterials Science в 2024 году опубликованы результаты исследования, в котором изучали инъекционный гидрогель на основе ГК, насыщенный TGF- β 3. Такой состав геля оказался нетоксичным, биосовместимым и способствовал активному синтезу специфического матрикса и коллагена, а также продемонстрировал существенно более высокую регенерацию хрящевой ткани по сравнению с гелем на основе ГК без фактора роста [11]. Учитывая эти данные, а также способность TGF- β 3 усиливать хондрогенный потенциал, препятствовать гипертрофии хондроцитов и модулировать ключевые сигнальные пути (SMAD, Wnt, аденозинмонофосфат активируемый про-

теинкиназный сигнальный путь (АМРК)) регенерации хрящевой ткани, можно предположить, что его исходный уровень оказывает влияние на клинический и молекулярный ответ при внутрисуставном введении ГК пациентам с ОА КС.

Цель исследования. Изучить роль уровня TGF- β 3 сыворотки крови в формировании клинического ответа после внутрисуставного введения ГК у пациентов с ОА КС.

Материалы и методы

Открытое, проспективное, одноцентровое когортное клиническое исследование выполнено на базе 2-го ревматологического отделения Витебской областной клинической больницы, Республика Беларусь. В качестве участников исследования отобрано 40 женщин (медиана возраста 63 [58-68]) с наличием ОА КС I-III ст. и отсутствием эффекта от проводимой консервативной терапии хондропротекторами, локальными и пероральными формами НПВП согласно действующим клиническим рекомендациям [4,5]. Из сопутствующих заболеваний учитывалось наличие/отсутствие варикозной болезни нижних конечностей (ВБНК) по данным медицинской документации пациентов. Перед включением в исследование пациенты были ознакомлены с условиями его проведения, после чего подписывали информированное согласие.

Всем пациентам однократно выполнялось внутрисуставное введение ГК. Длительность наблюдения составила 12 месяцев. Выраженность болевого синдрома и скованности, функция КС оценивались в баллах при помощи опросника WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) до выполнения инъекции, через 3, 6 месяцев, 1 год после инъекции ГК. Шкала WOMAC состоит из 24 вопросов, разделённых на три подшкалы: боль (5 вопросов), скованность (2 вопроса) и функция (17 вопросов), максимальный общий балл – 96. В эти же сроки регистрировалось усреднённое количество дней приёма НПВП в неделю в связи с болью в КС, длительность утренней скованности (в минутах), наличие стартовой боли. Дополнительно пациенты самостоятельно оценивали наличие или отсутствие клинического эффекта от инъекции ГК и в случае положительного ответа указывали его длительность в месяцах. Уровень TGF- β 3 в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа исходно и через полгода после инъекции ГК.

При помощи двухэтапного кластерного анализа пациенты были разделены на 2 группы в за-

висимости от длительности периода положительной динамики симптомов ОА КС после внутрисуставной инъекции ГК, определяемого с помощью интегрального показателя шкалы WOMAC (хорошее качество кластеров, среднее силуэтной меры связности и разделения кластеров 0,8). 1 группу (17 человек) составили пациенты с хорошим ответом на введение ГК – у 58,8% (10/17) пациенток через 1 год клинический эффект после инъекции ГК сохранялся как субъективно, так и согласно общему баллу по индексу WOMAC, у 41,2% (7/17) через год балл индекса WOMAC вернулся к исходному значению, но по субъективной оценке пациентами клинический эффект сохранялся. Вторую группу составили 23 пациента с отсутствием или минимальным ответом на введение ГК – 3 [0;6] месяца. С целью выявления возможных факторов, ассоциируемых с позитивным/негативным ответом на внутрисуставное введение ГК, проведен сравнительный анализ двух групп по всем учитываемым показателям для поиска статистически значимых различий.

Для статистической обработки данных использовался программный пакет Statistica 10,0. Был проведён двухэтапный кластерный анализ, использован двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана для связанных выборок с post-hoc анализом с поправкой на множественность сравнений, критерий Уилкоксона. Корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s), теснота связи оценивалась по шкале Чеддока. Порог статистической значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Динамика показателей клинической эффективности локальной терапии ГК

Результаты исследований клинический показатели, характеризующих активность ОА КС в 1-2 группах исходно и в ходе локальной терапии ГК, представлены в таблицах 1, 2.

В группе 1 определялись статистически значимые различия между значениями общего балла WOMAC (боль, скованность, функция КС) исходно и через 3, 6 месяцев после локальной инъекционной терапии ($p < 0,001$), через 12 месяцев различия в сравнении с исходным баллом отсутствовали.

Длительность утренней скованности уменьшалась на всех этапах наблюдения в сравнении с исходной, причём у 53,3% пациентов этот симптом полностью исчез через 3 месяца после инъекции ГК ($p < 0,001$).

Таблица 1. Динамика уровней WOMAC, потребности в НПВП, утренней скованности в группе 1 (n=17), (Ме [25-75])

Показатель	Контрольные точки наблюдения				P
	Исходно (p1)	3 мес. (p2)	6 мес. (p3)	12 мес. (p4)	
WOMAC, баллы	59 (45-69)	28 (18-40)	30 (19-40)	40 (26-48)	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$
Утренняя скованность, мин	5 (5-15)	0 (0-5)	0 (0-5)	2 (0-5)	$p_{1-2}=0,005$ $p_{1-3}=0,018$
Приём НПВП, количество дней в неделю	4 (2-7)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-2)	$p_{1-2}=0,003$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{1-4}=0,004$

Примечания: n – число пациентов в группе; p_{1-2} , p_{1-3} , p_{1-4} – статистические значимые различия между показателями на контрольных точках наблюдения; WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – балльный опросник для оценки тяжести симптомов ОА КС; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 2. Динамика уровней WOMAC, потребности в НПВП, утренней скованности в группе 2 (n=23), (Ме [25-75])

Показатель	Контрольные точки наблюдения				p
	Исходно	3 мес.	6 мес.	12 мес.	
WOMAC, баллы	61 (50-68)	53 (48,5-65)	59 (53-69,5)	61 (53-69)	$p_{1-2}=0,357$ $p_{1-3}=1$ $p_{1-4}=1$
Утренняя скованность, мин	5 (5-30)	5 (5-10)	10 (5-15)	10 (5-15)	$p=0,065$
НПВП, дней в неделю	4 (2-7)	4 (1-7)	4 (2-7)	4 (2-7)	$p_{1-2}=0,184$ $p_{1-3}=1$ $p_{1-4}=1$

Примечания: n – число пациентов в группе; WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – балльный опросник для оценки тяжести симптомов ОА КС; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Потребность в НПВП в группе 1 через 3, 6, 12 месяцев значительно снизилась, полностью отказались от их приёма в течение года 52,9% пациентов.

В группе 2 исследуемые нами показатели клинической эффективности локальной терапии ГК в течение всего срока наблюдения существенно не изменились в сравнении с исходными ($p>0,05$).

На рисунке 1 представлены межгрупповые различия общего балла по шкале WOMAC.

Как видно на рисунке 1, исходные различия показателя WOMAC между группами отсутствовали ($p=0,432$). На незначимый клинический эффект инъекции ГК во 2-й группе, а также его полное отсутствие у некоторых пациентов этой группы, указывают более высокие баллы интегрального показателя шкалы WOMAC на всех этапах наблюдения после выполнения инъекции ($p<0,001$).

Группы не различались по исходной частоте приема НПВП до инъекции ($p=0,871$), длительности утренней скованности ($p=0,481$), по наличию стартовой боли ($p=0,914$).

Выявлены межгрупповые различия по возрасту пациентов – в группе 1 медиана возраста составила 60 лет [54;63], в группе 2 – 65 лет [61;68] ($p=0,023$), и стадии ОА КС – в группе 1 3/17 пациенток имели I стадию ОА КС, 12/17 II стадию, у 2/17 была диагностирована III стадия ($p=0,015$), в группе 2 14/23 пациенток имели II стадию ОА КС, 9/23 – III стадию.

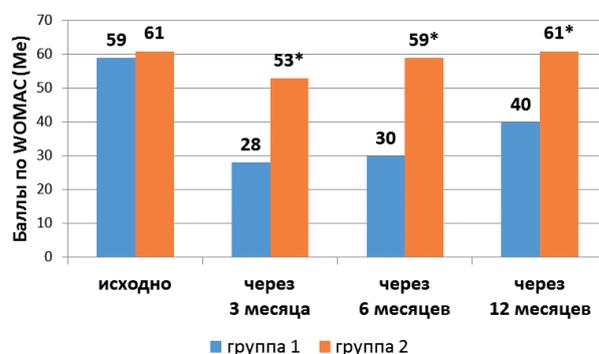


Рис. 1. Сравнение динамики баллов по шкале опросника WOMAC в группах пациентов с остеоартритом коленного сустава после внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты

* $p_{1-2}<0,001$

Динамика уровней сывороточного TGF-β3 у пациентов с ОА КС

При проведении сравнительного анализа уровней сывороточного TGF-β3 выявлены различия между группами исходно и через 6 месяцев после инъекции ГК (таблица 3).

В группе 1 (пациенты с длительным эффектом локальной терапии ГК) определялись статистически значимые более высокие уровни TGF-β3 в сравнении с группой 2 (краткосрочная эффективность) как исходно ($p_{1,2}=0,047$), так и через 6 месяцев после инъекции ГК ($p_{1,2}=0,009$). Внутригрупповые различия в эти сроки наблюдения отсутствовали ($p=0,807$ для группы 1, $p=0,295$ для группы 2).

У пациентов с ОА КС и сопутствующей ВБНК исходно и через 6 месяцев уровень TGF-β3 был достоверно ниже в сравнении с пациентами без ВБНК ($p_{1,2}=0,034$ и $p_{1,2}=0,008$) (таблица 4).

В группах пациентов с ВБНК значимых различий между уровнями TGF-β3 в динамике (исходно и через 6 месяцев после локальной терапии ГК) выявлено не было ($p=0,092$ при наличии ВБНК, $p=0,567$ в случае отсутствия ВБНК).

Корреляционные взаимосвязи уровня TGF-β3 в сыворотке крови с показателями клинической эффективности локальной терапии ГК

Взаимосвязи уровня TGF-β3 со всеми учитываемыми в исследовании клиническими параметрами представлены в таблице 5.

Отмечалась умеренная положительная корреляция уровня TGF-β3 с развитием клинического эффекта (уменьшение боли, скованности в КС, улучшение функции сустава) после инъекции ГК: у пациентов с более высоким уровнем TGF-β3 клинический эффект развивался чаще ($r_s=0,386$). Более высокие уровни TGF-β3 обеспечивали более длительный эффект после инъекции ГК (заметная прямая корреляция, $r_s=0,633$). На это также указывает заметная прямая корреляция уровня TGF-β3 с возвратом баллов по шкале WOMAC к первоначальным значениям: улучшение показателей по WOMAC сохранялось более длительно у пациентов с более высоким исходным уровнем TGF-β3 ($r_s=0,565$). У этой же группы пациентов процент снижения суммы баллов по WOMAC был более значимым, при этом через 1 год после инъекции связь была более заметной ($r_s=0,547$).

Через 3 месяца после локальной терапии ГК обнаружена обратная корреляция между длительностью утренней скованности и уровнем TGF-β3 ($r_s=-0,525$), что указывает на более выра-

женное положительное влияние инъекции ГК на этот клинический симптом у пациенток с более высоким уровнем TGF-β3.

Обнаружена обратная корреляция между наличием стартовой боли и уровнем TGF-β3 на протяжении всего периода наблюдения. Исходно наличие стартовой боли отмечали 57,5% пациентов (23/40), через 3 месяца – 32,5% (13/40), через 6 месяцев – 40%, а через год – 42,5% (17/40) пациентов.

Выявлена прямая корреляция снижения потребности в НПВП с уровнем TGF-β3. У пациентов с более высоким уровнем TGF-β3 после инъекции потребность в НПВП снижалась больше, при этом через 1 год после инъекции связь была более заметной ($r_s=0,559$).

Отмечалась умеренная отрицательная корреляция уровня TGF-β3 с наличием у пациентов сопутствующей ВБНК ($p=0,007$, $r_s=-0,428$).

Обсуждение результатов

Несмотря на высокую актуальность проблемы локальной терапии ОА КС, достоверные молекулярные и клинические маркеры положительного ответа внутрисуставное введение ГК до сих пор находятся в стадии активного изучения. Нами впервые проведено исследование уровня TGF-β3 в сыворотке крови пациентов с ОА КС для оценки его роли в развитии и сохранении клинического эффекта после внутрисуставного введения ГК. Выбор TGF-β3 в качестве возможного прогностического маркера обоснован нарастающим количеством публикаций об одной из ключевых ролей TGF-β3 в процессах регенерации и защиты хряща [7-11]. Исследование было ограничено оценкой уровня лишь сывороточного TGF-β3 без учёта его содержания в синовиальной жидкости сустава. Это связано как с простотой и воспроизводимостью метода для возможного использования TGF-β3 как предиктора ответа на внутрисуставную инъекцию ГК, так и с трудностями забора синовиальной жидкости у пациентов с ОА КС в связи со снижением её синтеза при данной нозологии. Наши результаты демонстрируют, что более высокий уровень TGF-β3 может ассоциироваться с более выраженным клиническим эффектом внутрисуставного введения ГК: происходит заметное улучшение функции сустава, уменьшение уровня боли, длительности утренней скованности, снижение потребности в НПВП. Между группами пациентов с разным ответом на терапию ГК выявлены статистически значимые различия по уровням TGF-β3 исходно ($p=0,047$) и через 6 месяцев ($p=0,009$). Недоста-

точная эффективность локальной терапии ГК у пациентов с исходно более низким уровнем сывороточного TGF-β3 в нашем исследовании согласуется с представлением о TGF-β3 как об активном медиаторе процессов регенерации хрящевой ткани.

Важно помнить, что помимо молекулярных механизмов эффект внутрисуставных инъекций ГК может зависеть как от клинических факторов (фенотип и стадия ОА КС, возраст, пол, индекс массы тела), так и от используемой ГК (её струк-

тура, молекулярная масса), наличия сопутствующих заболеваний [6].

Нами получены данные о низких уровнях TGF-β3 у пациентов с ОА КС и ВБНК, что может влиять на эффективность терапии ГК. В ранее проведённом нами исследовании [12] продемонстрировано отсутствие клинического эффекта после инъекции ГК у пациентов с ОА КС, имеющих ВБНК, тогда как в группе пациентов без ВБНК отмечался положительный клинический эффект после инъекции ГК. Таким образом, бо-

Таблица 3. Динамика уровней TGF-β3 в сыворотке крови после внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты в группах пациентов с остеоартритом коленного сустава (Ме [25-75])

Показатели	Группа 1 (n=17)	Группа 2 (n=23)	P ₁₋₂
TGF-β3 исходно, пг/мл	18,83 (8,04-74,86)	6,52 (5,61-9,86)	0,047
TGF-β3 через 6 месяцев, пг/мл	20,23 (5,77-47,53)	5,61 (3,94-8,8)	0,009
	p _{1исх-6 мес} = 0,807	p _{2исх-6 мес} = 0,295	

Примечания: n – число пациентов в группе; p₁₋₂ – различия между 1-й и 2-й группами; p_{1исх-6 мес} – различия внутри группы 1 исходно и через 6 месяцев, p_{2исх-6 мес} – различия внутри группы 2 исходно и через 6 месяцев, TGFβ3 – трансформирующий фактор роста бета 3.

Таблица 4. Уровень TGF-β3 у пациентов с остеоартритом коленного сустава при наличии и отсутствии варикозной болезни нижних конечностей (Ме [25-75])

Показатели	ВБНК есть (n=11)	ВБНК нет (n=29)	P ₁₋₂
TGF β3 исходно, пг/мл	6,07 (3,79-8,95)	14,72 (6,52-44,54)	0,034
TGF β3 через 6 месяцев, пг/мл	4,55 (2,58-5,61)	11,98 (5,46-30,05)	0,008
	p _{1исх-6 мес} = 0,092	p _{2исх-6 мес} = 0,567	

Примечания: p₁₋₂ – различия между группами; p_{1исх-6 мес} – различия внутри группы с ВБНК исходно и через 6 месяцев, p_{2исх-6 мес} – различия внутри группы без ВБНК исходно и через 6 месяцев, n – число пациентов в группе; ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей; TGFβ3 – трансформирующий фактор роста бета 3.

Таблица 5. Корреляционные связи уровня TGF-β3 с клиническими исходами локальной терапии гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленного сустава

Клинические параметры	p	r _s
Клиническая эффективность внутрисуставной инъекции гиалуроновой кислоты, по мнению пациента	0,015	0,386
Длительность эффекта, по мнению пациента (мес.)	<0,001	0,633
Возврат WOMAC к исходному уровню (мес.)	<0,001	0,565
% снижения WOMAC		
– через 3 мес.	0,017	0,381
– через 6 мес.	0,029	0,351
– через 1 год	<0,001	0,547
Утренняя скованность (мин.)		
– через 3 мес.	<0,001	-0,525
– через 6 мес.	0,046	-0,321
Стартовая боль		
– через 3 мес.	0,004	-0,446
– через 6 мес.	0,039	-0,333
– через 12 мес.	0,001	-0,536
% снижения потребности в НПВП		
– через 3 мес.	0,023	0,368
– через 6 мес.	0,007	0,428
– через 1 год	< 0,001	0,559

лее низкий уровень TGF-β3 у пациентов с ВБНК может быть связан с недостаточной эффективностью лечения препаратами ГК, однако, для окончательных выводов требуются дальнейшие исследования. Наши результаты косвенно согласуются с исследованиями, посвященными роли суперсемейства TGF-β в прогрессировании ВБНК. В одном из них описано снижение экспрессии рецептора TGFβR2 на ранних стадиях заболевания, а TGFβR3 на поздних [13], в другом продемонстрировано значительное снижение содержания общего TGF-β в стенках варикозных вен [14]. Учитывая распространённость ОА КС и ВБНК, дальнейшие исследования их взаимного влияния в рамках эффективности лечения ОА КС являются перспективными и многообещающими.

Выводы

1. У пациентов с ОА КС уровень TGF-β3 в сыворотке крови может влиять на выраженность и длительность эффекта локальной инъекционной терапии ГК. Хороший клинический эффект после инъекции ГК (снижение

суммарного количества баллов по WOMAC, потребности в НПВП, длительности утренней скованности) развивается у пациентов с более высоким уровнем TGF-β3. При низких уровнях TGF-β3 внутрисуставное введение ГК менее эффективно.

2. У пациентов с ОА КС с более высоким уровнем TGF-β3 позитивный клинический ответ на локальную инъекционную терапию ГК сохраняется от 6 месяцев до 1 года. Вероятно, внутрисуставная инъекция ГК в течение указанного срока может модулировать уровень TGF-β3, на что косвенно указывают более значимые его различия между группами с позитивным ответом на лечение и его отсутствием, выявленные нами через 6 месяцев ($p_{1,2}=0,009$) в сравнении с исходными различиями ($p_{1,2}=0,047$).
3. У пациентов с ОА КС и сопутствующей ВБНК определяется более низкий уровень TGF-β3 сыворотки крови. Это может объяснять менее выраженный клинический эффект или его отсутствие после внутрисуставного введения ГК у данной группы пациентов.

Литература

1. Ouyang Y., Dai M. Global, regional, and national burden of knee osteoarthritis: findings from the Global Burden of Disease study 2021 and projections to 2045. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*. 2025;20:766. doi:10.1186/s13018-025-06140-0.
2. Steinmetz J.D., Culbreth G.T., Haile L.M., et al. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023;5(9):e508–e522. doi:10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
3. Osteoarthritis. World Health Organization. [Electronic resource]. Mode of access: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/osteoarthritis>. Date of access: 28.09.2025.
4. Мартусевич Н.А., Сорока Н.Ф., Тябут Т.Д., и др. Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями. *Рецепт*. 2021;24(2):288–298.
5. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27(11):1578–1589. doi:10.1016/j.joca.2019.06.011.
6. Шилина К.Г., Выхристенко Л.Р. Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты в терапии остеоартрита коленного сустава: краткий обзор. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2025;3:9–17.
7. Du X., Cai L., Xie J., et al. The role of TGF-beta3 in cartilage development and osteoarthritis. *Bone Research*. 2023;11(2). doi:10.1038/s41413-022-00239-4.
8. Liu H., Müller P.E., Aszódi A., et al. Osteochondrogenesis by TGF-β3, BMP-2 and noggin growth factor combinations in an ex vivo muscle tissue model: Temporal function changes affecting tissue morphogenesis. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2023;11(1140118). doi:10.3389/fbioe.2023.1140118.
9. Cherifi C., Monteagudo S., Lories R.J. Promising targets for therapy of osteoarthritis: a review on the Wnt and TGF-β signalling pathways. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021;13:1–17. doi:10.1177/1759720X211006959.
10. Blaney Davidson E.N., Vitters E.L., van der Kraan P.M., et al. Expression of transforming growth factor-β (TGFβ) and the TGFβ signalling molecule SMAD-2P in spontaneous and instability-induced osteoarthritis: role in cartilage degradation, chondrogenesis and osteophyte formation. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006;65(11):1414–1421. doi:10.1136/ard.2005.045971.
11. Lee J.H., Kim P.Y., Pyun Y.C., et al. Cartilage regeneration using transforming growth factor-beta 3-loaded injectable crosslinked hyaluronic acid hydrogel. *Biomaterial Science*. 2024;12(2):479–494. doi:10.1039/D3BM01008B.
12. Шилина К.Г., Выхристенко Л.Р. Клинический эффект внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты при остеоартрите коленного сустава у пациентов с варикозной болезнью нижних конечностей. *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : материалы 80 науч. сессии, посвящ. 90-летию образования ВГМУ, Витебск, 29–30 янв. 2025 г. Витебск : ВГМУ, 2025.*
13. Serralheiro P., Novais A., Cairrão E., et al. Variability of MMP/TIMP and TGF-β1 Receptors throughout the Clinical Progression of Chronic Venous Disease. *International journal of molecular sciences*. 2017;19(1):6. doi:10.3390/ijms19010006.
14. Bruczko-Goralewska M., Romanowicz L., Bączyk J., et al. Peptide growth factors and their receptors in the vein wall. *Journal of Investigative Medicine*. 2019;67(8):1149–1154. doi:10.1136/jim-2019-001075.

Сведения об авторах

Шилина Кристина Геннадьевна – ст. преп. кафедры общей врачебной практики Витебского государственного медицинского университета». E-mail: beshta.kris@yandex.ru. Выхристенко Людмила Ростиславна – д.м.н., проф., зав. каф. общей врачебной практики Витебского государственного медицинского университета. ORCID 0000-0002-6149-6973.

Поступила 27.10.2025.