

УДК 616.728.2/.3-007.248-071-036.1-092

СИНЯЧЕНКО О.В., ЕРМОЛАЕВА М.В., ГЕЙКО И.А., ТАКТАШОВ Г.С., ЮТОВЕЦ Т.С.

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, г. Красный Лиман, Украина

РОЛЬ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГОНАРТРОЗА

Резюме. Актуальность проблем остеоартроза коленных сочленений (гонартроза) обусловлена широкой его распространенностью и высоким риском развития ограничений функции суставов с нарушением трудоспособности и снижением качества жизни пациентов. **Целью и задачами** данной работы стала оценка роли костного метаболизма при разных вариантах клинического течения гонартроза, связей с развитием остеопороза, с костно-деструктивными изменениями коленных суставов по данным рентгенографии, сонографии, магнитно-резонансной томографии, рентгеновской денситометрии. **Материал и методы.** Обследовано 104 больных остеоартрозом (47 % мужчин и 53 % женщин) в возрасте от 32 до 76 лет. Гонартроз установлен в 96 % наблюдений. Манифестный реактивный синовит по результатам клинико-сонографического исследования диагностирован в 62 % случаев, полиартроз — в 55 %, системный остеопороз — в 14 %, остеокистоз — в 91 %, а спондилопатия в виде остеохондроза и дугоотростчатого артроза — в 72 %.

Результаты. У больных гонартрозом наблюдаются значительные изменения в крови маркеров костного метаболизма (МКМ), проявляющиеся дисбалансом остеоассоциированных макроэлементов (кальция, магния, фосфора) с развитием гипокальциемии, которая регистрируется соответственно в 98 %, высокой активностью щелочной фосфатазы (в 47 % случаев), признаками гиперпаратиреозидизма и гиперостеокальциемией. Нарушения костного метаболизма при остеоартрозе коленных сочленений связаны с темпами прогрессирования заболевания и распространенностью суставного синдрома, а показатели МКМ могут иметь прогностическое значение. МКМ (остеоассоциированные макроэлементы, гормоны — паратирин, кальцитонин, остеокальцин, а также фермент щелочная фосфатаза) участвуют в патогенетических построениях гонартроза, определяя развитие отдельных рентгенологических, сонографических и магнитно-резонансных артикулярных и периартикулярных признаков патологии коленных суставов (степень сужения суставных щелей, эпифизарный остеопороз, трабекулярный отек в мышечках бедренной и большеберцовой костей, изменения рогов менисков, формирование кист Бейкера, интраартикулярных хондромных тел и тел Гоффа). **Вывод.** Нарушения костного метаболизма имеют клинико-патогенетическое значение при гонартрозе, что требует разработки специальной медицинской технологии проведения лечебно-реабилитационных мероприятий у таких больных.

Ключевые слова: гонартроз, кость, метаболизм, патогенез.

Введение

Остеоартроз является хроническим (чаще всего прогрессирующим) заболеванием суставов, которое характеризуется постепенной деградацией хряща, структурными изменениями субхондральной кости, развитием костных кист и краевых остеофитов, скрытым или явным синовитом, поражением периартикулярных тканей [3]. Остеоартрозом страдает каждый пятый житель земного шара [7], причем данное заболевание является самым частым среди патологии опорно-двигательного аппарата во всех регионах планеты. Актуальность проблем остеоартроза коленных сочленений (гонартроза) обусловлена не только его широкой распространенностью, но и высоким риском развития ограничений функции суставов, которые приводят к нарушению трудоспособности и снижению качества жизни пациентов [5].

Вопросы ранней диагностики и аспекты патогенеза гонартроза требуют проведения дальнейших интенсив-

ных исследований [4, 8]. Эти проблемы стали относиться к одним из наиболее значимых в современной ревматологии [1]. Можно предположить, что определение маркеров костного метаболизма (МКМ) при гонартрозе будет способствовать раскрытию новых звеньев патогенеза заболевания.

Целью и задачами данной работы стала оценка роли костного метаболизма при разных вариантах клинического течения гонартроза, связей с развитием остеопороза, с костно-деструктивными изменениями коленных суставов по данным рентгенографии, сонографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и рентгеновской денситометрии.

© Синяченко О.В., Ермолаева М.В., Гейко И.А., Такташов Г.С., Ютовец Т.С., 2016

© «Травма», 2016

© Заславский А.Ю., 2016

Материал и методы

Обследовано 104 больных остеоартрозом (47 % мужчин и 53 % женщин) в возрасте от 32 до 76 лет (55,3~[46,0÷64,6] года). Гонартроз установлен в 100 (96 %) наблюдениях. Манифестный реактивный синовит по результатам клиничко-сонографического исследования диагностирован в 62 % случаев, полиартроз — в 55 %, системный остеопороз — в 14 %, остеокитоз — в 91 %, а спондилопатия в виде остеохондроза и дугоотростчатого артроза — в 72 %.

Пациентам выполняли рентгенологическое (аппарат Multix-Compact-Siemens, Германия) и ультразвуковое (сонограф Envisor-Philips, Нидерланды) исследование периферических суставов и позвоночника, двухэнергетическую рентгеновскую остеоденситометрию проксимального отдела бедренной кости (денситометр QDR-4500-Delphi-Hologic, США) и МРТ коленных сочленений (томограф Signa-Excite-HD, Германия). В процессе обследования оценивали остеодефицитные индексы Барнетта — Нордина, Рохлина, дисковости и вогнутости, а также значения минеральной плотности кости. Индекс прогрессирования остеоартроза (PI_{OA}) оценивали по формуле: $PI_{OA} = [(A + B) \times C] \times 2$, где A — суставной счет, B — индекс Ричи, C — рентгенологическая стадия болезни, 2 — поправочный коэффициент для больных с синовитом. Индекс тяжести гонартроза (WI_{GA}) подсчитывали по формуле: $WI_{GA} = (C^2 + E) : D$, где C — рентгенологическая стадия, E — сумма рентгено-сонографических признаков и D — длительность клинической манифестации заболевания.

В крови изучали концентрации остеоассоциированных макроэлементов (кальция (Ca), магния (Mg), фосфора (P)) с использованием атомно-эмиссионного спектрометра с индуктивно-связанной аргоновой плазмой IRIS-Intepid-II-XDL (Великобритания). Иммуноферментным методом (ридер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франция, наборы ProCon, Россия, и DRG, США) исследовали содержание в сыворотке крови паратиреоидного гормона (ПГ), кальцитонина (КТ) и остеокальцина (ОК), активность в сыворотке щелочной фосфатазы (ЩФ) определяли на анализаторе Olympus-AU640 (Япония). В качестве контроля обследовано 25 практически здоровых людей в возрасте от 19 до 62 лет, среди которых было 9 мужчин и 16 женщин. Подсчитывали степень изменения показателя у каждого больного (δN) по формуле:

$$\delta N = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \left[\frac{(M_1 - M_2)}{SD} \right]^2},$$

где M_1 — значение у пациента, M_2 — среднее значение у здоровых, SD — стандартное отклонение значения у здоровых, n — число признаков.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica StatSoft, США). Оценивали медианы (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), коэффициенты корреляции (r), критерии дисперсии (D), Стьюден-

та, Уилкоксона — Рао, Макнемара — Фишера и достоверность статистических показателей (p).

Результаты

У здоровых людей показатели в крови Ca составили $99,40 \pm 0,68$ мг/л, Mg — $27,20 \pm 0,71$ мг/л, P — $412,70 \pm 9,17$ мг/л, ПГ — $31,70 \pm 2,29$ пг/мл, КТ — $16,50 \pm 2,27$ пг/мл, ОК — $8,60 \pm 0,93$ нг/мл, активности ЩФ — $88,90 \pm 5,39$ Е/л. По данным многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона — Рао, на интегральные параметры МКМ у больных гонартрозом мало влияют распространенность и рентгенологическая стадия суставного синдрома. Вместе с тем имеется зависимость МКМ от пола больных и их возраста, хотя, как свидетельствует ANOVA, гендерные особенности отдельных показателей МКМ отсутствовали, а с возрастом пациентов установлена лишь обратная корреляционная связь параметров ПГ. Если уровни в крови остеоассоциированных макроэлементов и гормонов при гонартрозе с остеопорозом не изменялись, то активность ЩФ у таких пациентов достоверно возрастала — на 32 % (рис. 1).

Остеоартроз коленных суставов оказывает незначительное влияние на отдельные показатели МКМ, о чем свидетельствуют результаты ANOVA. Как видно из табл. 1, установлена прямая корреляционная связь WI_{GA} с уровнем ОК, а однофакторный дисперсионный анализ продемонстрировал влияние на WI_{GA} содержания в крови Ca. Следовательно, отдельные параметры МКМ определяют тяжесть течения гонартроза. В этой связи мы считаем, что при гонартрозе показатели в крови Ca < 45 мг/л (< M-SD больных) являются прогнознегативными в отношении течения заболевания.

При остеоартрозе коленных суставов изменения (больше или меньше M \pm SD) показателей Ca выявлены в 98 % наблюдений, Mg — в 92 %, P — в 16 %, ПГ — в 54 %, КТ — в 36 %, ОК — в 63 %, активности ЩФ — в 47 % (рис. 2). Показатели δN составляют $3,30 \pm 0,24$ о.е., а повышенный δN

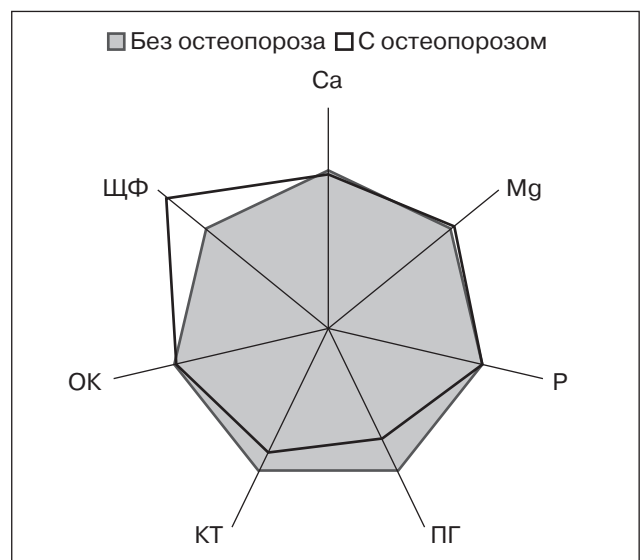


Рисунок 1. Изменения уровней МКМ у больных гонартрозом с остеопорозом и без такового, которые приняты за 100 %

Таблица 1. Корреляционно-дисперсионные связи показателей тяжести течения гонартроза с параметрами МКМ

МКМ	Характер связи			
	Корреляция WI_{GA} с МКМ		Влияние МКМ на WI_{GA}	
	r	p r	D	p D
Ca	-0,111	0,323	3,10	0,048
Mg	+0,074	0,509	1,13	0,328
P	+0,131	0,240	1,52	0,224
ПГ	-0,032	0,776	0,86	0,426
КТ	-0,087	0,437	0,08	0,925
ОК	+0,238	0,032	1,47	0,234
ЩФ	+0,109	0,328	1,01	0,371

(> 2 о.е.) обнаружен у 57 % от числа обследованных больных. Отсутствует достоверное дисперсионное влияние δN на развитие гонартроза. Вместе с тем с δN обратно соотносятся показатели в крови Ca, Mg и P. Существуют прямые корреляционные связи между δN и WI_{GA} , а как показал ANOVA, имеет место дисперсионная зависимость от δN показателей кальцемии и магниемии. С выраженностью δN связаны также параметры WI_{GA} .

Обсуждение

После проведенного ANOVA/MANOVA установлено, что содержание КТ и ОК влияет на интегральные сонографические признаки гонартроза. Однофакторный дисперсионный анализ показал влияние активности ЩФ на степень сужения суставных щелей, развитие эпифизарного остеопороза и изменения рогов менисков, уровень КТ — на формирование кист Бейкера, ОК — на интраартикулярные тела Гоффа. Мы считаем, что содержание в крови КТ < 2 пг/мл (< M-SD больных с кистами Бейкера) является фактором риска развития таких подколенных кист, а гипокальцитонинемия < 4 пг/мл (< M-SD здоровых) участвует в патогенетических построениях этого про-

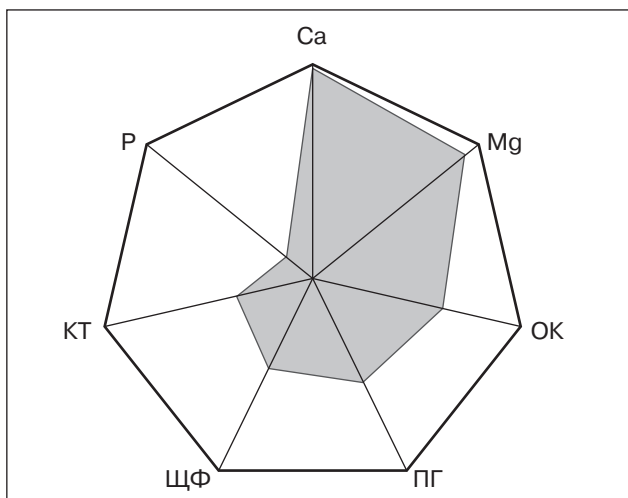


Рисунок 2. Частота изменений показателей МКМ (<M ± SD> здоровых) у больных с гонартрозом (%)

цесса. Как демонстрирует ANOVA, высокие значения δN (> 2 о.е.) могут у больных гонартрозом влиять на развитие внутрисуставных кальцинатов, кист Бейкера и тел Гоффа.

С учетом выполненного ANOVA/MANOVA, ни один из МКМ не оказывал достоверного влияния на интегральные МРТ-признаки гонартроза. По данным однофакторного дисперсионного анализа, параметры кальцемии влияли на развитие трабекулярного отека в мышечках бедренной кости и остеокистоза, а также изменения заднего рога медиального мениска, уровень магниемии оказывал воздействие на появление трабекулярного отека в мышечках большеберцовой кости, ПГ — на изменения переднего рога латерального мениска, ОК — на формирование внутрисуставных хондромных тел. От интегрального показателя δN зависели появление внутрисуставных хондромных тел и изменения заднего рога медиального мениска. Эти сведения получены на основе проведенного ANOVA.

В заключение следует отметить, что кости представляют собой чрезвычайно плотную специализированную форму соединительной ткани, в которой межклеточный матрикс занимает значительный объем и выполняет основные функции. На поверхности кости располагаются остеобласты, выделяющие матриксные пузырьки, содержащие Ca и P, а основной функцией этих клеток является белковый синтез, формирование коллагеновой сети и продукция ОК. Составные компоненты межклеточного матрикса при гонартрозе могут связывать адгезивные белки, взаимодействующие с клеточными рецепторами (интегринами), и фиксировать клетки в межклеточном пространстве. От неколлагеновых белков при остеоартрозе коленных суставов могут зависеть минерализация, формирование кости, синтез коллагена, процессы межклеточного взаимодействия и ремоделирования костной ткани [2, 6].

Выводы

1. У больных гонартрозом наблюдаются значительные изменения в крови МКМ, проявляющиеся дисбалансом остеоассоциированных макроэлементов (Ca, Mg, P) с развитием гипокальциемии, которая регистрируется соответственно в 98 %, высокой активностью ЩФ (в 47 % случаев), признаками гиперпаратиреоза и гиперостеокальциемией.

2. Нарушения костного метаболизма при остеоартрозе коленных сочленений связаны с темпами прогрессирования заболевания и распространенностью суставного синдрома, а показатели МКМ могут иметь прогностическое значение.

3. МКМ (остеоассоциированные макроэлементы — Ca, Mg, P и гормоны — ПГ, КТ, ОК, а также фермент ЩФ) участвуют в патогенетических построениях гонартроза, определяя развитие отдельных рентгенологических, сонографических и магнитно-резонансных артикулярных и периартикулярных признаков патологии коленных суставов (степень сужения суставных щелей, эпифизарный остеопороз, трабекулярный отек в мышечках бедренной и большеберцовой костей, изменения рогов менисков, формирование кист Бейкера, интраартикулярных хондромных тел и тел Гоффа).

Список літератури

1. Allen K.D. Patient and provider interventions for managing osteoarthritis in primary care: Protocols for two randomized controlled trials / K.D. Allen, H.B. Bosworth, D.S. Brock, J.G. Chapman // *BMC Musculoskelet. Disord.* — 2012. — Vol. 13, № 1. — P. 60-65.
2. Di Munno O. Effects of glucocorticoid treatment on focal and systemic bone loss in rheumatoid arthritis / O. Di Munno, A. Delle Sedie // *J. Endocrinol. Invest.* — 2015. — Vol. 31, № 7. — P. 43-47.
3. Felson D.T. Osteoarthritis: Virtual joint replacement as an outcome measure in OA / D.T. Felson // *Nat. Rev. Rheumatol.* — 2012. — Vol. 8, № 4. — P. 187-188.
4. Gelber A.C. Knee pain and osteoarthritis: lessons learned and lessons to be learned / A.C. Gelber // *Ann. Intern. Med.* — 2015. — Vol. 155, № 11. — P. 786-787.
5. Pereira D. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review / D. Pereira, B. Peleteiro, J. Araújo, J. Branco // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2011. — Vol. 19, № 11. — P. 1270-1285.
6. Phillips K. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis / K. Phillips, A. Aliprantis, J. Coblyn // *Drugs. Aging.* — 2014. — Vol. 23, № 10. — P. 773-779.
7. Wang M. Recent progress in understanding molecular mechanisms of cartilage degeneration during osteoarthritis / M. Wang, J. Shen, H. Jin, H.J. Im // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2013. — Vol. 1240, № 12. — P. 61-69.
8. Zhai Y. Basic research progress of knee osteoarthritis / Y. Zhai, G.D. Gao, S.Y. Xu // *Zhongguo Gu Shang.* — 2012. — Vol. 25, № 1. — P. 83-87.

Получено 24.02.16 ■

Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В., Гейко І.А., Такташов Г.С., Ютовець Т.С.

Донецький національний медичний університет імені М. Горького, м. Красний Лиман, Україна

Syniachenko O.V., Yermolaeva M.V., Heiko I.A., Taktashov G.S., Yutovets T.S.

Donetsk National Medical University named after M. Horkyi, Krasnyi Lyman, Ukraine

РОЛЬ КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОНАРТРОЗУ

Резюме. Актуальність проблем остеоартрозу колінних зчленувань (гонартрозу) обумовлена значною його поширеністю і високим ризиком розвитку обмежень функції суглобів із порушенням працездатності та зниженням якості життя пацієнтів. **Метою і задачами** цієї роботи стала оцінка ролі кісткового метаболізму при різних варіантах клінічного перебігу гонартрозу, зв'язків із розвитком остеопорозу, з кістково-деструктивними змінами колінних суглобів за даними рентгенографії, сонографії, магнітно-резонансної томографії, рентгеновської денситометрії. **Матеріал і методи.** Обстежено 104 хворі на остеоартроз (47 % чоловіків і 53 % жінок) віком від 32 до 76 років. Гонартроз встановлено у 96 % спостережень. Маніфестний реактивний синовіт за результатами клініко-сонографічного дослідження діагностований у 62 % випадків, поліартроз — у 55 %, системний остеопороз — у 14 %, остеокістоз — у 91 %, а спондилопатія у вигляді остеохондрозу та дуговідростчастого артрозу — у 72 %. **Результати.** У хворих на гонартроз спостерігаються значні зміни в крові маркерів кісткового метаболізму (МКМ), що виявляються дисбалансом остеоасоційованих макроелементів (кальцію, магнію, фосфору) з розвитком гіпокальціємії, яка реєструється відповідно в 98 % випадків, високою активністю лужної фосфатази (у 47 %), ознаками гіперпаратиреоїдизму і гіперостеокальцинемією. Порушення кісткового метаболізму при остеоартрозі колінних зчленувань пов'язані з темпами прогресування захворювання та поширеністю суглобового синдрому, а показники МКМ можуть мати прогностичне значення. МКМ (остеоасоційовані макроелементи, гормони — паратирин, кальцитонін, остеокальцин, а також фермент лужна фосфатаза) беруть участь у патогенетичних побудовах гонартрозу, визначаючи розвиток окремих рентгенологічних, сонографічних і магнітно-резонансних артикулярних і периартикулярних ознак патології колінних суглобів (ступінь звуження суглобових щілин, епіфізарний остеопороз, трабекулярний набряк у виростках стегнової та великогомілкової кісток, зміни рогів менісків, формування кіст Бейкера, інтраартикулярних хондронних тіл і тіл Гоффа). **Висновок.** Порушення кісткового метаболізму мають клініко-патогенетичне значення при гонартрозі, що вимагає розробки спеціальної медичної технології проведення лікувально-реабілітаційних заходів у таких хворих.

Ключові слова: гонартроз, кістка, метаболізм, патогенез.

THE ROLE OF BONE METABOLISM IN THE PATHOGENESIS OF GONARTHROSIS

Summary. The topicality of the problems of the knee joints osteoarthritis (gonarthrosis) is caused by its wide spreading and high risk of the restriction of joint function with the further disability and reduced quality of patients' life. The **goal** and the **objectives** of this study were to evaluate the role of the bone metabolism with different variants of the clinical course of gonarthrosis, the links with the development of osteoporosis, bone destructive changes in the knee joints according to the findings of X-ray, sonography, magnetic imaging, X-ray densitometry. **Material and methods.** We observed 104 patients with osteoarthritis (47 % men and 53 % women) aged from 32 to 76 years old. Gonarthrosis is revealed in 96 % of the cases. Overt reactive synovitis was diagnosed in 62 % of the cases by the results of the clinical and sonographic study, polyarthrosis in 55 %, systemic osteoporosis in 14 %, osteocystosis in 91 %, spondylopathy as osteochondrosis and athrosis of facet joints was detected in 72 %. **Results.** Significant changes in the blood markers of bone metabolism in the patients with gonarthrosis are observed, at the same time it reveals itself in the imbalance of osteoassociated macroelements (calcium, magnesium, phosphorus) with the development of hypocalcemia, which was detected in 98 %, high activity of alkaline phosphatase (47 % of the cases), signs of hyperparathyroidism and hyperosteocalcaemia. Bone metabolic disturbances in the knee joints osteoarthritis are associated with the rates of the progression of the disease and the spreading of the articular syndrome, and the indices of blood markers of bone metabolism can have a prognostic value. Markers of bone metabolism (osteoassociated macroelements, hormones parathyrin, calcitonin, osteocalcin, and alkaline phosphatase enzyme) are involved in the pathogenetic construction of gonarthrosis and they determine the development of individual radiographic, sonographic and magnetic imaging articular and periarticular signs of the pathology of the knee joints (the degree of narrowing of the articular slits, epiphyseal osteoporosis, trabecular oedema in the condyles of the femur (thigh-bone) and tibia (shinbone), the changes of the horns of meniscus, the formation of Baker cysts, intraarticular cartilage flaps and Hoffa bodies). **Conclusion.** The bone metabolic disturbances have clinical and pathogenetic significance in gonarthrosis that requires the development of specific medical technologies for treatment and rehabilitation of such patients.

Key words: osteoarthritis, bone, metabolism, pathogenesis.