

ГІПЕРКАЛЬЦЕМІЯ ЯК МАРКЕР ОСТЕОЛІЗУ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ОСТЕОАРТРОПАТІЇ СТОПИ

А. П. Лябах, О. Е. Міхневич, О. М. Магомедов, В. М. Пятковський, І. А. Видиш
ДУ “Інститут травматології та ортопедії АМН України”, м. Київ

HYPERCALCEMIA AS THE MARKER OF OSTEOLYSIS IN DIABETIC OSTEOARTHROPATHY OF THE FOOT

A. P. Liabakh, O. E. Mikhnevych, O. M. Magomedov, V. M. Piatkovskiy, I. A. Vidish

Results of investigations of 30 patients with diabetic osteoarthropathy of the foot have been analyzed. Progression of the process was defined by modified Eichenholz classification. The examination included the radiologic signs of osteolysis and heterotopic ossification, level of calcium, phosphorus and alkaline phosphatase in the blood serum, calcium and phosphorus level in 24 hours urine.

The hypercalcemia with an average calcium level 3.19 ± 0.08 ($2.64-3.55$ mmol/l) was typical for most cases (13 from 15) of acute stage, it was combined with osteolysis and heterotopic ossification. Contrary to this for the chronic stage (15 patients) in all cases the absence of osteolytic changes and normal level of serum calcium (mean 2.34 ± 0.05 ; $2.04-2.7$ mmol/l), $p=0.05$ for *t*-test for different dispersions was typical. The hypercalcemia was reliably depended on the osteolysis ($p < 0.001$; χ^2 test).

Key words: diabetic osteoarthropathy, hypercalcemia, osteolysis.

ГИПЕРКАЛЬЦЕМИЯ КАК МАРКЕР ОСТЕОЛИЗА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОАРТРОПАТИИ СТОПЫ

А. П. Лябах, О. Э. Михневич, А. М. Магомедов, В. М. Пятковский, И. А. Выдыш

Проанализированы результаты обследования 30 пациентов с диабетической остеоартропатией стопы. Стадию процесса определяли при помощи модифицированной классификации Eichenholz. Обследование включало выявление рентгенологических признаков остеолита и гетеротопической оссификации, уровня кальция, фосфора и щелочной фосфатазы сыворотки крови, кальция и фосфора в суточной моче.

Острая стадия в большинстве случаев (13 из 15) характеризовалась гиперкальциемией со средним уровнем кальция $3,19 \pm 0,08$ ($2,64-3,55$ ммоль/л), она сочеталась с остеолитом и гетеротопической оссификацией. В противоположность этому, хроническая стадия (15 пациентов) во всех случаях характеризовалась отсутствием остеолита и нормальным уровнем сывороточного кальция (в среднем $2,34 \pm 0,05$; $2,04-2,7$ ммоль/л), $p=0,05$ для *t*-теста разных дисперсий. Гиперкальциемия достоверно зависела от остеолита ($p < 0,001$; χ^2 -тест).

Ключевые слова: диабетическая остеоартропатия, гиперкальциемия, остеолит.

Вступ

Діабетичну остеоартропатію (ДОА) визначають як неінфекційне захворювання суглобів та кісткової тканини у хворих на цукровий діабет (ЦД), що проявляється раптовим та швидким остеолізом, множинними переломами, руйнуванням суглобів та утворенням деформації відповідного сегмента кінцівки. Найчастішою локалізацією ДОА є стопа та гомілковостопний суглоб, у класифікаціях їх об'єднують в єдину нозологію – ДОА стопи [4, 11].

Основним етіологічним чинником ДОА є *соматична та автономна нейропатія*, властива хворим на ЦД, і в цьому аспекті ДОА нічим не відрізняється від інших неврогенних артропатій.

Одним з основних рентгенологічних симптомів гострої стадії ДОА є *остеоліз*, який є специфічною ознакою лише тому, що його пов'язують з клінікою ЦД

у конкретного хворого. Термін “остеоліз” доволі часто використовують для опису деструкції кістки при остеомієліті, первинних та метастатичних пухлинах кісток, захворюваннях крові [5, 8, 12], тому диференціація остеолізу та деструкції, як рентгенологічних симптомів, має важливе значення для діагностики та лікування ДОА.

Остеоліз – це надмірна локальна остеорезорбція, викликана збільшенням кількості та посиленням функції остеокластів. При остеолізі спостерігають гіперкальциемію, тривалість якої обумовлює гетеротопічну кальцифікацію та осифікацію м'яких тканин. Найчастішою причиною гіперкальциемії вважають первинний гіперпаратирозидизм та метастази раку в кістки [5]. Біомінералізація екстрацелюлярного матриксу є нормальним фізіологічним процесом, необхідним для оптимального розвитку та функції кісткової тканини, зубів та хрящової росткової зони [6]. Ряд захворювань, у тому числі ЦД, характеризуються порушенням Са і Р гомеостазу,

що, з одного боку, спричиняє порушення мінералізації кісткової тканини, а з іншого – викликає гетеротопічну кальцифікацію та осифікацію м'яких тканин, зокрема артерій та параартикулярних структур.

Патолофізіологічний взаємозв'язок остеолізу, гіперкальцемії та гетеротопічної осифікації при ДОО не висвітлений у літературі. Між тим, дослідження цього питання має важливе значення для діагностики гострої стадії ДОО.

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок остеолізу, гіперкальцемії та гетеротопічної осифікації у хворих на ДОО стопи.

Матеріали і методи

Матеріалом для роботи стали 30 пацієнтів із ДОО стопи, які були обстежені в клініці ДУ "ІТО АМН України". Усі пацієнти мали нейропатичну форму ураження. Вік хворих становив від 20 до 58 років, чоловіків було 13, жінок – 17.

На ЦД *I типу* страждали 6 пацієнтів, *II типу* – 24 пацієнти. Стадію процесу визначали за модифікованою класифікацією Eichenholz S. N. [4], локалізацію – за Sanders L.J. та Frykberg R.G. [11]. У 0–I стадіях (гострий період) процесу перебували 15 пацієнтів; у II–III стадіях (хронічний період) процесу – інші 15. Розподіл хворих за локалізацією ураження наведений у табл. 1.

Відбір пацієнтів для дослідження передбачав відсутність гнійно-некротичного ураження, збережену функцію печінки та нирок (нормальні значення АЛТ, АСТ, креатиніну, сечовини сироватки крові).

Для постановки діагнозу гострої стадії ДОО користувались *клініко-лабораторними критеріями*, які ми верифікували за їх діагностичною значимістю [3]:

1) *обов'язкові*:

- зниження вібраційної чутливості на обох нижніх кінцівках;
- позитивний тест Brodsky;
- локальна гіпертермія;
- відсутність лейкоцитозу;

2) *вірогідні* – незначне підвищення С-реактивного протеїну сироватки крові;

3) *додаткові* – наявність фібриногену "В" та незначне прискорення ШОЕ.

У пацієнтів досліджували вміст загального Са за допомогою по набору фірми "Simko Ltd", Р та лужної фос-

фатази в сироватці крові – за допомогою набору реагентів Ольвекс діагностикум; Са та Р – у добовій сечі. Отримані дані описової статистики щодо балансу Са оцінювали за допомогою двовибіркового t-тесту для різних дисперсій.

За *рентгенограмами* вивчали прояви остеолізу та гетеротопічної осифікації (визначення цих процесів наведено нижче). Залежність гіперкальцемії від наявності остеолізу досліджували за допомогою χ^2 -тесту.

Остеоліз – повне розсмоктування кістки без заміщення її, на відміну від деструкції, будь-якою патологічною тканиною, або правильніше, з утворенням на місці зниклої кістки фіброзної рубцевої сполучної тканини [2].

Гетеротопічна осифікація – патологічний процес, що гістологічно та рентгенологічно характеризується формуванням кістки (остеоіндукція) у м'яких тканинах, які в нормі не мають остеогенних властивостей [1].

Результати та їх обговорення

Дослідження балансу Са та Р показало, що у хворих на ДОО в *гострому періоді* (0–I стадії) майже завжди присутня гіперкальцемія: 2,64–3,55 ммоль/л (у середньому 3,19±0,08 ммоль/л). На противагу цьому, у хворих на ДОО у *хронічному періоді* (II–III стадії) рівень кальцію крові не перевищував межі норми: 2,04–2,7 ммоль/л (у середньому 2,34±0,05 ммоль/л). Різниця між середніми даними була достовірною (p=0,05) при обчисленні t-тесту для різних дисперсій. Значення Са за спостереженнями наведені в табл. 2. Рівні Р та лужної фосфатази крові, Са та Р сечі не мали особливих відхилень від норми, тому їх аналізу не надавали.

Гіперкальцемія достовірно залежала від наявності остеолізу, у хворих на ДОО у хронічному періоді були відсутні остеоліз та гіперкальцемія (табл. 3).

Остеоліз починався на фоні ущільнення параартикулярних тканин, достатньо швидко з'являлись ділянки осифікації. Прогресування остеолізу супроводжувалось посиленням осифікації м'яких тканин (рис. 1). Лише

Таблиця 2

Рівень Са крові у хворих на ДОО

Вміст Са в крові хворих на ДОО, ммоль/л			
№ хв-го	у 0–I стадії	№ хв-го	у II–III стадії
1	3,20	16	2,04
2	2,83	17	2,17
3	3,32	18	2,34
4	3,34	19	2,12
5	2,64	20	2,56
6	3,38	21	2,60
7	3,55	22	2,25
8	3,39	23	2,30
9	2,78	24	2,25
10	3,34	25	2,10
11	3,45	26	2,50
12	2,70	27	2,18
13	3,36	28	2,60
14	3,30	29	2,70
15	3,29	30	2,34

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за локалізацією ураження (згідно з Sanders L. J. та Frykberg R. G., 1993)

Тип ураження	Період	
	гострий	хронічний
I – передній відділ стопи.	3	3
II – заплесно-плесновий суглоб.	4	4
III – таранно-човноподібний, п'яtkово-кубоподібний, човноподібно-клиноподібний суглоби.	2	3
IV – гомілковостопний суглоб.	3	4
V – п'яtkова кістка	3	1

Таблиця 3
Вплив остеолізу на наявність гіперкальцемії у хворих на ДОА (увесь загал пацієнтів)

Гіперкальцемія	Остеоліз	
	присутній	відсутній
Наявна	13	0
Відсутня	2	15
Значимість відмінності (χ^2 -тест) – $p < 0,001$		

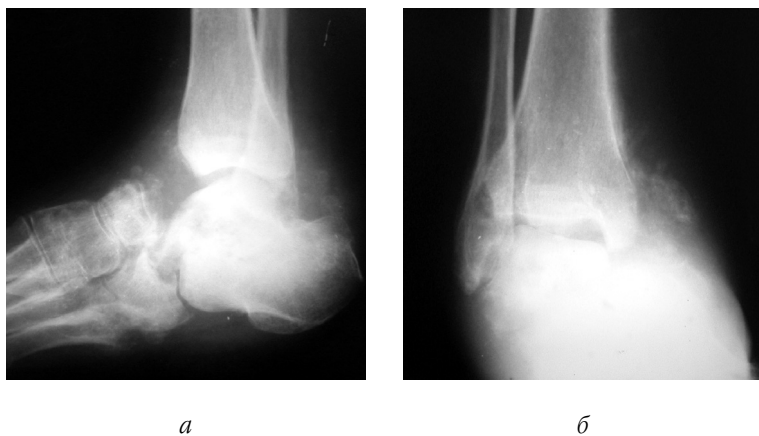


Рис. 1. Гострий період ДОА, IV тип ураження: остеоліз таранної кістки з вивихом стопи у підтаранному суглобі, ущільнення та осифікація м'яких тканин: а – бокова проекція; б – пряма

у 2 випадках гострий період при наявності остеолізу не супроводжувався гіперкальцемією та гетеротопічною осифікацією, за локалізацією обидва випадки належали до I типу ураження – пальці та плеснофалангові суглоби. Так само у 3 пацієнтів із I типом ураження, що перебували у хронічному періоді процесу, на рентгенограмах ділянок гетеротопічної осифікації не спостерігали, чіткість контурів уражених кісток створювала враження наслідків хірургічного втручання (рис. 2).



Рис. 2. Хронічний період ДОА, I тип ураження: дефекти кісток у ділянках II та III плеснофалангових суглобів, чіткість контурів створює враження наслідків резекції

Гетеротопічна осифікація супроводжувала більшість хворих на ДОА як у гострому, так і хронічному періодах, за винятком 5 випадків (2 – гострий та 3 – хронічний періоди) із локалізацією в кістках плесна (табл. 4).

Таблиця 4
Розподіл пацієнтів за наявністю гетеротопічної осифікації залежно від типу ураження та періоду захворювання

Тип ураження	Період захворювання			
	гострий		хронічний	
	ГО* є	ГО немає	ГО є	ГО немає
I тип	1	2**	–	3
II–V типи	12	–	12	–

*ГО – гетеротопічна осифікація;
 ** Відсутність гіперкальцемії.

Статистично дослідити вплив гіперкальцемії на гетеротопічну осифікацію неможливо, можна лише підтвердити, що в тих випадках, коли у гострому періоді не було підвищення Са в крові, ми не спостерігали гетеротопічної осифікації. Це збігається з відомими даними, однак дослідження та співставлення клініко-рентгенологічних та біохімічних змін у динаміці спостереження від дебюту до завершення процесу остеоартропатії напевно поглибить наші знання про патогенез уражень кісткової тканини при ДОА зокрема, та у хворих на ЦД загалом.

У літературі є згадки про те, що для I типу ураження більше властива атрофічна остеоартропатія [12]. На нашу думку, це може бути обумовлено двома чинниками:

- по-перше, резорбція невеликої маси кісткової тканини може бути недостатньою для підвищення рівню Са крові;
- по-друге, більша ішемізація дистальних відділів стопи, навіть при нейропатичній формі синдрому діабетичної стопи, може знижувати інтенсивність остеорезорбції.

Гострий період ДОА (0 та I стадії за модифікованою класифікацією S. N. Eichenholz) проявляється місцевими ознаками запалення в ділянці ураження при відсутності загальної реакції організму. Подібна дисоціація є диференційною ознакою між ДОА та гострим артритом мікробного походження [3, 8].

Основною рентгенологічною ознакою гострого періоду ДОА, власне як і інших

неврогенних артропатій, вважають *зниження кісткової речовини* або *остеоліз*. Слід відмітити, що визначення самого терміну “остеоліз” потребує доопрацювання, не кажучи про те, що його не завжди можна знайти навіть у літературі з рентгенології. Найбільш досконалим, з нашої точки зору, є визначення остеолізу, запропоноване И. Г. Лагуновой [2], та диференціація остеолізу з деструкцією, що дозволяє розмежувати порушення трофіки від проявів хірургічної інфекції та пухлин. За И. Г. Лагуновой, остеолізу піддаються найбільш периферичні відділи скелета, такі як нігтьові фаланги, п'ятковий бугор або епіфізи. У цьому кардинальна відмінність остеолізу від деструкції, яка може локалізуватись у будь-якій ділянці скелета. Слід зазначити, що в спеціальній літературі з рентгенології та публікаціях, присвячених остеолізу, доволі часто змішують ці два поняття. В основному це стосується метастазів раку в кістки, при яких має місце деструкція, швидкість якої обумовлює гіперкальцемію. Відмінність деструкції від остеолізу полягає в тому, що кістка заміщується пухлиною. Іншою відмінністю при деструкції пухлинного походження є можливість відновлення кісткової структури під впливом специфічного лікування – хіміо- та рентгенотерапії.

Отримані нами результати підтверджують дані ряду досліджень, якими доведено, що остеоліз виникає через надмірну остеокластичну резорбцію. Механізми, відповідальні за активацію цього процесу при ДОО, продовжують вивчати, установленим є факт стимуляції остеокластогенезу на фоні посилення шунтового кровотоку та ендотеліальної дисфункції [9]. Ця стимуляція остеокластогенезу відбувається не безпосередньо, а через активацію цитокінів, фактора росту пухлин та деяких інших. Аналогічний механізм руйнування кісткової тканини притаманний колагенозам, насамперед ревматоїдному артрити [7, 10].

Загалом, взаємозв'язок остеолізу, гіперкальцемії та гетеротопічної осифікації характерний для вторинного гіперпаратироїдизму.

Висновки

Діабетична остеоартропатія (ДОО) є специфічним ураженням кісток та суглобів, властивим пацієнтам із нейропатичною формою діабетичної стопи, перебіг якого має гостру та хронічну стадії (періоди).

Для гострого періоду характерними є раптовий початок, локальні гіперемія та гіпертермія. Морфологічним субстратом гострого періоду є остеоліз, вираженість та швидкість якого обумовлюють гіперкальцемію

та гетеротопічну осифікацію параартикулярних тканин у ділянці ураженого суглоба.

Остеоліз та гіперкальцемія достовірно властиві гострому періоду ДОО, тому гіперкальцемія може бути як діагностичною ознакою гострого періоду, так і маркером остеолізу.

Гетеротопічна осифікація параартикулярних тканин властива більшості випадків ДОО стопи, однак перебіг та особливості цього процесу потребують подальшого дослідження.

Література

1. Корж А. А. Гетеротопическая оссификация (взгляд на проблему) / А. А. Корж, Н. В. Дедух // Ортопед., травматол. и протезир. – 2004. – № 4. – С. 89–93.
2. Лагунова И. Г. Рентгеновская семиотика заболеваний скелета / И. Г. Лагунова. – М. : Медицина, 1966. – С. 91.
3. Лябах А. П. Клініко-лабораторна діагностика діабетичної артропатії стопи та гомілковостопного суглоба / Лябах А. П., Пятковський В. М., Турчин О. А. // Вісн. травматол., ортопед. та протезув. – 2009. – № 2. – С. 66–68.
4. Armstrong D. G. Charcot's arthropathy of the foot / D. G. Armstrong, E. J. G. Peters // J. Am. Podiatr. Med. Assoc. – 2002. – Vol. 92, № 7. – P. 390–394.
5. Clines G. A. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone / G. A. Clines, T. A. Guise // Endocrine-Related Cancer. – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 549–583.
6. Collin-Osdoby P. Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin / P. Collin-Osdoby // Circ. Res. – 2004. – Vol. 95, № 11. – P. 1046–1057.
7. Gravallese E. M. Bone destruction in arthritis / E. M. Gravallese // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61, suppl. 2. – P. ii84 – ii86.
8. Is there a systemic inflammatory response in the acute Charcot foot? / Petrova N. L., Moniz C., Elias D. A. [et al.] // Diabetes care. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 997–998.
9. Jeffcoate W. J. The role of proinflammatory cytokines in the cause of neuropathic osteoarthropathy (acute Charcot foot) in diabetes / Jeffcoate W. J., Game F., Cavanagh P. R. // Lancet. – 2005. – Vol. 366, № 10. – P. 2058–2061.
10. Osteoclast formation and activity in the pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis / Hirayama T., Danks L., Sabokbar A., Athanasou N. A. // Rheumatology. – 2002. – Vol. 41, № 11. – P. 1232–1239.
11. Sanders L. J. Charcot foot. – Ch. 7. / L. J. Sanders // Levin M. E. The Diabetic Foot / Levin M. E., O'Neal L. W., Bowker J. H. – 5-th ed. – Mosby Year Book, 1993. – P. 149–180.
12. Sommer T. C. Charcot foot : the diagnostic dilemma / T. C. Sommer, T. H. Lee // Am. Fam. Phys. – 2001. – Vol. 64, № 9. – P. 1591–1598.