

Н.М. Шуба
Т.Н. Тарасенко

Национальная медицинская академия последипломного образования
им. П.Л. Шупика, Киев

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКИ ГОНАРТРОЗА У БОЛЬНЫХ СО СНИЖЕННОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ

Ключевые слова:

остеоартроз коленных суставов, минеральная плотность костной ткани, остеопороз, WOMAC.

С целью изучения особенностей клинического проявления гонартроза у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани обследованы 124 пациента с остеоартрозом коленных суставов II–III рентгенологической стадии по Kellgren — Lawrence. Выявлены корреляционные связи между минеральной плотностью костной ткани и клиническими (уровень боли, показатель ограничения повседневной активности по WOMAC, индекс Lequesne), рентгенологическими (стадия гонартроза по Kellgren — Lawrence) и лабораторными (С-реактивный белок) параметрами. У пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани выявлены более выраженные болевой синдром, ограничение функциональной активности, рентгенологические изменения и повышенный уровень такого маркера воспаления, как С-реактивный белок.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) — наиболее частое заболевание суставов и одно из самых социально значимых в ревматологии. Распространенность его среди населения достигает 20%, а в группе лиц в возрасте старше 75 лет — 80%. В последнее время показано изменение течения ОА при наличии сопутствующего остеопороза (остеопении) (Makinen T.J. et al., 2007; Blain H. et al., 2008). И если до недавнего времени такие заболевания, как ОА и остеопороз считались взаимоисключающими, то последние исследования показали, что изменения в субхондральной кости у пациентов с ОА влияют на процесс дегенерации хряща (Tat S.K. et al., 2009).

На современном этапе ОА — гетерогенная группа дегенеративных заболеваний суставов с подобными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом. Генетические исследования у больных ОА раскрывают механизмы, отвечающие за специфические проявления болезни, такие как повреждение суставов, ноцицепция и хроническая боль. В действительности эти исследования идентифицировали молекулы, такие как фактор роста и дифференциации (FGD)5 в патологии суставных структур. Недавние исследования британских, японских и китайских ученых показали, что FGD5 связан с риском развития ОА, а именно ОА кистей, коленных суставов, риском переломов у женщин пожилого возраста, а также с ростом пациентов (низкий рост). Также вероятна роль в развитии ОА генов, кодирующих структурные компоненты внеклеточного матрикса (таких как DVWA) и молекул, участвующих в метаболизме простагландинов (DQB1 и BTNL2) (Valdes A.M. et al., 2009).

Последние исследования показали, что между костной и хрящевой тканями существуют общие и зависимые между собой механизмы взаимодействия (Richette P. et al., 2010). Установлена связь микротравм субхондральной кости с поврежде-

нием хряща. T. Saito и соавторы установили центральную роль фактора, индуцирующего гипоксию (HIF-2 α) в процессе развития ОА, который накапливается в результате различных стрессов: воспаления, биомеханического повреждения, ведущего к гипертрофии хондроцитов (Murphy C. et al., 2009; Richette P. et al., 2010). Гипертрофия хондроцитов, с последующей дегенерацией хрящевой ткани и васкулярной инвазией, характеризуется экспрессией коллагена X типа, матриксной металлопротеиназы (MMP)-13 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), которые являются важными звеньями эндохондральной оссификации во время нормального роста скелета и развития ОА (Saito T. et al., 2010). Хотя некоторые исследования влияния HIF-2 α на развитие ОА у людей не позволяют сделать однозначные выводы (Nakajima M. et al., 2011). На ранних стадиях ОА гипертрофия хондроцитов является ключевым фактором прогрессирования. Гипертрофия хондроцитов связана с активацией сигнальных путей с участием внеклеточной регулируемой киназы (ERK 1/2) и митогенактивированной протеинкиназы (MAPKp38), которые запускают каскад воспалительных реакций внутри клетки. Следствием является активация и нуклеарная транслокация нуклеарного фактора κ B (NF- κ B), который, как полагают, играет ключевую роль в развитии синовиита (Souich P., 2009). В результате механической компрессии остеобластов субхондральной кости повышается продукция ИЛ-6 и снижается уровень остеопротегерина (OPG). Снижение соотношения остеопротегерина/лиганда активатора рецептора нуклеарного фактора κ B (OPG/RANKL) приводит как к повреждению кости, так и хряща. Хондроциты также экспрессируют OPG, RANK, RANKL. Они установили, что снижение соотношения OPG/RANKL значительно ускоряет прогрессирование ОА. Большое значение в повреждении субхондральной кости имеет нарушение Wingless (WNT) пути. Установлено значение повышения уровня экспрессии

гена DKK-1 в развитии ОА. Блокада DKK-1 уменьшает как деградацию хряща, так и резорбцию кости в результате уменьшения апоптоза хондроцитов (Daoussis D. et al., 2010; Richette P. et al., 2010; Walsh L.C. et al., 2010). Не вызывает сомнения, что ОА — патология с достаточно сложным патогенезом, с участием различных медиаторов, которые приводят к иммунологическим нарушениям с развитием воспаления и деструкции хрящевой ткани, а также изменений субхондральной кости.

В связи с вышеизложенным цель проведенного исследования — определение особенностей клинических проявлений гонартроза у больных со сниженной минеральной плотностью костной ткани (МПКТ).

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе Днепропетровской областной консультативной поликлиники были обследованы 124 пациента (116 женщин, 8 мужчин) в возрасте от 37 до 78 лет (в среднем — 56,4±9,7 года) с подтвержденным ОА коленных суставов (критерии Американского колледжа ревматологов (ACR), 1990). У пациентов была констатирована II–III рентгенологическая стадия по классификации Kellgren — Lawrence. Индекс массы тела (ИМТ) составил 19,4–40,2 кг/м² (в среднем — 27,3±0,7 кг/м²). Длительность заболевания — 1 год–35 лет (в среднем — 6,8±3,9 года) (табл. 1). Пациенты не имели сопутствующей суставной патологии согласно клинической оценке, лабораторным и рентгенологическим данным. Участники исследования были распределены на две группы в зависимости от показателей МПКТ. В 1-ю группу вошли пациенты со сниженной МПКТ (Т-индекс < -1 SD), во 2-ю — с нормальной МПКТ (Т-индекс ≥ -1 SD).

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика обследуемых

Показатель	М±m
Женщины, n (%)	116 (93,5)
Мужчины, n (%)	8 (6,5)
Возраст, лет	56,4±9,7
Длительность заболевания, лет	6,8±3,9
ИМТ, усл. ед.	27,3±0,7
Нормальная МПКТ, n (%)	59 (47,6)
Остеопения, n (%)	42 (33,8)
Остеопороз, n (%)	23 (18,6)
II рентгенологическая стадия гонартроза по Kellgren – Lawrence, n (%)	66 (53,2)
III рентгенологическая стадия гонартроза по Kellgren – Lawrence, n (%)	58 (46,8)

Всем пациентам проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. Для оценки выраженности боли в суставах использовали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ), оценивали альгофункциональный индекс Lequesne, индекс WOMAC. У всех больных рассчитывали ИМТ. Рентгенографию коленных суставов осуществляли по стандартной методике в переднезадней и боковой проекциях. Рентгенологическую стадию гонартроза устанавливали согласно классификации Kellgren — Lawrence.

Структурно-функциональное состояние костной ткани оценивали с помощью метода ультразвуковой денситометрии с использованием прибора Achilles («LUNAR»). Диагностику остеопении и остеопороза

проводили согласно принятым стандартным критериям диагностики (Kanis J.A. et al., 2008; Коваленко В.М. та співавт., 2009). Уменьшенную костную массу (остеопению) определяли при снижении МПКТ ниже стандартных средних значений этого показателя у женщин молодого возраста на >1 SD, но <-2,5 SD (Т-score <-1 SD, но >-2,5 SD). Остеопороз диагностировали при снижении МПКТ ниже референтных средних значений этого показателя у женщин молодого возраста на ≥2,5 SD (Т-score ≤-2,5 SD) (табл. 2).

Таблица 2

МПКТ больных ОА коленных суставов

МПКТ	Нормальная МПКТ (n=59)	Остеопения (n=42)	Остеопороз (n=23)	Остеопения и остеопороз (n=65)
Т-индекс	-0,64±0,2	-1,67±0,2 p<0,001	-2,62±0,2 p<0,001	-2,00±0,3 p<0,001
Z-индекс	0,38±0,2	-0,89±0,2 p<0,001	-1,11±0,2 p<0,001	-0,96±0,3 p<0,001

Лабораторное обследование пациентов включало общеклинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические исследования крови, включавшие: С-реактивный белок (СРБ), мочевую кислоту, креатинин, аспаратаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу. Статистический анализ проводили с определением параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических критериев (корреляционный анализ Спирмена), используя пакеты программ «Statistika 6,0».

Количество пациентов 1-й группы (со снижением МПКТ до значений остеопении и остеопороза) составило 65 (52,4%) человек, 2-й — 59 (47,6%). Средний возраст пациентов 1-й группы составил 57,15±9,60, 2-й — 55,8±5,18 года. У 42 (64,6%) человек 1-й группы диагностирована остеопения, у 23 (35,4%) — остеопороз. Избыточную массу тела (ИМТ >24,9 кг/м²) отмечали у 92 (74,2%) пациентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате обследования выявлено, что средний уровень боли в коленных суставах в покое по ВАШ в обеих группах (как в 1-й со сниженной МПКТ (44±1,7 мм), так и во 2-й с нормальной МПКТ (41±1,2 мм)) пациентов не отличался. В то время как средний уровень боли при ходьбе по ВАШ в 1-й группе (68±1,1 мм) существенно превышал (p<0,001) уровень боли во 2-й (61±0,9 мм). Кроме того, уровень боли по WOMAC в 1-й группе (213±2,1 мм) также оказался значительно выше (p<0,001), чем во 2-й (204±1,9 мм). Показатель ограниченности подвижности сустава утром и в течение дня по WOMAC в 1-й группе (69±1,9 мм) был несколько выше (разница недостоверна), чем во 2-й (73±1,7 мм). Показатель ограничения повседневной активности по WOMAC в 1-й группе (508±18 мм) и во 2-й (483±13 мм) также существенно не отличался. Это же касается и индекса Lequesne, который в 1-й группе составил 9,7±0,4, во 2-й — 9,2±0,3. Среди обследованных преобладали пациенты со II рентгенологической стадией — 66 (53,2%) человек, из них со сниженной МПКТ — 30 и 36 человек с нормальной МПКТ (см. табл. 2). По данным ультразвуковой

денситометрии Т-индекс у пациентов 1-й группы ($-2,00 \pm 0,3$) был значительно ниже ($p < 0,001$), чем во 2-й ($-0,64 \pm 0,2$), кроме того Z-показатель так же был достоверно ниже ($p < 0,001$), соответственно в 1-й группе $-0,98 \pm 0,3$ и $0,38 \pm 0,2$ во 2-й (табл. 3).

Таблица 3

МПКТ	Состояние МПКТ в зависимости от рентгенологической стадии гонартроза				
	Рентгенологическая стадия				
	II		III		
Нормальная МПКТ (n=36)	Остеопения (n=22)	Остеопороз (n=8)	Нормальная МПКТ (n=23)	Остеопения (n=20)	Остеопороз (n=15)
Т-индекс	$-0,62 \pm 0,2$ $p < 0,001$	$-1,87 \pm 0,3$ $p < 0,05$		$-0,66 \pm 0,2$ $p < 0,001$	$-2,11 \pm 0,3$ $p < 0,001$
Z-индекс	$0,18 \pm 0,3$ $p < 0,001$	$-0,88 \pm 0,3$ $p < 0,05$		$0,74 \pm 0,3$ $p < 0,001$	$-1,04 \pm 0,3$ $p < 0,001$

У обследованных нами больных выявлены следующие уровни лабораторных маркеров воспаления: так СОЭ в обеих группах пациентов не отличалась друг от друга и от нормы (в группе со сниженной МПКТ — $11,82 \pm 0,54$ мм/ч, в группе с нормальной МПКТ — $10,21 \pm 0,33$ мм/ч). В то время как СРБ был существенно выше ($p < 0,001$) в группе пациентов со сниженной МПКТ по сравнению с нормальной (соответственно $6,8 \pm 0,24$ мг/л и $4,8 \pm 0,12$ мг/л, при норме 0–5 мг/л). Изменений в других лабораторных параметрах не выявлено.

Данные клинических, лабораторных и инструментальных исследований у пациентов с ОА были подвергнуты корреляционному анализу с определением показателя ранговой корреляции Спирмена. Проведено сопоставление показателей МПКТ (Т- и Z-индексы) и показателей возраста, пола, ИМТ, длительности заболевания, уровня боли по ВАШ и WOMAC, продолжительности скованности и ограничения повседневной активности по WOMAC, индекса Lequesne, рентгенологической стадии, уровня СОЭ, СРБ.

В результате установлено:

1. Корреляционные связи с ИМТ:

- достоверной корреляционной связи между МПКТ и ИМТ не выявлено ($r < 0,3$);
- ИМТ коррелировал с уровнем боли по ВАШ в покое ($r = 0,562$), уровнем боли по WOMAC ($r = 0,541$), ограничением повседневной активности по WOMAC ($r = 0,421$), индексом Lequesne ($r = 0,463$) и рентгенологической стадией ОА ($r = 0,393$).

2. Корреляционная связь с возрастом:

- выявлена обратная корреляционная связь между МПКТ (Т- и Z-индексы) и возрастом больных ($r = -0,562$);
- возраст больных коррелировал с длительностью заболевания ($r = 0,954$);
- рентгенологической стадией ОА ($r = 0,468$);
- индексом Lequesne ($r = 0,415$);
- уровнем боли по ВАШ ($r = 0,418$) и WOMAC ($r = 0,424$);
- показателем ограничения повседневной активности по WOMAC ($r = 0,533$).

3. Корреляционная связь с рентгенологической стадией:

- длительность заболевания гонартрозом коррелировала с рентгенологической стадией ($r = 0,593$).

4. Выявлена тесная корреляция между показателями скованности суставов и ограничения повседневной деятельности по WOMAC и индексом Lequesne ($r = 0,621$).

5. Корреляционная связь с МПКТ, а именно выявлена:

- умеренная обратная корреляционная связь показателей МПКТ и выраженности боли по ВАШ ($r = -0,431$) и WOMAC ($r = -0,433$);
 - незначительная обратная корреляционная связь показателей МПКТ и ограничения повседневной активности по WOMAC ($r = -0,393$);
 - незначительная обратная корреляционная связь показателей МПКТ и индекса Lequesne ($r = -0,315$);
 - незначительная обратная корреляционная связь показателей МПКТ и рентгенологической стадии гонартроза ($r = -0,314$);
 - выявлена умеренная обратная корреляционная связь показателей МПКТ и уровня СРБ ($r = -0,402$).
- То есть, как видно из представленных данных, выявлена корреляционная связь МПКТ с выраженностью боли, уровнем СРБ, функциональной активностью суставов и их рентгенологической стадией.

ВЫВОД

В заключение отметим, что в результате проведенного исследования установлены отличительные особенности течения гонартроза у пациентов со сниженной МПКТ по сравнению с пациентами с нормальной МПКТ, а именно: более выраженные болевой синдром, ограничение функциональной активности, рентгенологические изменения и повышенный уровень такого маркера воспаления, как СРБ.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Коваленко В.М., Поворожнюк В.В., Борткевич О.П., Григор'єва Н.В., Шуба Н.М. та ін.** (2009) Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування системного остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. Укр. ревматол. журн., 3(37): 23–39.
- Blain H., Chavassieux P., Portero-Muzy N. et al.** (2008) Cortical and trabecular bone distribution in the femoral neck in osteoporosis and osteoarthritis. Bone, 43(5): 862–868.
- Daoussis D., Andonopoulos A.P., Liossis S.N.** (2010) Wnt pathway and IL-17: novel regulators of joint remodeling in rheumatic diseases. Semin Arthritis Rheum., 39(5): 369–383.
- Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al.** (2008) Європейські рекомендації з діагностики та ведення остеопорозу у жінок в постменопаузальному періоді. Укр. ревматол. журн., 4(34): 10–32.
- Makinen T.J., Alm J.J., Laine H. et al.** (2007) The incidence of osteopenia and osteoporosis in women with hip osteoarthritis scheduled for cementless total joint replacement. Bone, 40: 1041–1047.
- Murphy C.L., Thoms B.L., Vaghjiani R.J. et al.** (2009) Hypoxia. HIF-mediated articular chondrocyte function: prospects for cartilage repair. Arthritis Res Ther., 11(1): 213.
- Nakajima M., Shi D., Dai J. et al.** (2011) Replication studies in various ethnic populations do not support the association of the HIF-2 α with knee osteoarthritis. Nat Med., 17: 26–27.

Richette P., Funk-Brentano T. (2010) What is New on Osteoarthritis Front? *Eur. Musculoskeletal Rev.*, 5(2): 8–10.

Saito T., Kawaguchi H. (2010) HIF-2 α as a possible therapeutic target of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 18(12): 1552–1556.

Souich P. (2009) Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *Eur. Musculoskeletal Rev.*, 4(2): 8–10.

Tat S.K., Pelletier J.P., Velasco C.R. et al. (2009) New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? *Keio J. Med.*, 58 (1): 29–40.

Valdes A.M., Spector T.D., Dorety S. et al. (2009) Association of the DVWA and GDF5 polymorphisms with osteoarthritis in UK population. *Ann Reum Dis.*, 68(12): 1916–1920.

Walsh N.C., Gravalles E.M. (2010) Bone remodeling in rheumatic disease: a question of balance. *Immunol Rev.*, 233(1): 301–312.

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ ГОНАРТРОЗУ У ХВОРИХ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ ЩІЛЬНОСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ

Н.М. Шуба, Т.М. Тарасенко

Резюме. З метою вивчення особливостей клінічного прояву гонартрозу у пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини обстежено 124 пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів II–III рентгенологічної стадії за Kellgren — Lawrence. Виявлено кореляційні зв'язки між мінеральною щільністю кісткової тканини і клінічними (рівень болю, показник обмеження повсякденної активності за WOMAC, індекс Lequesne), рентгенологічними (стадія гонартрозу за Kellgren — Lawrence) і лабораторними (C-реактивний білок) параметрами. У пацієнтів зі зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини виявлено більш виражені больовий синдром, обмеження функціональної активності, рентгенологічні змі-

ни та вищий рівень такого маркера запалення, як C-реактивний білок.

Ключові слова: остеоартроз колінних суглобів, мінеральна щільність кісткової тканини, остеопороз, WOMAC.

THE PECULIARITIES OF CLINICAL PICTURE IN THE PATIENT WITH KNEE OSTEOARTHRITIS AND REDUCED MINERAL BONE DENSITY

N.M. Shuba, T.N. Tarasenko

Summary. The aim of the study was to reveal the peculiarities of clinical picture in patients with knee osteoarthritis. And reduced mineral bone density. 124 patients with knee osteoarthritis and II–III of the radiological stage according Kellgren — Lawrence classification were examined. Corellation between the mineral bone density and clinical (level of pain, index of limitation of everyday activity on WOMAC, index of Lequesne), radiological (X-ray stage according to Kellgren — Lawrence) and laboratory (C-reactive protein) parameters were evaluated. In patients with reduced mineral bone density more severe pain, limitation of functional activity, radiographic changes, and elevated levels of inflammatory marker such as C-reactive protein were revealed.

Key words: knee osteoarthritis, bone mineral density, osteoporosis, WOMAC.

Адрес для переписки:

Шуба Неонила Михайловна
04112, Киев, ул. Дорогожицька, 9
Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика МЗ Украины

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Эффективность ритуксимаба при РА

Подготовлено В.Г. Безшейко

Согласно данным исследования, опубликованного в марте 2012 г. в журнале «Arthritis Care & Research», ритуксимаб — более эффективное лекарственное средство при терапии пациентов с ревматоидным артритом (РА), у которых отмечали недостаточный ответ на монотерапию ингибиторами фактора некроза опухоли (ФНО), нежели другой ингибитор ФНО.

В клиническом испытании участвовали 937 пациентов, состояние которых оценивали с использованием критериев Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR). Все обследуемые ранее проходили монотерапию анти-ФНО с недостаточным клиническим ответом, после чего в рамках исследования им назначен другой ингибитор ФНО либо ритуксимаб. Курс лечения — 6 мес.

В группе ритуксимаба клинический ответ по критериям EULAR отмечен у 54,8% пациентов, в группе ингибитора ФНО — у 47,3. По шкале нетрудоспособности Стенфордского опросника состояния здоровья (Stanford HAQ Disability Scale) в группе ритуксимаба и ингибитора ФНО значительные улучшения определялись у 38,4 и 29,6% обследуемых соответственно.

По мнению доктора Кимми Хирича (Kimme Hyrich), участвовавшего в проведении исследования, несмотря на то что результаты эксперимента демонстрируют более высокую эффективность применения ритуксимаба в сравнении с другим анти-ФНО, количество ответивших на терапию пациентов в обеих группах было неожиданно большим. Это свидетельствует о необходимости выявления предикторов успешности применяемой терапии и, в зависимости от обстоятельств, изменения схемы лечения. Такой индивидуальный подход может позволить значительно улучшить клинический ответ и трудоспособность пациентов с РА.

Также ученый отметил, что ответ на терапию препаратами другого класса при неэффективности ингибиторов ФНО может свидетельствовать о том, что у разных пациентов существуют различные вариации дисфункции цитокиновой системы, которые вносят вклад в развитие симптомов РА.

Soliman M.M., Hyrich K.L., Lunt M. et al.; on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR) (2012) Rituximab or a second anti-TNF therapy for rheumatoid arthritis patients who have failed their first anti-TNF? Comparative analysis from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, Mar. 15 [Epub ahead of print].