

Микрокристаллический стресс в патогенезе остеоартроза

А.И. ДУБИКОВ, М.А. КАБАЛЫК, Т.Ю. КОРЕЦКАЯ

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценка частоты микрокристаллизации суставного хряща при остеоартрозе (ОА).

Материалы и методы. В исследование включили 110 человек, которым проводили тотальное эндопротезирование по поводу коксартроза. В качестве сравнения набрана группа из 50 пациентов с тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава по поводу переломов шейки бедренной кости. Исследование для выявления кристаллов проводилось с помощью рентгеновского дифрактометра.

Результаты. Феномен минерализации хряща встречается в 72% случаев у больных ОА поздних стадий.

Заключение. Феномен микрокристаллического стресса суставного хряща — постоянный признак поздних стадий ОА, требующий дальнейшей клинической интерпретации.

Ключевые слова: остеоартроз, коксартроз, тазобедренный сустав, биоминерализация, микрокристаллический стресс, хондрокальциноз, гидроксиапатит, рентгеновская дифракция, хрящ суставной, патология хряща.

Microcrystalline stress in the pathogenesis of osteoarthritis

A.I. DUBIKOV, M.A. KABALYK, T.YU. KORETSKAYA

Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia

Aim. To estimate the rate of articular cartilage microcrystallization in osteoarthritis (OA).

Subjects and methods. The investigation included 110 people who had undergone total endoprosthetic replacement for coxarthrosis. A total of 50 patients with total hip endoprosthetic replacement for femoral neck fractures were recruited as a comparison group. An X-ray diffractometer was used to detect crystals.

Results. Cartilage mineralization was seen in 72% of the patients with late-stage OA.

Conclusion. Articular cartilage microcrystalline stress is a constant sign of late-stage OA requiring further clinical interpretation.

Keywords: osteoarthritis, coxarthrosis, hip joint, biomineralization, microcrystalline stress, chondrocalcinosis, hydroxyapatite, X-ray diffraction, articular cartilage, cartilage pathology.

МД — микрокристаллические депозиты
ОА — остеоартроз

СХК — субхондральная кость

В свете современных представлений остеоартроз (ОА) рассматривают как полиэтиологическое и многофакторное заболевание [1]. Особого внимания заслуживают высокая заболеваемость и распространенность ОА и как следствие колоссальные экономические потери, которые влечет это заболевание в абсолютном большинстве экономически развитых стран мира [2—4]. Логичным и последовательным шагом в изучении ОА является дальнейший поиск ключевых патогенетических звеньев, что может стать основой разработки новых подходов к профилактике и лечению, а также выделения новых субтипов заболевания [5].

В современной парадигме ОА ключевая роль отводится биомеханическим факторам, воздействие которых рассматривается как локальный стресс, ведущий в конечном итоге к дезорганизации внеклеточного матрикса сустав-

ного хряща и включению механизмов программированной смерти хондроцитов, что, с точки зрения ряда исследователей, является ключевым фактором патогенеза ОА [6—8]. Чрезвычайно интересным в патогенезе ОА представляется роль субхондральной кости (СХК): предполагается, что первоначальные изменения при ОА происходят не в суставном хряще, а в СХК [9]. В основе таких изменений лежит ремоделирование СХК через изменения минеральной плотности, нарушения клеточного метаболизма [10, 11].

Активизация изучения процессов патологической минерализации, наблюдаемая в последнее десятилетие, с одной стороны, обусловлена очевидной необходимостью поиска ответов на вопросы, связанные с отсутствием объяснения всех патологических изменений в суставном хряще в рамках существующих концепций ОА, с другой сто-

Сведения об авторах:

Дубиков Александр Иванович — д.м.н., проф., зав. каф. факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней

Корецкая Татьяна Юрьевна — асп. каф. факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней

Контактная информация:

Кабалык Максим Александрович — к.м.н., асс. каф. факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней; 690002 Владивосток, проспект Острякова, 2; тел.: +7(964)439-7927; e-mail: maxim@mail.ru

роны, инициирована появлением высокотехнологического оборудования, позволяющего взглянуть на глубинные процессы патофизиологии ОА с позиций биоминерализации [12–14].

Целью настоящего исследования является изучение патогенетического значения микрокристаллизации суставного хряща при ОА.

Материалы и методы

В исследование включили 110 человек, которым проводили тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава на базе ГБУЗ «Краевая клиническая больница №1» (Владивосток) по поводу коксартроза (табл. 1). Диагноз ОА основывался на национальных клинических рекомендациях [15] с использованием классификационных критериев [16]. Рентгенологическую оценку стадии ОА осуществляли в соответствии с критериями J. Kellgren и J. Lawrence [17]. С учетом малого числа пациентов со II стадией коксартроза, включенных в исследование, их объединили в группу пациентов с III стадией заболевания. Рентгенограммы всех пациентов проанализировали для выявления хондрокальциноза и параартикулярной минерализации. Клиническую и функциональную оценку статуса тазобедренного сустава проводили с использованием индекса HHS (Harris Hip Score) [18] и по визуальной аналоговой шкале боли [19] для каждого из 110 пациентов. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом и другими эндокринопатиями, ревматоидным артритом, онкологическими заболеваниями, гемохроматозом, хронической почечной недостаточностью.

Для сравнения исследована группа из 50 пациентов с тотальным эндопротезированием тазобедренного сустава по поводу переломов шейки бедренной кости. Данные пациенты не имели клинических признаков ОА и не принимали лекарственных препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани (табл. 2).

Исследовательский протокол одобрен локальным этическим комитетом, информированное согласие получено у всех участников исследования.

Головки бедренных костей получены в процессе операции (д.м.н. И.И. Кузьмин). Суставной хрящ поверхностно отделяли с использованием скальпеля однократного применения, после чего хрящ высушивали в струе разогретого воздуха при температуре 65 ± 10 °С. Образцы герметично упаковывали и хранили до исследования при температуре -6 °С в течение не более 21 дня (в среднем 5 дней). Исследование для выявления кристаллов состояло из двух этапов. Образцы хряща изучали с использованием рентгеновского дифрактометра D8 DISCOVER с GADDS (General Area

Detector Sistem) для поточных измерений («Bruker AXS GmbH», Германия). Полученные рентгенограммы анализировали в прикладном мультимедийном пакете GADDS. Исследования проводили в лаборатории рентгеновских методов анализа Дальневосточного геологического института Дальневосточного отделения РАН (зав. — к.г.-м.н. А.А. Коробцов).

Данные количественных показателей представлены как среднее арифметическое \pm стандартное отклонение. Для статистической обработки результатов использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Из 110 пациентов с ОА, включенных в исследование, у 72,7% по данным рентгеновской дифрактометрии идентифицированы микрокристаллические депозиты (МД) в суставном хряще (рис. 1), что по сравнению с контролем статистически значимо больше в 5,3 раза ($\chi^2=12,13$; $p < 0,05$). Метод рентгеновской дифракции позволил установить, что у пациентов с ОА микрокристаллы в суставном хряще обнаруживаются значительно чаще (ОР 14,0 при 95% доверительном интервале от 1,3 до 15,6), чем у пациентов без ОА. По данным электронно-зондового анализа обнаруживали одиночные и множественные импригнаты гидроксиапатита (рис. 2).

Оказалось, что женщины с ОА в 1,7 раза чаще, чем мужчины, подвергались эндопротезированию тазобедренных суставов ($\chi^2=15,29$; $p=0,0001$). Последнее обстоятельство не влияло на частоту обнаружения кристаллов у мужчин и женщин с ОА: у мужчин и женщин обнаруживали кристаллы в суставном хряще одинаково часто ($\chi^2=0,01$; $p > 0,05$), но значительно чаще, чем в контрольной группе (мужчины: $\chi^2=16,76$; $p < 0,05$; женщины: $\chi^2=12,99$; $p < 0,05$).

Исследование микрокристаллизации суставного хряща на разных стадиях ОА показало, что кристаллические депозиты статистически значимо чаще встречались при ОА IV стадии, чем при II–III стадиях ($\chi^2=5,97$; $p < 0,05$). Следует отметить, что пациенты с ОА на II–III стадиях заболевания имели МД в 4,7 раза ($\chi^2=32,31$; $p < 0,05$), а на IV стадии — в 5,7 раза ($\chi^2=38,37$; $p < 0,05$) чаще, чем в контрольной группе (рис. 3).

Примечательно, что у женщин с ОА IV стадии кальцификация суставного хряща определялась в 1,3 раза ча-

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика группы больных с ОА

Характеристика	Женщины	Мужчины
Всего	70 (64%)	40 (36%)
Возраст, годы	60,6 \pm 9,68 (Ме 60)	55,8 \pm 9,47 (Ме 59)
Анамнез, годы	10,8 \pm 8,63 (Ме 9)	13,2 \pm 7,66 (Ме 9)
Левый/правый тазобедренный сустав	24/48	22/18
Стадия J. H. Kellgren и J. S. Lawrence: II/III/IV	4/36/30	0/26/14
Уровень боли по ВАШ, мм	78,6 \pm 16,75 (Ме 80)	76,5 \pm 16,97 (Ме 75)
HHS, баллы	49,2 \pm 15,5 (Ме 45)	53,3 \pm 21,07 (Ме 57)

Таблица 2. Клинико-лабораторная характеристика контрольной группы пациентов

Характеристика	Женщины	Мужчины
Всего	22 (44%)	28 (56%)
Возраст, годы	53,3 \pm 20,6 (Ме 56)	60,0 \pm 19,34 (Ме 64)
Левый/правый тазобедренный сустав	14/8	22/6
Уровень боли по ВАШ, мм	100 \pm 0,00 (Ме 100)	100 \pm 0,00 (Ме 100)
HHS, баллы	49,8 \pm 18,71 (Ме 69,5)	58,4 \pm 15,79 (Ме 59)

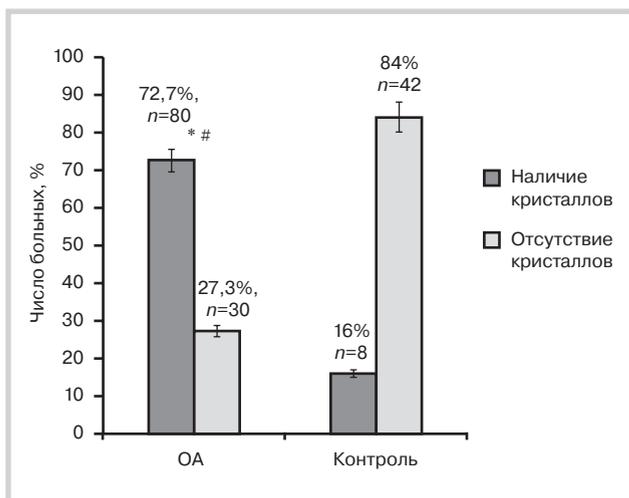


Рис. 1. Распространенность МД при ОА.

Различия статистически значимы ($p < 0,05$), * — между группами; # — внутри групп.

ше, чем при II и III стадиях ($\chi^2 = 7,51; p < 0,05$). Вместе с тем частота выявления МД у мужчин и женщин на всех стадиях заболевания не различалась (соответственно $\chi^2 = 0,08, p < 0,05; \chi^2 = 0,05, p < 0,05$).

У женщин с ОА II—III стадии по сравнению с лицами того же пола контрольной группы микрокристаллы встречались в 4,2 раза чаще ($\chi^2 = 11,45; p < 0,05$), в то время как при IV стадии микрокристаллы находили в 5,2 раза чаще

($\chi^2 = 17,27; p < 0,05$). Мужчины с ОА также имели статистически значимые различия по сравнению с интактной группой того же пола: при II—III стадии частота выявления микрокристаллов выше в 5,5 раза ($\chi^2 = 12,83; p < 0,05$), при IV стадии — в 6,1 раза ($\chi^2 = 10,72; p < 0,05$).

Нам не удалось установить статистически значимых связей микрокристаллизации при ОА с таким биомеханическим фактором, как сторона поражения. Вместе с тем установлены половые различия. Так, у женщин правый тазобедренный сустав в 1,5 раза чаще, чем у мужчин, подвергался хирургическому лечению по поводу ОА ($\chi^2 = 14,13; p < 0,05$). Мужчин в 1,7 раза чаще оперировали по поводу ОА левого тазобедренного сустава ($\chi^2 = 16,13; p < 0,05$). В контрольной группе подобных различий не обнаружено — у мужчин и женщин одинаково часто возникали право- и левосторонние переломы ($\chi^2 = 0,72; p > 0,05$).

Примечательно, что и статистически значимых различий по частоте кальцификации суставного хряща при ОА в зависимости от стороны поражения при сравнении с контрольной группой не обнаружено ($\chi^2 = 0,1; p > 0,05$). У мужчин и женщин одинаково часто выявлялась кальцификация вне зависимости от топографической локализации поражения ($\chi^2 = 1,156; p > 0,05$).

Обсуждение

Мы предполагаем, что феномен микрокристаллического депонирования может быть рассмотрен в качестве ключевого звена патогенеза ОА.

Полученные нами результаты свидетельствуют, что у 72,7% больных ОА в суставном хряще обнаруживаются

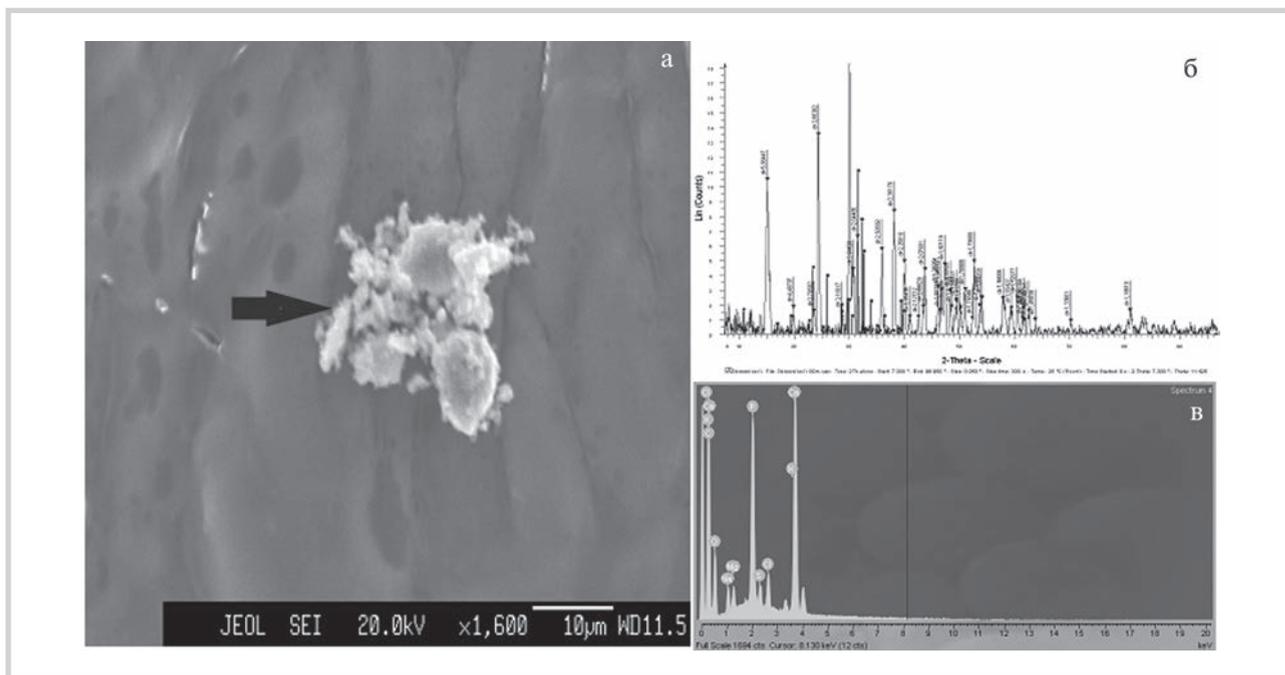


Рис. 2. Депозит гидроксиапатита в суставном хряще.

а — микрофотография, полученная при анализе суставного хряща методом сканирующей электронной микроскопии (хрящ получен от женщины 55 лет с коксартрозом III степени, стрелкой указан МД); б — рентгеновский спектр участка хряща с депозитом, полученный методом рентгеновской дифракции, значимые пики соответствуют кристаллической решетке гидроксиапатита; в — микроэлементный спектр депозита, полученный методом электронного микроанализа.

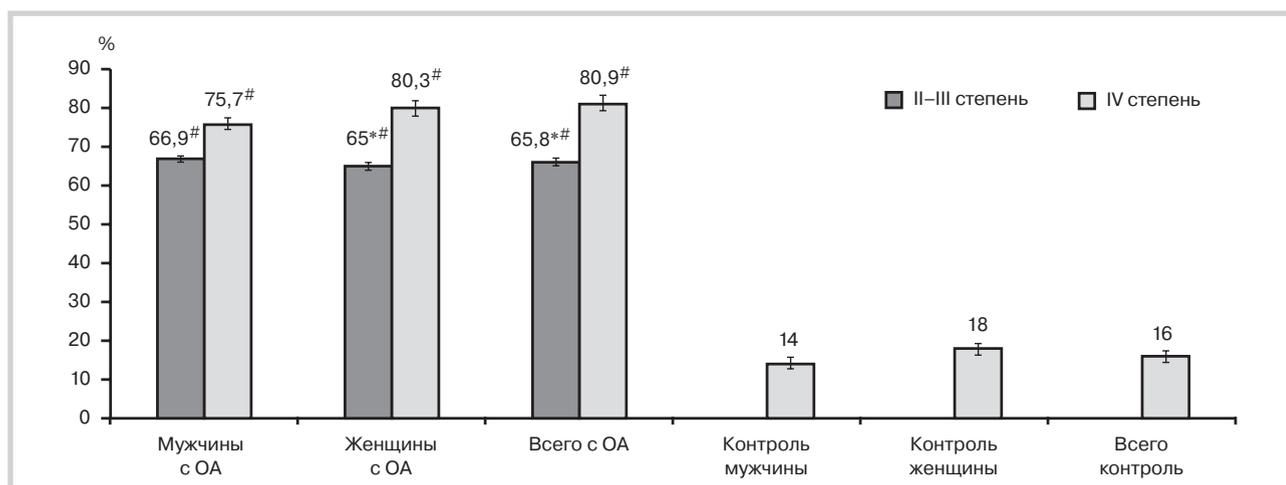


Рис. 3. Распространенность МД в суставном хряще на разных стадиях заболевания.

Различия статистически значимы ($p < 0,05$), * — внутри групп; # — по сравнению с контролем.

МД, в то время как у лиц без ОА микрокристаллы наблюдались лишь в 16% случаев. Похожие данные получены в других исследованиях, когда частота обнаружения кристаллических депозитов у больных II–IV стадией гонартроза достигала 100% [20, 21]. В качестве метода изучения хряща авторы использовали контактную цифровую рентгенографию во всех случаях и электронную микроскопию лишь в 25% наблюдений, где контактная цифровая рентгенография не дала положительного результата. Нужно подчеркнуть, что ни один из предложенных методов не позволяет с высокой долей достоверности отличить аморфные отложения минеральных элементов от истинных кристаллических структур.

Следует отметить, что мы не обнаружили рентгенологического феномена хондрокальциноза на дооперационных рентгенограммах тазобедренных суставов, тогда как M. Fuerst [20] указывает цифру 17,5% при исследовании коленных суставов. Это еще раз подтверждает необходимость пересмотра существующих подходов к изучению эпидемиологии кальцификации суставного хряща, в том числе с применением высокотехнологических рентгенологических методов.

В ходе исследования установлено, что, несмотря на большую склонность женщин к ОА, пол не влияет на частоту микрокристаллизации суставного хряща. Полученные нами данные согласуются с результатами других исследователей [20, 21].

В пользу независимого характера процессов кальцификации суставного хряща свидетельствует одинаковая частота вовлечения правого и левого тазобедренных суставов, что совпадает с выводами других авторов [22]. В то же время к категории особенностей феномена микрокристаллического стресса при ОА можно отнести то, что микрокристаллические ассоциации в суставном хряще муж-

чин формируются на более ранних стадиях, нежели у женщин, у которых минеральные ансамбли обнаруживаются значительно чаще на финальной стадии ОА.

Примечательно, что распространенность микрокристаллизация суставного хряща при ОА увеличивается по мере прогрессирования рентгенологических симптомов заболевания. Это подчеркивает необходимость выделения в отдельную категорию пациентов с микрокристаллическим фенотипом ОА.

Тесная связь прогрессирования ОА и феномена микрокристаллизации хряща позволяет предполагать вклад последнего в патофизиологию ОА. Необходимы детальные исследования роли генома в управлении процессами кристаллообразования в хряще больных ОА, а также расшифровка молекулярно-биологических механизмов влияния кристаллов на ремоделирование тканей пораженного сустава.

Заключение

Полученные нами результаты позволяют сделать ряд выводов. Микрокристаллический стресс — часто встречающийся феномен у больных ОА. Увеличение степени импрегнации суставного хряща происходит по мере прогрессирования заболевания. Основными агентами кальцификации суставного хряща при ОА являются кристаллы основного фосфата кальция. Наиболее часто обнаруживается гидроксипатит. Есть предпосылки для изучения связи между феноменом микрокристаллического стресса и клиническими особенностями течения ОА. Методы рентгеновской дифракции позволяют с высокой достоверностью идентифицировать микрокристаллические структуры в суставном хряще при ОА.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antonelli MC, Starz TW. Assessing for risk and progression of osteoarthritis: the nurse's role: understanding pathophysiology, epidemiology, and risk will aid nurses who are seeking to expand their role in management. *Orthop Nurs*. 2012;31(2):98-102. doi:10.1097/nor.0b013e31824fcde4.
2. DiBonaventura. Impact of self-rated osteoarthritis severity in an employed population: Cross-sectional analysis of data from the national health and wellness survey. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2012;10:30. doi:0.1186/1477-7525-10-30.
3. Sadosky A, Bushmakin A, Cappelleri JC, Lionberger DR. Relationship between patient-reported disease severity in osteoarthritis and self-reported pain, function, and work productivity. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:162. doi:10.1186/ar3121.
4. Eckstein F, Cotofana S, Wirth W et al. Greater rates of cartilage loss in painful knees than in pain-free knees after adjustment for radiographic disease stage: data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Rheum*. 2011;63(8):57-67. doi:10.1002/art.30414.
5. Iqbal MN, Haidri FR, Motiani B, Mannan A. Frequency of factors associated with knee osteoarthritis. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(8):6-9.
6. Adams CS, Horton WEJR. Chondrocyte apoptosis increases with age in the articular cartilage of adult animals. *Anat Rec*. 1998;250:418-425. doi:10.1002/(sici)1097-0185(199804)250:4<418::aid-ar4>3.0.co;2-t.
7. Buckwalter JA, Martin JA, Brown TD. Perspectives on chondrocyte mechanobiology and osteoarthritis. *Biorheology*. 2006;43:603-609.
8. Bullough PG Joints. In: Mills SE, ed. *Histology for pathologists, 3-rd edn*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 2007. doi:10.1136/emj.19.2.187-c.
9. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы. *Современная ревматология*. 2013;2:83-86. doi:10.14412/1996-7012-2013-2388.
10. Dedrick DK, Goldstein SA, Brandt KD et al. A longitudinal study of subchondral plate and trabecular bone in cruciate-deficient dogs with osteoarthritis followed up for 54 months. *Arthritis Rheum*. 1993;36:60-67. doi:10.1002/art.1780361019.
11. Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y et al. Characterization of articular cartilage and subchondral bone changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone*. 2006;38:34-43. doi:10.1016/j.bone.2005.08.007.
12. Кабалык М.А., Дубиков А.И., Петрикеева Т.Ю., Карабцов А.А., Кузьмин И.И., Череповский А.В. Феномен микрокристаллического стресса при остеоартрозе. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2014;1:70-74.
13. Kabalyk M, Dubikov A, Petrikeeva T, Korabtsov A, Kuzmin I. Phenomenon of cartilage micro-crystallization in hip osteoarthritis and avascular necrosis of the femoral head. *Eur J Int Med*. 2013;24:117. doi:10.1016/j.ejim.2013.08.297.
14. Kabalyk M, Dubikov A. Microcrystalline stress phenomenon in osteoarthritis. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:18.
15. *Клинические рекомендации. Ревматология*. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
16. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum*. 1991;34:505-514. doi:10.1002/art.1780340502.
17. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494-502.
18. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am*. 1969; 51(4):37-55.
19. Bonica JJ. Evolution and current status of pain programs. *J Pain Symptom Manage*. 1990;5(6):68-74. doi:10.1016/0885-3924(90)90032-f.
20. Fuerst M, Bertrand J, Lammers L et al. Calcification of articular cartilage in human osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(9):694-703.
21. Mitsuyama H, Healey RM, Terkeltaub RA et al. Calcification of human articular knee cartilage is primarily an effect of aging rather than osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(5):59-65. doi:10.1016/j.joca.2006.10.017.
22. Typpö T. Osteoarthritis of the hip. Radiologic findings and etiology. *Ann Chir Gynaecol*. 1985;201(1)Suppl: 38.

Поступила 02.11.2015