

Изменения минеральной плотности кости при прогрессировании остеоартрита коленных суставов

Н.Г. Кашеварова, Е.А. Таскина, Л.И. Алексеева, Н.В. Демин, А.М. Лила, Е.Л. Насонов

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования: изучить взаимосвязь минеральной плотности кости (МПК) с риском прогрессирования остеоартрита (ОА) коленных суставов в пятилетнем проспективном исследовании.

Материалы и методы. Обследованы дважды с интервалом в 5 лет 110 женщин с ОА коленных суставов. Всем пациентам проводили анкетирование, оценку боли в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), стандартную рентгенографию коленных суставов и денситометрию осевого скелета.

Результаты. Через 5 лет наблюдения рентгенологическое прогрессирование наблюдалось у 40 пациентов (2-я группа), у 70 (1-я группа) – стадия осталась прежней. Пациенты в обеих группах были сопоставимы по возрасту и длительности болезни, однако в группе с прогрессированием заболевания по данным денситометрии чаще определялись нормальные показатели МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра: 47,5% против 37,1% и 62,5% против 44,3% по сравнению с 1-й группой. В группе без прогрессирования в большинстве случаев выявлялись показатели МПК, соответствующие остеопорозу и остеопении: 32,9% против 22,5% и 55,7% против 37,5% соответственно по сравнению со 2-й группой. Через 5 лет межгрупповые различия по этим параметрам тоже сохранялись. При оценке абсолютных значений МПК за данный период наблюдения было выявлено статистически значимое увеличение плотности кости в шейке бедра и бедре в целом у пациентов в группе с прогрессированием заболевания: $0,79 \pm 0,11$ против $0,73 \pm 0,16$, $p < 0,01$, и $0,93 \pm 0,14$ против $0,84 \pm 0,25$, $p < 0,05$, соответственно. У пациентов с IV стадией ОА определялись статистически значимо более высокие значения МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с больными, имеющими I–III стадии (при I стадии – $0,87 \pm 0,12$ г/см²; при II – $0,92 \pm 0,21$ г/см²; при III – $0,88 \pm 0,13$ г/см², при IV – $1,07 \pm 0,17$ г/см²). При оценке МПК в шейке бедренной кости значимых различий между стадиями заболевания не отмечено, однако выявлялась тенденция к более высоким значениям МПК при IV стадии по сравнению с III ($p = 0,06$). Исследования МПК бедра в целом продемонстрировали схожие результаты с поясничным отделом позвоночника ($p = 0,01$). МПК у пациентов с IV стадией статистически значимо было выше, чем при I и III (соответственно IV – $0,98 \pm 0,13$ г/см², I – $0,85 \pm 0,10$ г/см² и III – $0,86 \pm 0,16$ г/см²). Корреляционный анализ также подтвердил прямопропорциональную связь между стадией ОА и МПК во всех отделах ($p < 0,05$).

Заключение. Высокие значения МПК чаще наблюдаются при выраженных стадиях ОА, а увеличение МПК в шейке бедренной кости и бедра в целом за пятилетний период наблюдения может увеличивать риск прогрессирования ОА коленных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов, минеральная плотность кости, рентгенологическое прогрессирование.

Для цитирования: Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Алексеева Л.И. и др. Изменения минеральной плотности кости при прогрессировании остеоартрита коленных суставов. Терапевтический архив. 2019; 91 (5): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000194

The changes of bone mineral density on the risk of progression of osteoarthritis of the knee

N.G. Kashevarova, E.A. Taskina, L.I. Alekseeva, N.V. Demin, A.M. Lila, E.L. Nasonov

V.A. Nasonova Scientific and Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

Aim. To find the relationship between bone mineral density (BMD) and risk of knee OA progression in a 5-year prospective study.

Materials and methods. 110 females with knee OA were examined twice with 5-year interval. Examination included filling questionnaires, VAS pain assessment, plain knee radiography and axial skeleton densitometry. I stage knee OA was established in 33 (30%) patients, II stage – in 46 (41.8%), III stage – in 26 (23.6%), and IV – in 5 (4.5%). Normal lumbar vertebrae densitometry BMD values were found in 45 patients (40.9%), osteopenia-corresponding BMD values – in 33 (30.0%), and osteoporosis – in 32 (29.1%). Normal femoral neck BMD values were identified in 60 (54.5%) patients, osteopenia-level BMD – in 48 (43.7%), osteoporosis – in 2 (1.8%). In all premenopausal patients ($n = 15$) axial skeleton BMD values were normal.

Results. In 5-year interval radiographic progression was established in 40 patients (Group 2), while in 70 (Group 1) patients no progression occurred. Both groups were comparable in terms of age and disease duration, although, more patients from Group 2 tended to have normal baseline densitometry BMD values – both in lumbar vertebrae and femoral neck: 47.5% vs 37.1%, and 62.5% vs 44.3% as compared to Group 1 patients. Patients from Group 1 more often had BMD values corresponding to osteoporosis and osteopenia: 32.9% vs 22.5%, and 55.7% vs 37.5%, respectively, as compared to Group 2 patients, although not achieving statistical significance. These differences were still identifiable after 5-year interval. Absolute BMD values at the second examination in 5 years were indicative of statistically significant increase in femoral neck and total hip BMD in Group 2 patients with knee OA progression: 0.79 ± 0.11 vs 0.73 ± 0.16 , $p < 0.01$, and 0.93 ± 0.14 vs 0.84 ± 0.25 , $p < 0.05$, respectively. Thorough analysis of lumbar vertebrae BMD (g/cm²) relationship with OA stages revealed that in patients with stage IV OA lumbar BMD values were significantly higher than in patients with stages I–III OA (stage I OA – BMD 0.87 ± 0.12 g/cm²; stage II OA – 0.92 ± 0.21 g/cm²; stage III OA – 0.88 ± 0.13 g/cm², stage IV OA – BMD 1.07 ± 0.17 g/cm²). Femoral BMD values didn't show evident correlation with knee OA stage, although there was a trend towards higher BMD values in patients with stage IV OA compared to stage III OA ($p = 0.06$). Total hip BMD values were quite similar to lumbar BMD values ($p = 0.01$). BMD values were statistically significantly higher in patients with stage IV OA, than in patients with stages I and III (respectively, IV – 0.98 ± 0.13 g/cm², I – 0.85 ± 0.10 g/cm² and III – 0.86 ± 0.16 g/cm²). Correlation analysis also confirmed direct correlation between knee OA stage and BMD values in all evaluated compartments ($p < 0.05$).

Conclusion. Increasing during the 5-year follow up period femoral neck and total hip BMD values can be interpreted as the predictor of knee OA progression. More advanced OA stages are associated with higher BMD values.

Keywords: knee osteoarthritis, bone mineral density, radiographic progression.

For citation: Kashevarova N.G., Taskina E.A., Alekseeva L.I., et al. The changes of bone mineral density on the risk of progression of osteoarthritis of the knee. Therapeutic Archive. 2019; 91 (5): 61–67. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000194

ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 ДИ – доверительный интервал
 ИМТ – индекс массы тела
 МПК – минеральная плотность кости

ОА – остеоартрит
 ОР – относительный риск
 ОФ – остеофиты
 ФР – фактор риска

Остеоартрит (ОА) является распространенной и инвалидизирующей болезнью суставов, которая затрагивает миллионы людей во всем мире.

В настоящее время ОА рассматривается как гетерогенное заболевание, на развитие которого влияют многие факторы. Последние эпидемиологические исследования показывают связь между минеральной плотностью кости (МПК) и ОА, предполагая, что высокие значения МПК являются не только фактором риска развития, но и прогрессирования заболевания. Так, М.Т. Hannan и соавт. обследовали 572 женщины и 360 мужчин в возрасте от 63 лет до 91 года (средний возраст – 71 год). Из них 351 человек не имели ОА, у 269 была I, у 170 – II, у 93 – III и у 49 – IV рентгенологические стадии ОА. Средние показатели МПК в шейке бедренной кости были на 5–9% выше и у мужчин, и у женщин с I, II и III стадиями ОА по сравнению с группой контроля. Однако не выявлено различий между МПК у пациентов с IV стадией ОА и здоровыми пациентами группы контроля, что, возможно, объясняется малочисленностью группы. Кроме того, авторы продемонстрировали, что при наличии остеофитов (ОФ) выявляются статистически значимо более высокие показатели МПК в шейке бедра, чем при их отсутствии [1]. К. Naitou и соавт. тоже отметили более высокие значения МПК в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника у пациентов с ОА коленных суставов по сравнению с группой контроля, особенно при выраженных стадиях заболевания и генерализованном поражении [2]. Положительная корреляция МПК осевого скелета с рентгенологическими стадиями обнаружена и в работе Т.В. Колесник. Помимо поздних стадий ОА коленных суставов, с высокими показателями МПК ассоциировались избыточная масса тела, ранний возраст начала заболевания и наличие ОФ коленных суставов [3]. В исследовании А.Р. Bergink и соавт. (1403 пациента: 829 женщин и 574 мужчины) высокие исходные МПК в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника расценены как фактор риска (ФР) развития рентгенологического ОА коленных суставов как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, повышение МПК за два года наблюдения в поясничном отделе являлось предиктором прогрессирования заболевания [4].

Вместе с тем в ряде других работ показано, что, напротив, высокие показатели МПК ассоциируются с замедлением прогрессирования заболевания. Так, D.J. Hart

и соавт. провели 4-летнее проспективное исследование, в котором анализировалась частота развития и прогрессирования ОА коленных суставов в зависимости от МПК осевого скелета у 830 женщин (115 – с диагнозом ОА и 715 – без рентгенологических признаков ОА). Авторы продемонстрировали, что в группе больных ОА, у которых выявлялись ОФ, исходный уровень МПК бедра в целом и в поясничном отделе позвоночника был выше, чем в группе контроля (соответственно 0,79 и 0,76 г/см², $p=0,02$, и 1,01 и 0,95 г/см², $p=0,002$). Однако в группе пациентов, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания (в виде увеличения ОФ) отмечалась тенденция к снижению МПК бедренной кости на 2,5% и на 2,7% в поясничном отделе позвоночника – у больных, у которых уменьшилась ширина суставной щели [5]. Схожие результаты получены и во Фрамингемском исследовании. Длительное 8-летнее проспективное изучение когорты женщин в возрасте от 63 лет до 91 года ($n=473$) показало, с одной стороны, что высокие значения МПК в шейке бедра связаны с риском развития ОА коленных суставов, особенно с ОФ. С другой стороны, высокие показатели МПК шейки бедренной кости или прирост МПК за период наблюдения ассоциировались со снижением риска сужения суставной щели. При этом изменения МПК не взаимосвязаны с развитием ОФ [6]. В работе М.С. Nevitt и соавт., которые наблюдали 1754 человека обоего пола в течение 30 мес, тоже показано, что высокие показатели МПК в шейке бедра и всего тела связаны с повышенным риском развития ОА, но не с его прогрессированием [7]. В американской работе при участии 298 мужчин и 139 женщин повышенный риск развития ОА коленных суставов выявлен у лиц с высокими показателями МПК в поясничном отделе позвоночника, но не в шейке бедренной кости [8]. В недавно опубликованном масштабном проспективном исследовании JoCo ОА ($n=1474$) продемонстрировано, что высокие значения МПК в проксимальном отделе бедренной кости достоверно снижают риск развития симптоматического ОА тазобедренных суставов и не оказывают влияние на течение ОА коленных суставов, в том числе не увеличивают риск эндопротезирования [9].

Существуют также немногочисленные работы, изучающие взаимосвязь МПК предплечья со стадиями заболевания [1, 10]. Так, J. Iwamoto и соавт. при сравнении 305 пациенток с ОА коленных суставов и 369 здоровых женщин установили, что МПК в костях предплечья была значительно выше в группе с ОА коленных суставов даже после поправки на возраст, индекс массы тела (ИМТ) и длительность менопаузы. Причем с помощью дисперсионного анализа показано, что МПК при II, III и IV стадиях ОА была значительно выше, чем при I, а при III стадии достоверно больше, чем при II, но при IV стадии она была ниже, чем при III. Более высокие показатели МПК предплечья определялись у жен-

Сведения об авторах:

Таскина Елена Александровна – к.м.н., н.с. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Алексеева Людмила Ивановна – д.м.н., руководитель отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Демин Николай Викторович – н.с., отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Лиля Александр Михайлович – д.м.н., проф., директор ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Насонов Евгений Львович – акад. РАН, д.м.н., проф., научный руководитель ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

Контактная информация:

Кашеварова Наталья Гавришловна – к.м.н., н.с. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Минздрава России ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», тел.: 8(905)538-22-72; e-mail: nat-kash@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8732-2720

Таблица 1. Показатели МПК в осевом скелете по Т-критерию в зависимости от стадии

Параметр	Первое исследование, n (%)					
	Шейка бедренной кости			Поясничный отдел позвоночника		
	Норма > -1	Остеопения от -1 до -2,5	Остеопороз < -2,5	Норма > -1	Остеопения от -1 до -2,5	Остеопороз < -2,5
I стадия	12 (10,9)	21 (19,1)	0	10 (9,1)	10 (9,1)	13 (11,8)
II стадия	29 (26,4)	17 (15,5)	0	17 (15,5)	16 (14,5)	13 (11,8)
III стадия	15 (13,6)	9 (8,2)	2 (1,8)	13 (11,8)	7 (6,4)	6 (5,5)
IV стадия	4 (3,6)	1 (0,9)	0	5 (4,5)	0	0

Таблица 2. Различия между МПК поясничного отдела позвоночника в зависимости от стадий ОА (тест Шеффе, $p < 0,05000$)

Стадия	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
I		0,726047	0,998565	0,004315
II	0,726047		0,790777	0,021175
III	0,998565	0,790777		0,004115
IV	0,004315	0,021175	0,004115	

Таблица 3. Различия между МПК бедра в целом в зависимости от стадий ОА (тест Шеффе, $p < 0,05000$)

Стадия	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия
I		0,651186	0,996946	0,039177
II	0,651186		0,747927	0,213481
III	0,996946	0,747927		0,046981
IV	0,039177	0,213481	0,046981	

Таблица 4. Зависимость МПК от стадии ОА (корреляционный анализ по Спирмену)

Стадия ОА	Число больных	R	p
МПК L ₁ -L ₄	110	0,262992	0,005506
МПК шейки бедренной кости	110	0,193918	0,042365
МПК бедра в целом	110	0,207733	0,029432

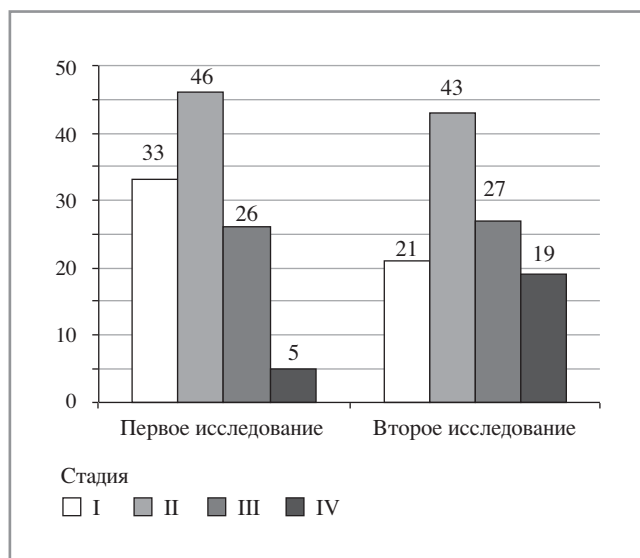


Рис. 1. Рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов за пять лет наблюдения.

щин с ОА коленных суставов в постменопаузе и при прогрессировании заболевания [10].

Таким образом, учитывая противоречивость данных литературы, целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи МПК с риском прогрессирования ОА в длительном пятилетнем проспективном наблюдении.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 110 женщин в возрасте от 42 до 80 лет (средний возраст $59,11 \pm 8,95$ года), средняя длительность заболевания 8 [3; 20] лет (от 1 года до 46 лет), с первичным ОА коленных суставов в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR) [11]. На каждого пациента заполнялась индивидуальная карта, включающая в себя антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ), данные анамнеза, клинического осмотра, оценку боли в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ – от 0 до 100 мм), суставной статус, сопутствующие заболевания. Обследование в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» проводилось дважды с интервалом в 5 лет.

Всем пациенткам проведена рентгенография коленных суставов (стадия устанавливалась по классификации Kellgren–Lawrence [12]). Через 5 лет наблюдения прогрессирование ОА оценивалось по целевому коленному суставу, наиболее болезненному на момент включения. Оценка МПК осуществлялась методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии в поясничном отделе позвоночника и шейки бедра. МПК определялась в $г/см^2$ согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения. У женщин МПК в постменопаузальном периоде учитывалась по Т-критерию, у пациенток с сохраненным менструальным циклом – по Z-критерию.

Из 110 включенных пациенток у 33 (30%) определялась I стадия заболевания, у 46 (41,8%) – II, у 26 (23,6%) – III, у 5 (4,5%) – IV. Нормальные значения МПК в поясничном отделе позвоночника по данным денситометрии выявлены у 45 (40,9%) пациентов, показатели, соответствующие остеопении – у 33 (30%), остеопорозу – у 32 (29,1%). В шейке бедренной кости норма определялась у 60 (54,5%) пациентов, остеопения – у 48 (43,7%), остеопороз – у 2 (1,8%). У всех пациенток до менопаузы ($n=15$) показатели МПК осевого скелета соответствовали норме. При оценке МПК (по Т-критерию) в зависимости от рентгенологической стадии ОА коленных суставов статистически значимых отличий не выявлено (табл. 1). Однако при учете параметров МПК ($г/см^2$) в поясничном отделе позвоночника отмечалась тенденция к ее увеличению при нарастании стадии ОА коленных суставов. Так, при I стадии заболевания медиана МПК составила $0,81 [0,75; 0,95]$ $г/см^2$, при II – $0,90 [0,76; 0,98]$ $г/см^2$, при III – $0,91 [0,75; 1,05]$ $г/см^2$, при IV – $1,05 [1,05; 1,05]$ $г/см^2$. При оценке МПК в шейке бедренной кости (медиана МПК I стадии заболевания составила $0,73 [0,73;$

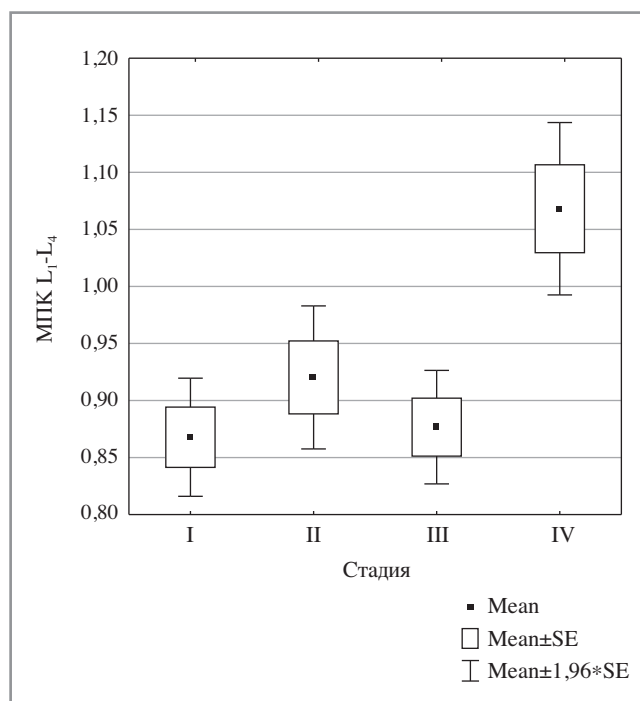


Рис. 2. МПК поясничного отдела позвоночника в зависимости от стадий ОА.

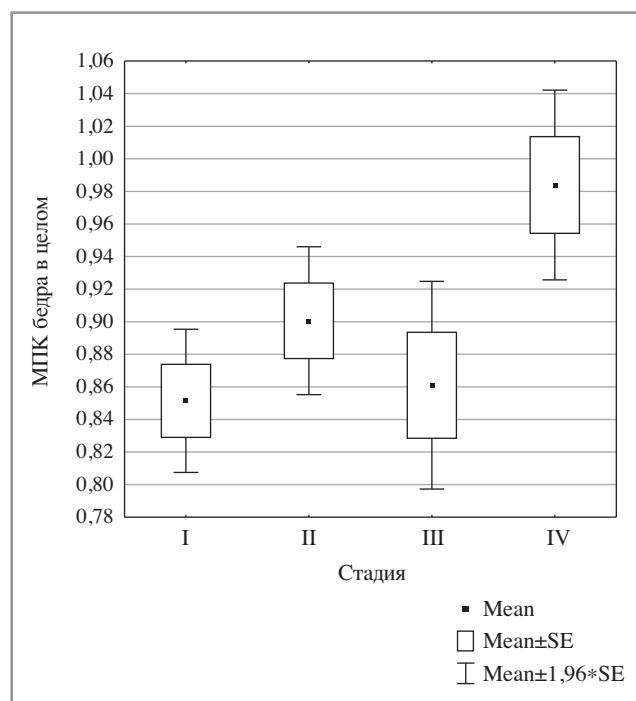


Рис. 3. МПК бедра в целом в зависимости от стадий ОА.

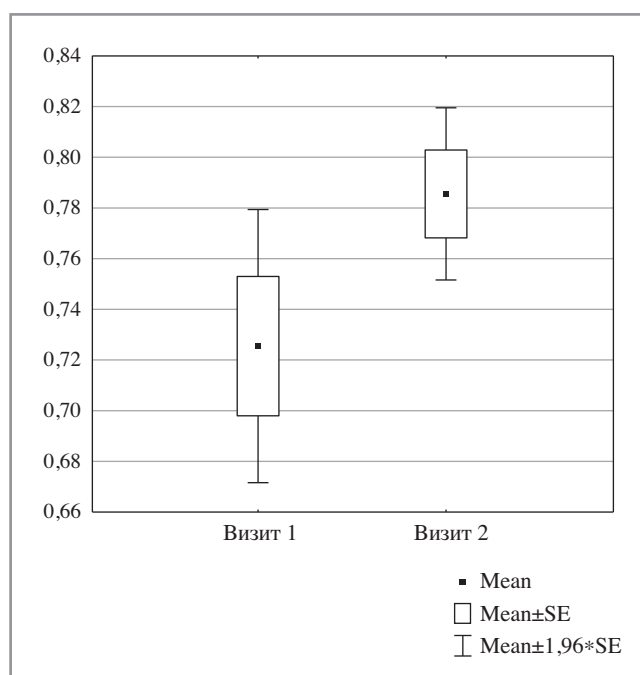


Рис. 4. Динамика МПК шейки бедренной кости за пятилетний период в группе с прогрессированием.

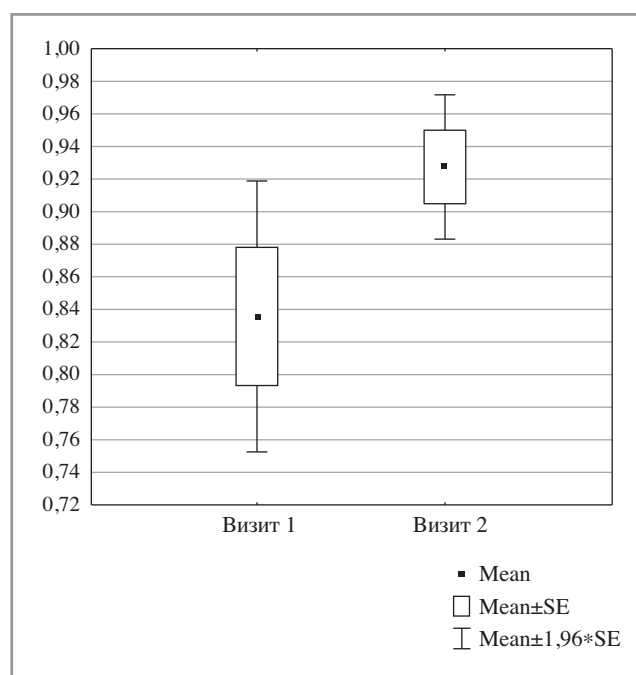


Рис. 5. Динамика МПК бедра в целом за пятилетний период в группе с прогрессированием.

0,78] г/см², при II – 0,79 [0,73; 0,87] г/см², при III – 0,78 [0,63; 0,93] г/см², при IV – 0,84 [0,74; 0,84] г/см²) и в целом (total hip; медиана МПК I стадии заболевания составила 0,88 [0,8; 0,94] г/см², при II – 0,93 [0,8; 1,04] г/см², при III – 0,93 [0,74; 1,04] г/см², при IV – 0,94 [0,94; 1,00] г/см²) статистически значимых изменений не выявлено.

Статистическая обработка данных проведена с применением программы SPSS 17 и Statistica 7,0 (StatSoft, США). Проведены анализы на нормальность распределения переменных с помощью теста Колмогорова–Смирнова, Шапиро–

Уилка, частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы, интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили], параметрические (t-теста Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для выявления взаимной зависимости между переменными использовался корреляционный анализ по Спирмену. Для анализа отношений вероятности в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и его доверительные интервалы

Таблица 5. Сравнительная характеристика пациентов с прогрессированием и без прогрессирования ОА коленных суставов

Параметр (М±δ)	Первое исследование			Второе исследование		
	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=40)	p	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=40)	p
Средний возраст, годы	59,2±9,49	59,0±8,03	Нд	63,4±9,55	63,4±8,06	Нд
Средняя длительность заболевания, годы	11,1±10,58	13,7±9,95	Нд	15,4±10,5	18,2±10,1	Нд
Средний ИМТ, кг/см ²	30,5±5,63	33,2±6,05	0,021	31,6±5,4	34,2±6,24	0,024
Интенсивность боли в коленных суставах при ходьбе (ВАШ)	55,1±18,24	66,2±17,9	0,003	58,4±13,3	72,1±19,3	0,001

Примечание. М – среднее значение, δ – стандартное отклонение, Нд – нет достоверности.

Таблица 6. Показатели МПК осевого скелета в обеих группах пациентов по Т-критерию [n (%)]

Параметр	Первое исследование				Второе исследование			
	Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедренной кости		Поясничный отдел позвоночника		Шейка бедренной кости	
	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=40)	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=40)	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=40)	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=40)
Норма > -1	26 (37,1)	19 (47,5)	31 (44,3)	25 (62,5)	28 (40)	18 (45)	30 (42,8)	24 (60)
Остеопения от -1 до -2,5	21 (30)	12 (30)	36 (51,4)	15 (37,5)	25 (35,7)	17 (42,5)	37 (52,9)	15 (37,5)
Остеопороз < -2,5	23 (32,9)	9 (22,5)	3 (4,3)	–	17 (24,3)	5 (12,5)	3 (4,3)	1 (2,5)

Таблица 7. Абсолютные значения МПК осевого скелета в обеих группах пациентов

Параметр (М±δ)	Группа 1			Группа 2		
	Визит 1	Визит 2	p	Визит 1	Визит 2	p
МПК в поясничном отделе позвоночника, г/см ²	0,89±0,18	0,92±0,16	0,24	0,85±0,28	0,94±0,22	0,13
МПК в шейке бедренной кости, г/см ²	0,78±0,15	0,76±0,11	0,27	0,73±0,16	0,79±0,11	0,01
МПК бедра в целом, г/см ²	0,91±0,18	0,88±0,11	0,21	0,84±0,25	0,93±0,14	0,05

Примечание. М – среднее значение, δ – стандартное отклонение.

(ДИ). Для сравнения показателя в динамике использован дисперсионный анализ (One Way ANOVA), метод множественных сравнений Шеффе или тест Краскела–Уоллеса. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

За пятилетний период наблюдения прогрессирование ОА коленных суставов (увеличение рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence) отмечено у 40 пациентов, у 70 – стадия заболевания осталась прежней (рис. 1). Так, из 33 больных с I рентгенологической стадией через 5 лет наблюдения данная стадия сохранилась у 21 (63,7%), у 11 (33,3%) наблюдалось прогрессирование до II стадии, у 1 (3%) пациентки – до III стадии. Вторая рентгенологическая стадия изначально выявлялась у 46 больных, из них у 14 (30,4%) наблюдалось увеличение до III стадии, а у 32 (69,6%) стадия осталась прежней. Третья стадия при повторном обследовании сохранилась у 12 (46,2%) пациенток из 26 больных, а у 14 (53,8%) увеличилась до IV стадии. За период наблюдения отмечено достоверное уменьшение пациентов с I рентгенологической стадией ($p < 0,04$) и увеличение пациентов с IV стадией ($p < 0,004$).

При повторном обследовании нормальные значения МПК в поясничном отделе позвоночника по данным денситометрии выявлены у 46 (41,8%) пациентов, показатели, соответствующие остеопении – у 42 (38,1%), остеопорозу – у 22 (20,1%). В шейке бедренной кости норма определялась у 58 (52,8%) пациентов, остеопения – у 50 (45,4%), остеопороз – у 2 (1,8%). За период наблюдения отмечено увеличение пациентов с нормальными показателями МПК и соответствующим остеопении и уменьшение больных с остеопоро-

зом на 6,9% в поясничном отделе позвоночника. В шейке бедренной кости данные показатели не изменились.

Сравнение МПК (г/см²) поясничного отдела позвоночника в зависимости от стадий ОА с помощью дисперсионного анализа выявило значимые различия между средними значениями выборок ($p = 0,0007$), что позволило применять метод множественных сравнений Шеффе, который подтвердил, что при IV стадии МПК статистически значимо больше, чем при I – III стадиях (табл. 2). Так, МПК при I стадии составила $0,87 \pm 0,12$ г/см²; при II – $0,92 \pm 0,21$ г/см²; при III – $0,88 \pm 0,13$ г/см², при IV стадии – $1,07 \pm 0,17$ г/см² (рис. 2). При оценке МПК в шейке бедренной кости значимых различий между стадиями заболевания не отмечено, однако выявлялась тенденция к более высоким значениям МПК при IV стадии по сравнению с III ($p = 0,06$). Так, МПК при I стадии составила $0,75 \pm 0,1$ г/см²; при II – $0,76 \pm 0,11$ г/см²; при III – $0,74 \pm 0,13$ г/см², при IV – $0,83 \pm 0,07$ г/см². Исследования МПК бедра в целом продемонстрировали схожие результаты с поясничным отделом позвоночника ($p = 0,01$). МПК у пациентов с IV стадией статистически значимо было выше, чем при I и III (соответственно IV – $0,98 \pm 0,13$ г/см², I – $0,85 \pm 0,10$ г/см² и III – $0,86 \pm 0,16$ г/см²; табл. 3, рис. 3).

Таким образом, мы выявили, что у пациентов с IV стадией ОА определяются статистически значимо более высокие значения МПК в осевом скелете по сравнению с больными, имеющими I–III стадии. При первичном обследовании отмечена только тенденция к увеличению МПК при нарастании стадии, что, возможно, объясняется малочисленностью группы пациентов с IV стадией. Однако через 5 лет количество пациентов с IV стадией увеличилось, и мы уже получили статистически значимые отличия (в том числе после поправки на возраст). Корреляционный анализ также

подтвердил прямопропорциональную связь между стадией ОА и МПК во всех отделах (табл. 4).

Немаловажным аспектом нашей работы явилась оценка динамики МПК у пациентов с и без прогрессирования ОА. За пятилетний период наблюдения рентгенологическое прогрессирование наблюдалось у 40 больных (2-я группа), у 70 женщин стадия осталась прежней (1-я группа). Пациенты обеих групп не различались по возрасту и длительности заболевания, однако у больных 2-й группы отмечались статистически значимые более высокие значения ИМТ ($p=0,021$) и боли в коленных суставах при ходьбе по ВАШ ($p=0,002$) как в начале исследования, так и при его завершении на 2-м визите (табл. 5).

По данным денситометрии в группе с прогрессированием ОА коленных суставов чаще определялись нормальные показатели МПК в поясничном отделе позвоночника (47,5% против 37,1% в 1-й группе), в то время как в группе без прогрессирования в большинстве случаев выявлялись показатели МПК, соответствующие остеопорозу (32,9% против 22,5% во 2-й группе), хотя и без статистической значимости. При анализе МПК этой же области внутри группы с прогрессированием в 2 раза чаще встречались пациенты с нормальными значениями МПК, чем с показателями, соответствующими остеопорозу (ОР=2,1, 95% ДИ 1,16–3,82, $p=0,007$). В группе без прогрессирования значимо больше наблюдалось пациентов с остеопорозом и остеопенией, чем с нормой (ОР=1,69, 95% ДИ 1,18–2,41, $p=0,002$).

Показатели МПК шейки бедра в группе с прогрессированием также в большинстве случаев были нормальными (62,5% против 44,3%), а в группе без прогрессирования чаще выявлялись показатели МПК, соответствующие остеопении и остеопорозу (51,4% против 37,5% и 4,3% против 0% соответственно). При оценке МПК шейки бедренной кости внутри группы с прогрессированием нормальные показатели встречались статистически значимо чаще, чем остеопения и остеопороз (ОР=1,67, 95% ДИ 1,05–2,66, $p=0,02$), в группе без прогрессирования в большинстве случаев определялись показатели МПК, соответствующие остеопорозу и остеопении, хотя и без статистической достоверности.

Через пять лет наблюдения межгрупповые различия по этим параметрам тоже сохранялись. Динамика параметров МПК осевого скелета в обеих группах представлена в табл. 6.

Оценка абсолютных значений МПК выявила статистически значимое увеличение в шейке бедренной кости и бедре в целом у пациентов в группе с прогрессированием заболевания за 5-летний период наблюдения (табл. 7, рис. 4, 5). При оценке МПК в поясничном отделе позвоночника такой тенденции не отмечено (см. табл. 7). Таким образом, прирост МПК в шейке бедренной кости и бедре в целом можно рассматривать как предиктор прогрессирования ОА коленных суставов.

Обсуждение

До сих пор роль МПК в риске развития и прогрессирования ОА коленных суставов остается неоднозначной. В литературе имеются данные, свидетельствующие о том, что при ОА выявляются более высокие значения МПК осевого скелета, чем у лиц, не страдающих данным заболеванием. Так, М.С. Nevitt и соавт. продемонстрировали почти 10% увеличение МПК в области шейки бедра у женщин с ОА по сравнению с группой контроля [13]. Аналогичным образом Н. Burger и соавт. сообщили об увеличении МПК шейки бедра на 3–8% у пациентов с ОА коленных суставов по сравнению с контролем [14]. У.Н. Kim и соавт. также подтвердили, что у пациентов с ОА коленных суставов вы-

являются более высокие показатели МПК в шейке бедра и в поясничном отделе позвоночника по сравнению с группой контроля $[0,70\pm 0,01$ г/см² против $0,69\pm 0,01$ г/см² ($p=0,036$) и $0,90\pm 0,01$ г/см² против $0,88\pm 0,01$ г/см² ($p=0,001$) соответственно] [15]. К. Naitou и соавт. при участии 176 пациентов также обнаружили, что МПК при ОА значимо выше, чем в контроле: в поясничном отделе позвоночника – $0,902\pm 0,175$ г/см² против $0,747\pm 0,138$ г/см², $p<0,01$, в шейке бедра – $0,535\pm 0,107$ г/см² против $0,480\pm 0,107$ г/см², $p<0,05$, в области лучевой кости – $0,526\pm 0,068$ г/см² против $0,472\pm 0,089$ г/см², $p<0,05$ [2]. Похожие результаты описаны и в отечественной работе, где у женщин с остеопорозом поясничного отдела позвоночника частота ОА коленных суставов оказалась ниже, чем у пациенток с нормальными показателями МПК (53,3 и 78,6% соответственно, $p<0,05$) [16]. В нашем длительном проспективном исследовании в группе с прогрессированием ОА также чаще отмечались показатели, соответствующие норме, в группе без прогрессирования – остеопении и остеопорозу. Кроме того, при анализе МПК (по Т-критерию) внутри группы с прогрессированием значимо чаще встречались пациенты с нормальными значениями МПК в поясничном отделе позвоночника и в шейке бедренной кости ($p<0,05$). В группе без прогрессирования, напротив, чаще выявлялись остеопороз и остеопения, чем норма ($p<0,05$). Данные показатели сохранили свои значения и через пять лет наблюдения.

Мы также отметили прямопропорциональные взаимосвязи между МПК и стадией ОА, которые подтверждены и при проведении корреляционного анализа ($p<0,05$). Так, у пациентов с IV стадией ОА определялись статистически значимо более высокие значения МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с больными, имеющими I–III стадии. При оценке МПК в шейке бедренной кости выявлялась тенденция к более высоким значениям МПК при IV стадии по сравнению с III ($p=0,06$). Исследования МПК бедра в целом продемонстрировали схожие результаты с поясничным отделом позвоночника: у пациентов с IV стадией плотность кости статистически значимо была выше, чем при I и III стадиях ($p=0,01$). Наши данные совпадают с результатами ряда работ. Так, в недавно опубликованном исследовании У.Н. Kim и соавт. при участии 5793 человек в возрасте ≥ 50 лет (2491 мужчина и 3302 женщины; 2372 пациента и 3421 пациент – группа контроля) наблюдалось увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника при возрастании стадий заболевания вне зависимости от пола и после поправки на возраст. Так, у пациентов мужского пола при 0 стадии МПК составила $0,91\pm 0,01$ г/см², при I – $0,94\pm 0,01$ г/см², при II – $0,96\pm 0,01$ г/см², при III – $0,97\pm 0,01$ г/см², при IV – $1,00\pm 0,02$ г/см² ($p<0,001$), у женщин: при 0 стадии МПК – $0,79\pm 0,01$ г/см², при I – $0,80\pm 0,01$ г/см², при II – $0,82\pm 0,01$ г/см², при III – $0,83\pm 0,01$ г/см², при IV – $0,85\pm 0,01$ г/см² ($p<0,001$) [15]. Схожие результаты получены и в другой работе. Так, Р.К. Chaganti и соавт., обследовав 3923 мужчин (394 пациента с ОА тазобедренных суставов и 3529 – группа контроля), продемонстрировали более высокие средние значения МПК осевого скелета у пациентов с III–IV стадией ОА по сравнению с участниками с отсутствием или начальными стадиями заболевания. МПК шейки бедра при 0–I/II стадии составила $0,770\pm 0,002/0,822\pm 0,009$ г/см², при III–IV – $0,845\pm 0,010$ г/см² ($p=0,0001$), в поясничном отделе позвоночника МПК при 0–I/II стадии составила $1,20\pm 0,005/1,27\pm 0,022$ г/см², при III–IV стадии – $1,33\pm 0,024$ г/см² ($p=0,001$), МПК бедра в целом при 0–I/II стадии – $0,944\pm 0,002/0,981\pm 0,961$ г/см², при III–IV – $0,994\pm 0,011$ г/см² ($p=0,0001$) [17]. К. Naitou и соавт. также подтвердили повышение МПК при увеличении стадий

заболевания [2]. При оценке МПК в поясничном отделе позвоночника выявлены статистически значимые различия между 0–I и III стадиями ОА: $0,774 \pm 0,143$ г/см² против $0,940 \pm 0,185$ г/см² ($p < 0,001$); между II и III стадиями: $0,781 \pm 0,125$ г/см² против $0,940 \pm 0,185$ г/см² ($p < 0,01$). При определении МПК в области большого вертела между 0–I и III стадиями: $0,505 \pm 0,100$ г/см² против $0,564 \pm 0,127$ г/см² ($p < 0,05$).

В литературе существуют работы, демонстрирующие противоположные результаты. Так, в нескольких исследованиях высказано предположение о том, что при III и IV стадиях ОА коленного сустава выявляются более низкие показатели МПК по сравнению с начальными [1, 10, 18]. Однако необходимо отметить, что данные работы проводились при участии небольших групп исследуемых. Кроме того, имеются исследования, отрицающие какие-либо ассоциации между МПК и стадийностью при ОА. Например, Н. Atalar и соавт. не обнаружили связи между МПК в шейке бедра/в поясничном отделе позвоночника и стадиями ОА. Правда, авторы сообщили, что данные результаты требуют дальнейшего изучения, так как отсутствие взаимосвязи могло быть вызвано как небольшим количеством участников ($n=95$), так и нескорректированными данными по возрасту, ИМТ и др. [19].

Большой интерес вызывают полученные нами данные о значимом увеличении абсолютных значений МПК в шейке

бедренной кости и бедра в целом у пациентов в группе с прогрессированием заболевания за 5-летний период наблюдения: $0,73 \pm 0,16$ г/см² против $0,79 \pm 0,11$ г/см² ($p=0,01$) и $0,84 \pm 0,25$ г/см² против $0,93 \pm 0,14$ г/см² ($p=0,05$). Таким образом, прирост МПК в шейке бедренной кости и бедре в целом также можно рассматривать в качестве предиктора прогрессирования ОА коленных суставов. Наши данные сопоставимы с результатами ряда исследований. В 2003 г. J. Dequeker и соавт. провели мета-анализ, проанализировав 36 проведенных ранее исследований в 16 странах, охватывающих в общей сложности 37 774 субъекта, в том числе 11 137 случаев с ОА, и в 28 из этих исследований продемонстрировали взаимосвязь между прогрессированием ОА и высокими показателями МПК [20].

Заключение

Таким образом, наши данные демонстрируют, что высокие значения МПК чаще встречаются при выраженных стадиях ОА, а увеличение МПК в шейке бедренной кости и бедра в целом за пятилетний период наблюдения может увеличивать риск прогрессирования ОА коленных суставов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hannan TM, Anderson J, Zhang Y, Levy D, Felson DT. Bone mineral density and knee osteoarthritis in elderly men and women. The Framingham Study. *Arthritis and Rheumatism*. 1993;36(12):1671-80. doi: 10.1002/art.1780361205
- Naitou K, Kushida K, Takahashi M, Ohishi T, Inoue T. Bone mineral density and bone turnover in patients with knee osteoarthritis compared with generalized osteoarthritis. *Calcified Tissue International*. 2000;66(5):325-9. doi: 10.1007/s002230010068
- Колесник Т. В., Алексеева Л.И., Мякоткин В.А. Вариабельность минеральной плотности костной ткани и некоторые генетические маркеры при остеоартрите коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2005;43(4):85-91 [Kolesnik TV, Alexeeva L, Myakotkin VA. Variability of mineral bone density and some genetic markers in knee osteoarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2005;43(4):85-91 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2005-624
- Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JPTM, Hofman A, Verhaar JAN, Pols HAP. Bone mineral density and vertebral fracture history are associated with incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone*. 2005;37(4):446-56. doi: 10.1016/j.bone.2005.05.001
- Hart DJ, Cronin C, Daniels M, Worthy T, Doyle DV. The relationship of bone density and fracture to incident and progressive radiographic osteoarthritis of the knee: the Chingford Study. *Arthritis and Rheumatism*. 2002;46(1):92-9. doi: 10.1002/1529-0131(200201)46:1<92::aid-art10057>3.0.co;2-
- Zhang Y, Hannan MT, Chaisson CE, McAlindon TE, Evans SR. Bone mineral density and risk of incident and progressive radiographic knee osteoarthritis in woman: Framingham Study. *J Rheumatology*. 2000;27(4):1032-7. doi: 10.1016/j.bone.2005.05.001
- Nevitt MC, Zhang Y, Javaid MK, Neogi T, Curtis JR. High systemic bone mineral density increases the risk of incident knee OA and joint space narrowing, but not radiographic progression of existing knee OA: the MOST study. *Ann Rheumatic Diseases*. 2010;69(1):163-8. doi: 10.1136/ard.2008.099531
- Hochberg MC, Lethbridge-Cejku M, Tobin JD. Bone mineral density and osteoarthritis: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2004;12(Suppl A):45-8. doi: 10.1016/j.joca.2003.09.008
- Barbour KE, Murphy LB, Helmick CG, Hootman JM, Renner JB2, Jordan JM. Bone Mineral Density and the Risk of Hip and Knee Osteoarthritis: The Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(12):1863-70. doi: 10.1002/acr.23211
- Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Forearm bone mineral density in postmenopausal women with osteoarthritis of the knee. *J Orthopaedic Science*. 2002;7(1):19-25. doi: 10.1007/s776-002-8408-y
- Altman R. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis and Rheumatism*. 1986;29(8):1039-49. doi: 10.1002/art.1780290816
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthrosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1957;16(4):494-502. doi: 10.1136/ard.16.4.485
- Nevitt MC, Lane NE, Scott JC, Hochberg MC. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arthritis Rheum*. 1995;38(7):907-16. doi: 10.1016/j.joca.2014.02.451
- Burger H. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age. *Arthritis and Rheumatism*. 1996;39(1):81-6. doi: 10.1002/art.1780390111
- Kim YH, Lee JS, Park JH. Association between bone mineral density and knee osteoarthritis in Koreans: the Fourth and Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Surveys. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(11):1511-7. doi: 10.1016/j.joca.2018.07.008
- Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):553-61 [Kashevarova NG, Alexeeva LI. Risk factors of the knee osteoarthritis progression. *Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(5):553-61 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-553-561
- Chaganti RK, Parimi N, Lang T, Orwoll E, Stefanick ML, Nevitt M, et al. Bone mineral density and prevalent osteoarthritis of the hip in older men for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. *Osteoporos Int*. 2010;21:1307-16. doi: 10.1007/s00198-009-1105-9
- Linde KN, Puhakka KB, Langdahl BL, Soballe K, Krog-Mikkelsen I, Madsen F, et al. Bone Mineral Density is Lower in Patients with Severe Knee Osteoarthritis and Attrition. *Calcif Tissue Int*. 2017;101:593-601. doi: 10.1007/s00223-017-0315-y
- Atalar H, Yanik B, Ozcakar B, Atalar E, Koptener A. Bone mineral density is not related to severity of osteoarthritis in the knee in postmenopausal women. *Rheumatol Int*. 2008;28:233-6. doi: 10.1007/s00296-007-0416-4
- Dequeker J, Aerssens J, Luyten FP. Osteoarthritis and osteoporosis: clinical and research evidence of inverse relationship. *Aging Clin Exp Res*. 2003;15(5):426-39. doi: 10.1007/bf03327364

Поступила 27.12.2018