

УДК 616.728.2/.72-089]-092.6

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ МУЖЧИН С КОКСАРТРОЗОМ И ОСТЕОПЕНИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ

Карякина Е.В., Гладкова Е.В., Пучиньян Д.М., Персова Е.А.

НИИТОН ФГБОУ ВО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов,
e-mail: sarniito@yandex.ru

Обследованы 43 мужчины в возрасте от 38 до 69 лет, в том числе 11 – практически здоровых и 32 больных, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава по поводу коксартроза III стадии (II-III степени функциональной недостаточности), с различной степенью исходного остеопения. Структурно-метаболическое состояние костной ткани оценивали путем определения минеральной плотности костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, а также определяя в сыворотке крови концентрацию биомаркеров резорбции и костеобразования. Больные обследованы в динамике: до операции и через 3, 6 и 12-15 месяцев после неё. До операции дисбаланс между остеосинтетическим и остеорезорбтивным процессами был более выражен при наличии исходного остеопороза. После операции интенсификация метаболизма костной ткани с относительным первоначальным преобладанием резорбции и последующим – костеобразования была более существенна и сохранялась более длительное время у мужчин с наличием выраженного исходного остеопения (остеопороза).

Ключевые слова: биомаркеры кости, стрессовое ремоделирование, коксартроз, остеопения, эндопротезирование

BONE TISSUE REMODELING AFTER TOTAL HIP REPLACEMENT IN MEN WITH COXARTHROSIS AND OSTEOPENIA OF DIFFERENT GRADE

Karyakina E.V., Gladkova E.V., Puchinyan D.M., Persova E.A.

Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery FSBEI HE Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, e-mail: sarniito@yandex.ru

43 men aged 38-69 including 11 apparently healthy and 32 III stage coxarthrosis patients (II-III stage of functional insufficiency) after total hip replacement with various degree of initial osteodeficiency were investigated in the present study. Structural and metabolic state of the bone tissue was estimated through bone mineral density screening by DEXA, resorptive and osteogenetic biomarkers concentration in blood serum. The dynamic follow-up of the patients was fulfilled preoperatively, 3, 6 and 12-15 months after the operation. Preoperatively all patients showed imbalance of osteosynthetic and osteoresorptive processes being more evident in the presence of initial osteoporosis. After the operation bone tissue metabolic processes intensified, originally with relative resorption predominance, following by osteogenesis predominance while metabolic reactions were more significant and continuing in men with initial osteoporosis than in those with initial osteopeny.

Keywords: bone biomarkers, stress remodeling, osteoarthritis, osteopenia, total replacement

В последние годы отмечается неуклонное увеличение абсолютного и относительного числа пациентов с дегенеративными заболеваниями опорно-двигательной системы, нуждающихся в высокотехнологичной ортопедической помощи, в том числе в эндопротезировании тазобедренных суставов (ТБС). Как правило, это тяжёлые хронические больные, поражение крупных суставов у которых приводит к инвалидности в относительно молодом, трудоспособном возрасте [6, 7].

Успех эндопротезирования зависит от целого ряда факторов, ведущими из которых, исключая технические погрешности во время операции и развитие ранних и поздних инфекционных осложнений, являются исходное структурно-метаболическое состояние костной ткани и осо-

бенности процессов её стрессовой послеоперационной адаптации в условиях имплантируемой конструкции [6, 7, 9]. Полноценное послеоперационное стрессовое ремоделирование костной ткани обеспечивает благоприятное протекание метаболических процессов в кости, приводит к восстановлению её морфо-функционального состояния и созданию устойчивой системы кость-имплантат.

Несмотря на имеющиеся в современной научной литературе сведения по регенерации костной ткани после эндопротезирования крупных суставов [1, 3-5], особенности динамики её восстановления после тотального эндопротезирования (ТЭП) ТБС требуют уточнения и детализации в зависимости от выраженности исходного остеопения. Эти знания позволяют

в дальнейшем разработать дифференцированный подход к послеоперационному ведению, в том числе медикаментозному лечению, данного контингента тяжёлых хронических больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей протекания процесса репаративной регенерации кости после ТЭП ТБС в зависимости от различной степени выраженности исходного остеопороза у мужчин, страдающих коксартрозом, по данным мониторинга уровней сывороточных маркеров ремоделирования костной ткани.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 43 мужчины в возрасте от 38 до 69 лет, из них 11 практически здоровых лиц и 32 больных с дефицитом костной массы и первичным остеоартрозом (коксартроз III стадии, II-III степени функциональной недостаточности, длительность поражения ТБС – свыше 5 лет), которым было выполнено ТЭП ТБС. Выбор в качестве объекта исследования мужчин определён необходимостью исключения гормональной лабильности женского организма на процессы ремоделирования костной ткани для получения более точных результатов. У всех обследованных отсутствовали вредные привычки и хронические заболевания, способные вызвать изменения в изучаемых лабораторных показателях, а также осложнения инфекционного и ятрогенного характера. В исследование были включены только жители г. Саратова и Саратовской области, давшие добровольное согласие на проведение повторных обследований. Контрольную группу составили 11 практически здоровых мужчин в возрасте от 40 до 65 лет.

До операции всем больным была выполнена рентгенография тазобедренных суставов в двух проекциях, определена минеральная плотность костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (зоны исследования: поясничный отдел позвоночника на уровне L₁-L₄ в переднезадней проекции и проксимальные отделы обоих бедер – шейка, большой вертел и бедро в целом) с помощью рентгеновского костного денситометра GE LUNAR PRODIDGY (General Electric, США). Проведено комплексное обследование с использованием оригинальной лабораторно-инструментальной системы, разработанной в Саратовском НИИ травматологии и ортопедии [2]. Оценку состояния отдельных сторон обмена и внутренних органов проводили с помощью гематологического анализатора SYSMEX-XT-1800i (Япония); счётчика лейкоцитарной формулы крови (СЛФ-ЭЦ-11-01Мм, НПФ «Медтех»); анализатора мочи Clinitek 50, (Bayer Diagnostics, Великобритания); биохимического автоматического анализатора Sapphire-350 (Audit Diagnostics, Ирландия); анализатора кислотно-щелочного и электролитов Rapidlab 348 (Bayer Diagnostics, Великобритания).

Всем больным в динамике (до операции, через 3, 6 и 12-15 месяцев после неё) определяли в сыворотке крови концентрацию маркеров резорбции (С-концевые телопептиды зрелого коллагена I типа – Serum CrossLaps) и костеобразования (N-MID осте-

окальцин и активность костного изофермента щелочной фосфатазы – кЩФ) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с помощью спектрофотометра автоматического многофункционального ЕРОСН™ (BioTek, США). Здоровые лица обследованы однократно.

Полученный цифровой материал статистически обработан с использованием программы Medstat, предназначенной для оценки медицинских и биологических наблюдений. При оценке результатов предварительно был проведён анализ мощности по O'Brien с использованием «UnifyPow» в «SAS macro». Определение нормальности распределения вариационных рядов осуществляли по Колмогорову-Смирнову. Различия считали достоверными при показателе вероятности $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

До операции при оценке минеральной плотности костной ткани у всех больных подтверждено наличие остеопенического синдрома (локальные и системные проявления), в зависимости от степени выраженности которого пациенты были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа – больные с остеопорозом (Т-критерий $-2,5$ SD и ниже, $n = 12$); 2-я подгруппа – больные с остеопенией (Т-критерий от $-1,1$ SD до $-2,4$ SD, $n = 20$).

Данные по сравнительному содержанию биомаркеров ремоделирования костной ткани в сыворотке крови у 43 мужчин, а также результаты мониторинга концентрации биомаркеров резорбции и костеобразования в сыворотке крови у больных в процессе адаптивной перестройки кости после операции приведены в таблице.

До операции у больных 1-й подгруппы содержание Serum CrossLaps было выше ($p < 0,05$), чем у практически здоровых мужчин и у больных 2-й подгруппы.

Через три месяца после операции в обеих подгруппах пациентов обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) по сравнению с дооперационным уровнем повышение содержания Serum CrossLaps. Максимальное абсолютное значение среднего содержания этого маркера во 2-й подгруппе отмечено именно через три месяца после операции, в 1-й подгруппе содержание Serum CrossLaps оставалось на том же высоком уровне и через полгода после ТЭП. Через 12-15 месяцев после операции уровень Serum CrossLaps у больных 1-й подгруппы был достоверно выше ($p < 0,05$) дооперационного, а у больных 2-й подгруппы – не отличался от дооперационного. Во все сроки наблюдения содержание этого маркера у больных 1-й подгруппы было выше ($p < 0,05$), чем у больных 2-й подгруппы.

Содержание маркеров ремоделирования костной ткани в сыворотке крови больных коксартрозом после ТЭП ТБС в процессе адаптивной перестройки кости в зависимости от степени исходной остеопении ($M \pm m$)

Группы обследованных		Показатели		
		Serum Cross Laps, нг/мл	Остеокальцин, (нг/мл)	кЩФ, (ед/л)
Здоровые мужчины	n = 11	0,32 ± 0,02	19,80 ± 1,40	31,84 ± 0,88
Больные до операции	1-я подгруппа n = 12	0,47 ± 0,03*	11,80 ± 1,61*	30,20 ± 1,80
	2-я подгруппа n = 20	0,36 ± 0,03***	15,00 ± 1,52*	31,20 ± 2,93
Больные через 3 мес. после операции	1-я подгруппа n = 12	0,62 ± 0,03**	15,10 ± 1,95	32,31 ± 2,30
	2-я подгруппа n = 18	0,50 ± 0,04** ***	18,40 ± 2,30	35,71 ± 2,41
Больные через 6 мес. после операции	1-я подгруппа n = 11	0,60 ± 0,04**	22,43 ± 1,09**	34,32 ± 1,09**
	2-я подгруппа n = 20	0,45 ± 0,04** ***	31,95 ± 2,15** ***	37,10 ± 2,11**
Больные через 12-15 мес. после операции	1-я подгруппа n = 12	0,56 ± 0,03**	31,22 ± 2,15**	36,47 ± 2,19**
	2-я подгруппа n = 19	0,38 ± 0,03***	24,00 ± 1,78** ***	30,80 ± 2,04***

Примечание: n – число наблюдений; * – достоверность разницы ($p < 0,05$) между здоровыми и больными до операции; ** – достоверность разницы ($p < 0,05$) с дооперационным уровнем в подгруппе; *** – достоверность разницы ($p < 0,05$) между подгруппами в одни и те же сроки наблюдения.

При оценке содержания маркеров костеобразования обнаружено, что до операции в обеих подгруппах больных уровень остеокальцина был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у практически здоровых мужчин, но разницы между подгруппами не выявлено.

Через три месяца после операции в обеих подгруппах больных повышение по сравнению с дооперационным уровнем абсолютного значения средних величин остеокальцина и кЩФ не было статистически достоверным ($p > 0,05$). Достоверное ($p < 0,05$) увеличение уровня этих маркеров костеобразования наблюдалось в более поздние сроки, причём во 2-й подгруппе абсолютное значение средних величин этих показателей было наиболее высоким уже через полгода. Через 12-15 месяцев после ТЭП отмечалось снижение уровней данных маркеров, при этом уровень кЩФ достигал исходного значения у больных 2-й подгруппы. В 1-й подгруппе концентрации остеокальцина и кЩФ через 6 месяцев после операции были достоверно

($p < 0,05$) повышенными, своих максимальных значений эти маркеры достигли через 12-15 месяцев после ТЭП. Разница по подгруппам статистически достоверна ($p < 0,05$) для остеокальцина через 6 и 12-15, а для кЩФ – через 12-15 месяцев после операции. Вышеприведённые данные свидетельствуют о незавершении к концу наблюдения (12-15 месяцев после ТЭП) процессов адаптивного ремоделирования костной ткани, особенно у пациентов с остеопорозом (1-я подгруппа).

Как известно, после ТЭП ТБС в перипротезных зонах происходит существенное изменение состояния остеогенных клеток (остеокластов и остеобластов), направленное в конечном итоге на восстановление исходного морфо-функционального состояния кости. Экспериментальные данные и результаты клинических наблюдений свидетельствуют о резкой интенсификации метаболизма костной ткани после любого хирургического вмешательства на костных структурах, в том числе после эндопротезирования крупных суставов.

Известно также, что структурно-метаболическое состояние кости, в том числе у больных остеоартрозом после ТЭП ТБС, во многом зависит от особенностей иммунных механизмов регуляции процессов ремоделирования костной ткани [4, 8, 10].

В послеоперационном периоде развивается цитокиновый дисбаланс с относительным превалированием провоспалительных цитокинов, обладающих выраженным прорезорбтивным действием, над противовоспалительными цитокинами, способствующими костеобразованию, что приводит в первые полгода после операции к существенному преобладанию разрушения кости над её формированием. Эти процессы могут сопровождаться значительными потерями костной массы. В более поздние сроки происходит относительное нарастание содержания противовоспалительных цитокинов и сопряжённое увеличение интенсивности костеобразования.

При сбалансированности метаболических процессов в костной ткани и оптимально протекающем стрессовом адаптивном ремоделировании в среднем через 6 месяцев после операции начинается постепенное усиление костеобразования и нарастание костной массы.

Сложилось представление, что после ТЭП при благоприятном течении процесса стрессовое адаптивное ремоделирование в основном завершается к 12–15 месяцам после операции [6, 7, 9]. При несостоятельности метаболических процессов и неблагоприятном функциональном состоянии кости в зонах, прилежащих к имплантату, может возникнуть расшатывание компонентов эндопротеза, приводя к тяжёлому осложнению – ранней асептической нестабильности [6, 7].

Полученные данные подтверждают известное положение о том, что после эндопротезирования крупных суставов активируются как процессы резорбции, так и костеобразования, причём первоначальное послеоперационное адаптивное усиление процессов резорбции сменяется в более поздние сроки (6–12 месяцев после операции) усилением костеобразования.

Мониторинг структурно-функционального состояния кости после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава у больных первичным остеоартрозом с различной выраженностью исходного остеопороза удобен для оценки особенностей состояния адаптивного ремоделирования костной ткани в про-

цессе послеоперационной реабилитации данного контингента больных.

Нами при динамическом анализе процессов адаптивного ремоделирования кости у мужчин, страдающих первичным остеоартрозом на фоне остеопороза различной степени, было обнаружено, что после ТЭП ТБС усугубляются исходные метаболические нарушения в костной ткани, причём эти изменения, заключающиеся в относительном преобладании процесса резорбции костной ткани над костеобразованием, более значительны и сохраняются более длительное время в подгруппе пациентов с наличием выраженного остеопороза – исходного остеопороза.

Заключение

При оценке состояния ремоделирования костной ткани у мужчин, страдающих первичным остеоартрозом с длительным поражением ТБС, существенной функциональной недостаточностью и наличием исходного остеопенического синдрома различной выраженности, обнаружены однонаправленные изменения уровней биомаркеров костной резорбции и костеобразования как при наличии остеопороза, так и при наличии остеопении. При наличии остеопороза эти изменения были выражены более значительно.

Динамические особенности содержания маркеров ремоделирования костной ткани в сыворотке крови после ТЭП ТБС свидетельствуют о том, что послеоперационная интенсификация метаболизма кости с усилением дисбаланса про- и антирезорбтивного звена с относительным первоначальным преобладанием процесса резорбции и последующим – костеобразованием более выражена и сохраняется более длительное время (вплоть до 12–15 месяцев после операции) у мужчин с остеоартрозом ТБС, у которых имеется выраженный исходный остеопороз – остеопороз.

Список литературы

1. Белова С.В. Оптимизация мониторинга активности дегенеративного процесса у больных остеоартрозом до и после эндопротезирования [Текст] / С.В. Белова, И.А. Мамонова, Д.М. Пучиньян, И.В. Бабушкина, Е.В. Гладкова // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – С. 145.
2. Гладкова Е.В. Система лабораторно-инструментальной оценки состояния метаболизма костной ткани [Текст] / Е.В. Гладкова, А.С. Федонников, Е.Е. Царева, Е.П. Моисеев, Е.В. Карякина, Е.А. Персова, И.В. Бабушкина, И.А. Мамонова, Д.М. Пучиньян // Фундаментальные исследования. – 2015. – № 1-5. – С. 925-928.
3. Гладкова Е.В. Иммунная реактивность костной ткани у пациентов с остеоартрозом крупных суставов [Текст] /

Е.В. Гладкова, Е.В. Карякина, И.А. Мамонова, А.С. Федонников, И.В. Бабушкина, И.А. Норкин, Д.М. Пучиньян // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 2. – С. 222.

4. Карякина Е.В. Структурно-функциональные особенности костной ткани и цитокины крови в условиях физиологии и патологии суставов [Текст] / Е.В. Карякина, И.А. Норкин, Е.В. Гладкова, Е.А. Персова, О.В. Матвеева, Д.М. Пучиньян // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т. 100, № 2. – С. 238-247.

5. Карякина Е.В. Особенности цитокинового профиля крови и функционального состояния костной ткани у больных остеоартрозом с поражением крупных суставов [Текст] / Е.В. Карякина, Е.В. Гладкова, Е.А. Персова, Д.М. Пучиньян // Цитокины и воспаление. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 92-96.

6. Котельников Г.П. Остеоартроз [Текст] / Г.П. Котельников, Ю.В. Ларцев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.

7. Родионова С.С. Остеопороз как фактор риска асептической нестабильности при эндопротезировании тазобедренного сустава [Текст] / С.С. Родионова, В.И. Нуждин, А.К. Морозов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2007. – № 2. – С. 35-40.

8. Kapoor M. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis / M. Kapoor, J. Martel-Pelletier, D. Lajeunesse, J.-P. Pelletier, H. Fahmi // Nature Reviews Rheumatology. – 2011. – Vol. 1, № 7. – P. 33-42.

9. Schneider U. Effects upon Metabolism Following Total Hip and Total Knee Arthroplasty / U. Schneider, B. Schmidt, U. Rohlfing // Pathobiol. – 2002/2003. – № 70. – P. 26-33.

10. Zupan J. Osteoimmunology and the influence of pro-inflammatory cytokines on osteoclasts / J. Zupan, M. Jeras, J. Marc // Biochemia Medica. – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 43-63.