

ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕННЯ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ТА ФОРМУВАННЯ НЕСПРАВЖНІХ СУГЛОБІВ ДОВГИХ КІСТОК

Безсмертний Ю. О., Безсмертна Г. В.

НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Україна.

Вступ. Порухення репаративного остеогенезу довгих кісток, які призводять до формування несправжніх суглобів, пов'язані з метаболічними порушеннями, а саме: гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ), атерогенними дисліпідеміями, високими рівнями медіаторів запалення, дисбалансом в системі оксиду азоту. Поширеність зазначених метаболічних порушень серед осіб з розладами репаративного остеогенезу достовірно вище, ніж серед осіб з консолидованими переломами. Поряд з цим, залишається нез'ясованим які з зазначених метаболічних факторів можуть використовуватись при прогнозуванні порушень репаративного остеогенезу та формуванні несправжніх суглобів довгих кісток.

Мета дослідження: Визначити незалежні метаболічні предиктори порушення репаративного остеогенезу та формування хибних суглобів довгих кісток.

Матеріали та методи. До групи спостереження увійшло 153 з 586 обстежених хворих з хибними суглобами довгих кісток на рівні діафізу, які не мали встановлених об'єктивних та ятрогенних чинників порушень репаративного остеогенезу. Середній вік становив $40,3 \pm 0,93$ роки. Осіб чоловічої статі було – 118 (77,2%), жіночої – 35 (22,8%). Тривалість захворювання від 7,5 до 126 міс. Нормопластичний тип несправжнього суглоба діагностовано у 27 (17,65%), гіперпластичний – у 24 (15,69%), гіпопластичний – у 50 (32,68%), атрофічний – у 52 (33,98%) хворих. Метаболічні розлади у вигляді ГГЦ діагностовано у 125 (21,33%) хворих, у тому числі її поєднання з дисліпідемією – у 61 (10,41%) та аберантними рівнями інтерлейкіну – 6 у 39 (6,65%) хворих.

У хворих проводили оцінку мінеральної щільності кісткової тканини, локального остеопорозу, визначали товщину комплексу інтимамедіа (ТІМ) сонних, стегнових та плечових артерій. Рівні загального ГЦ, інтерлейкіну-6, загального холестерину, ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ), ліпопротеїдів високої густини (ЛПВГ), тригліцеридів (ТГЦ) трансформуючого фактору росту – бета 1 (ТФР- β 1), остеокальцину, хрящового олігомерного матричного протеїну (СОМР), С-кінцевого пропептиду колагену І типу (СІСР), піридинолінових зшивок досліджували імуноферментними методами у відповідності до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Ризик формування хибних суглобів в залежності від метаболічних чинників оцінювали за допомогою показника відносного ризику (odds ratio – OR) та вираховували 95% довірчий інтервал (CI – confidence interval).

Результати. Найбільш вагомими незалежними детермінантами метаболічного стану кісткової тканини виявились вміст ТФР- β 1 та ГЦ в сироватці крові, з якими реєструвались найбільші по модулю коефіцієнти кореляції маркерів біосинтезу та резорбції кістки. Між вмістом ГЦ і вмістом остеокальцину та СІСР в сироватці крові реєструвались середньої сили обернені кореляційні зв'язки ($r = -0,35$ та $-0,37$) і більш тісні прямі зв'язки з рівнем маркерів кістково-хрящової деструкції – вмістом піридиноліну, оксипроліну, СОМР та ГАГ ($r = 0,47, 0,43, 0,41$ та $0,47$).

Результати кореляційного аналізу виявили додаткові підтвердження того, що негативний вплив ГЦ на стан кісткової тканини може опосередковуватись через судинні чинники. Свідченням цього є достовірні зв'язки рівнів ГЦ з рівнями загального холестерину, ЛПВГ, СРБ, інтерлейкіну-6 та ТІМ стегнової артерії з одного боку і наявність достовірних зв'язків між останніми та маркерами метаболічного стану кістки з іншого. В більшій мірі дія проатерогенних та прозапальних чинників реалізується через посилення процесів кісткової резорбції, оскільки саме з рівнем оксипроліну та піридиноліну виявлявся

достовірний прямий зв'язок рівнів загального холестерину ($r=0,24$ та $0,28$), інтерлейкіну-6 ($r=0,37$ та $0,38$) та ТІМ стегнової артерії ($r=0,28$ та $0,29$). Медіатори запалення також слабко обернено корелювали з рівнем маркерів біосинтезу кістки – остеокальцином та СІСР ($r=-0,24$ та $-0,26$). Протилежні за спрямованістю і більші за модулем асоціації виявлялись між вмістом ТФР- β 1 в сироватці крові та маркерами метаболічного стану кісткової тканини. Вміст ТФР- β 1 прямо корелював з вмістом остеокальцину та СІСР ($r=0,62$ та $0,60$) і обернено – з вмістом піридиноліну, оксипроліну та ГАГ ($r=-0,57$, $-0,40$ та $-0,57$). Про відносну незалежність ТФР- β 1 як чинника порушень репаративного остеогенезу, дія якого не опосередковується через судинні механізми, свідчить слабкий обернений кореляційний зв'язок з рівнем ГЦ ($r=-0,24$) та відсутність достовірних зв'язків з рівнем загального холестерину, ЛПВГ, СРБ, інтерлейкіну-6 та ТІМ стегнової артерії ($r=-0,13$ - $0,19$).

Встановлено, що з метаболічних чинників найбільші за модулем зв'язки з маркерами системного та локального остеопорозу реєструвались у рівня ГЦ в сироватці крові ($r=0,42$ - $0,50$). В той же час, проатерогенні маркери, медіатори запалення та рівень ТФР- β 1 виявляли зв'язки середньої сили переважно з показниками локального остеопорозу. Наприклад, коефіцієнти кореляції вмісту загального холестерину, інтерлейкіну-6 та ТФР- β 1 з Т-показником здорової кінцівки становили $0,37$, $0,30$, $-0,28$, з Т-показником ураженої кінцівки $0,41$, $0,35$, $-0,39$, а з показником ДКІ $0,41$, $0,45$, $-0,31$, відповідно.

Аналіз шансових відношень показав, що ГГЦ, гіперхолестеринемія та підвищення вмісту інтерлейкіну-6 виявились вагомими факторами ризику порушень репаративного остеогенезу. За умов ГГЦ (вище 15 мкмоль/л) ризик формування несправжніх суглобів зростає майже в 5 разів ($OR=4,92$, 95% СІ: $2,13$ - $11,4$), а при наявності високих рівнів загального холестерину ($> 6,1$ ммоль/л), інтерлейкіну-6 (> 9 нг/л) – більш ніж втричі ($OR=3,90$, 95% СІ: $1,60$ - $9,47$ та $OR=3,29$, 95% СІ: $1,36$ - $8,01$, відповідно).

Результати аналізу шансових відношень дозволяють стверджувати, що за наявності ГГЦ ризик формування гіпопластичного чи атрофічного типів несправжніх суглобів збільшується в 6 разів ($OR=6,11$, 95% СІ: $1,94$ - $19,3$), за наявності гіперхолестеринемії та запального синдрому – в 3 - 5 разів ($OR=3,37$ та $4,72$, відповідно).

Ще одним вагомим фактором ризику формування авітальних типів несправжніх суглобів виявився рівень ТФР- β 1 $< 14,0$ нг/мл (величина P5 практично здорових осіб). За цієї умови шанси утворення гіпопластичного або атрофічного типів зростають більш, ніж в 6 разів ($OR=6,31$, 95% СІ: $1,53$ - $26,0$).

За результатами множинного лінійного регресійного аналізу встановлено, що найбільш значущими незалежними предикторами клініко-рентгенологічного типу несправжнього суглобу є вміст СІСР (характеризує процес синтезу колагену I типу в кістковій тканині), ТФР β 1 (регулятора ремоделювання кісток та хрящів) та піридиноліну (маркер резорбції кістки) в сироватці крові - коефіцієнти регресії $\beta=0,366$, $0,313$ та $-0,310$, відповідно.

Висновки. Порушення репаративного остеогенезу асоціюються з формуванням несприятливого метаболічного, прозапального та судинного патерну, що ґрунтується на формуванні ГГЦ, дисліпідемії та цитокінового дисбалансу, які й визначають напрямок порушень репаративного остеогенезу. При асоціації високих рівнів ГЦ, холестерину та інтерлейкіну-6 і низьких рівнів ТФР- β 1 та СІСР в сироватці крові з високою ймовірністю слід очікувати формування авітальних типів несправжніх суглобів, що характеризуються пригніченням колагенуутворення, посиленням процесів резорбції та демінералізації кісток. В той же час, при асоціації аберантних рівнів ГЦ, ліпідів та медіаторів запалення з нормальними або високими рівнями ТФР- β 1 та СІСР в сироватці крові будуть переважати вітальні типи розладів репаративного остеогенезу. Порушення ендотеліальної функції судин також є одним із чинників, що визначає високу вірогідність розвитку гіпопластичних та атрофічних типів несправжніх суглобів.