

## ИССЛЕДОВАНИЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОСТЕОПЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ У ЖЕНЩИН В СОСТОЯНИИ МЕНОПАУЗЫ

А.С. КАЙСИНОВА<sup>1</sup>, А.Б. ЛЕПШОКОВА<sup>1</sup>, Т.Б. МЕНЬШИКОВА<sup>1</sup>, Н.К. АХКУБЕКОВА<sup>1</sup>, Л.А. ЧЕРЕВАЩЕНКО<sup>1</sup>, Р.М. МАЛЛАЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Пятигорский государственный научно-исследовательский институт курортологии» Федерального медико-биологического агентства, Пятигорск, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Россия

**Цель:** изучить изменения кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани при остеоартрозе с сопутствующим остеопеническим синдромом у женщин в состоянии менопаузы.

**Материал и методы:** обследованы 40 женщин в состоянии менопаузы (50-60 лет), больных остеоартрозом тазобедренных суставов, с длительностью заболевания 3-5 и более лет (основная группа), а также 20 здоровых женщин того же возраста (контрольная группа).

**Результаты:** выявлено увеличение ( $p < 0,05$ ) сывороточного уровня С-терминального телопептида коллагена I типа – маркера костной резорбции, преобладание скорости костной резорбции над костеобразованием, тогда как не отмечено достоверных отклонений в уровне фосфатемии и кальциемии при тенденции к снижению активности щёлочной фосфатазы и уровня остеокальцина – маркеров костеобразования в сыворотке крови. Кроме того, отмечена остеопения в различных отделах скелета: в позвоночнике с преимущественно трабекулярным типом строения костной ткани.

**Заключение:** выявленные множественные корреляционные взаимосвязи основных характерных показателей остеоартроза с маркерами костной резорбции ещё раз свидетельствуют о коморбидности остеоартроза с остеопорозом.

**Ключевые слова:** остеоартроз, остеопенический синдром, кальций-фосфорный обмен, костный метаболизм, менопауза.

### INVESTIGATION OF CALCIUM-PHOSPHORIC EXCHANGE IN WOMEN WITH THE MENOPAUSE STATE SUFFERING FROM OSTEOARTHRITIS AND CONCOMITANT OSTEOPENIC SYNDROME

A.S. KAYSINOVA<sup>1</sup>, A.B. LEPSHOKOVA<sup>1</sup>, T.B. MENSHIKOVA<sup>1</sup>, N.K. AKHKUBEKOVA<sup>1</sup>, L.A. CHEREVASHCHENKO<sup>1</sup>, R.M. MALLAEVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution «Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Balneology» of the Federal Medical-Biological Agency, Pyatigorsk, Russia

<sup>2</sup> Federal State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Makhachkala, Russia

**Objective:** To study changes in calcium-phosphorus metabolism, bone metabolism and mineral bone density in osteoarthritis with the concomitant osteopenic syndrome in women with the menopause state.

**Methods:** We examined 40 women in the state of menopause (50-60 years), patients with osteoarthritis of the hip joints, with a duration of disease of 3-5 and more years (the main group), and 20 healthy women of the same age (control group).

**Results:** An increase ( $p < 0.05$ ) of the serum level of the C-terminal telopeptide of type I collagen, a marker of bone resorption, a predominance speed of bone resorption rate over bone formation, while no significant deviations in the level of phosphatemia and calcemia were observed with a tendency to decrease activity of alkaline phosphatase and the level of osteocalcin – markers of bone formation in serum. In addition, osteopenia has been noted in various parts of the skeleton: in the spine with a predominantly trabecular type of bone structure.

**Conclusions:** The revealed multiple correlation relationships of the main characteristic indicators of osteoarthritis with markers of bone resorption once again testify the comorbidity of osteoarthritis with osteoporosis.

**Keywords:** Osteoarthritis, osteopenic syndrome, calcium-phosphorus metabolism, bone metabolism, menopause.

### ВВЕДЕНИЕ

В последние годы накапливается всё больше данных о частом сочетании остеоартроза (ОА) и остеопороза (ОП), как взаимодополняющих и взаимоотягощающих заболеваний, развитие которых существенно снижает продолжительность и качество жизни больных [1-7]. Согласно проведённым эпидемиологическим исследованиям, рост заболеваемости ОА тесно связан с наступлением менопаузы у женщин и, соответственно, с дефицитом эстрогенов [4, 8-10]. Другим, не менее важным вопросом, являются изменения структуры костной ткани у данной категории больных [9, 11, 12]. Выявленная схожесть в развитии этих заболеваний положила начало изучению общих этиопатогенетических звеньев и подходов к лечению и медицинской реабилитации.

### ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения кальций-фосфорного обмена, костного метаболизма и минеральной плотности костной ткани (МПКТ) при остеоартрозе с сопутствующим остеопеническим синдромом у женщин в состоянии менопаузы.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено открытое двойное перекрёстно-слепое контролируемое исследование. Обследованы 40 женщин в состоянии менопаузы (50-60 лет), больных остеоартрозом тазобедренных суставов, с длительностью заболевания 3-5 и более лет (основная группа), а также 20 здоровых женщин того же возраста (контрольная группа).

**Таблица 1** Альгофункциональные показатели у больных остеоартрозом в исходном состоянии

Показатель	Основная группа (n=60) (M±m)	Контрольная группа (n=20) (M±m)	p
Боль в покое по ВАШ (мм)	28,4±1,1	1,6±0,4	<0,01
Боль при движении по ВАШ (мм)	52,8±2,4	5,2±1,3	<0,01
Индекс Лекена – боль в покое (в баллах)	5,6±0,12	0,6±0,08	<0,01
Индекс Лекена – боль при движении (в баллах)	10,8±0,14	2,4±0,03	<0,01

Для получения наиболее полной клинической характеристики обследование проводилось по единому плану, включавшему клинический осмотр, проведение лабораторных и инструментальных обследований. Исследование кальций-фосфорного обмена проводили по содержанию кальция ионизированного (Са-ион.; норма – 1,03-1,29 ммоль/л) и фосфора неорганического (Р-неорг.; норма – 0,77-1,60 ммоль/л) в сыворотке в крови. Исследование биохимических маркёров костного ремоделирования проводили по активности щёлочной фосфатазы (ЩФ; норма – 36-92 Ед/л) и уровню остеокальцина (ОК; норма – 1-35 нг/мл) в сыворотке крови. О состоянии костной резорбции судили по уровню С-терминального телопептида коллагена первого типа (СТх; норма – 0-0,28 нг/мл) в сыворотке крови.

С целью ранней диагностики изменений минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводилась её количественная оценка методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии ДЕХА-DPX-GE («LUNAR», США). Метод позволяет с высокой точностью количественно измерить МПКТ в поясничном отделе позвоночника (L1-L4) и в проксимальном отделе бедренной кости – шейке бедра (Neck). МПКТ вычисляли автоматически и выражали в отклонениях от нормативных показателей пиковой костной массы (SD) по Т-критерию (ВОЗ, 1994 г.) [10, 12]. Величина SD до -1= норма, от -1 до -2,5 – остеопения или асимптотический ОП, ниже -2,5 – установленный ОП.

Статистическую обработку результатов проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ «Statistica 6.0» и «Microsoft Excel 2002». Данные представлены как средние и стандартные отклонения. Оценка достоверности различия величин осуществлялась по t-критерию Стьюдента и F-критерию Фишера с учётом неоднородности дисперсий в исследуемых группах, коэффициент корреляции рассчитывали для числовых показателей по методу Пирсона (r). Взаимосвязь совокупности показателей оценивали с помощью пошагового регрессионного анализа. Межгрупповые отличия после лечения оценивали непараметрическим критерием Манна-Уитни. Различия считали достоверными при p<0,05.

**Таблица 2** Показатели кальций-фосфорного обмена и биохимических маркёров костного ремоделирования у больных ОА с сопутствующим остеопеническим синдромом (M±m) в сравнении с контролем

Показатель	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=20)	p
Остеокальцин (нг/мл)	22,9±2,2	24,5±2,4	<0,05
ЩФ (Ед/л)	63,4±3,6	64,0±4,6	<0,05
СТх (нг/мл)	0,49±0,07*	0,24±0,03	<0,05
Са-ион (ммоль/л)	1,05±0,02	1,14±0,03	<0,05
Р-неорг (ммоль/л)	1,00±0,02	1,00±0,03	<0,05

Примечание: p – различие в сравнении с контролем (здоровые)

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном осмотре пациенток основной группы в клинической картине в 90% случаев превалировал болевой синдром. Боли в подавляющем большинстве случаев носили механический характер – возникали под влиянием физической нагрузки и стихали за период отдыха, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и подхрящевых костных структур к нагрузкам [1, 2]. Ограничение подвижности в суставах нижних конечностей и позвоночника отмечалось у 61,5% больных, наличие утренней скованности – у 72%, дорсопатии с болями в спине различной локализации – у 42%. Астено-невротический синдром в виде раздражительности, повышенной утомляемости, головных болей, общей слабости и нарушений сна наблюдался у 77% больных.

Анализ альгофункциональных показателей (табл. 1) выявил их повышение у 86,1% больных. Так, уровень боли по ВАШ оказался высоким в покое в 84% случаев, при движении – в 89%. Индекс Лекена был выше нормативных показателей и в покое, и при движении у 85,5% больных. Повышение альгофункциональных показателей было достоверно значимым и тесно коррелировало с выраженностью степени основного заболевания (r=+0,72, p<0,001), ограничением функции сустава (r=+0,70, p<0,001), наличием синовита (r=+0,67, p<0,001) [13-15].

Повышение показателей воспаления и деструкции соединительной ткани в 1,5-2 раза у наблюдаемых нами больных отмечалось в 62% случаев. При этом была установлена высокая корреляционная зависимость между степенью выраженности суставного синдрома и концентрацией в сыворотке крови СТх (r=+0,62; p=0,001), что подтверждает роль отрицательного баланса кальция в этиопатогенезе ОА [1, 2].

В табл. 2 представлены результаты обследования кальций-фосфорного обмена и биохимических маркёров костного ремоделирования у пациенток с ОА с сопутствующим остеопеническим синдромом в сравнении с аналогичными нормативными данными здоровых женщин, что указывает на увеличение

( $p < 0,05$ ) сывороточного уровня СТх-маркёра костной резорбции и преобладание скорости костной резорбции над костеобразованием, так как не выявлено достоверных отклонений в уровне фосфатемии и кальциемии при тенденции к снижению активности ЩФ и уровня ОК – маркёров костеобразования в сыворотке крови. Матричный корреляционный анализ показал прямую взаимосвязь СТх с ограничением функции сустава ( $r = +0,68$ ;  $p < 0,001$ ) и обратную – с МПТК ( $r = -0,60$ ;  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о том, что больные остеоартрозом имеют значительно более высокий риск развития коморбидных состояний, в данном случае – остеопороза.

Предполагая, что остеопоротические изменения развиваются неравномерно в различных отделах скелета, мы проанализировали денситометрические данные в поясничных позвонках, состоящих из трабекулярной костной ткани, и проксимальном отделе бедра, представленном в основном кортикальной костной тканью. Результаты рентгеновской абсорбциометрии свидетельствовали о снижении МПТК (наличие остеопении) в различной костной ткани у пациенток основной группы: трабекулярной – у 68,4% ( $p < 0,05$ ) больных, кортикальной – у 31,6% ( $p < 0,05$ ). Т-критерий при этом составил  $-1,68 \pm 0,12$ , что достоверно ниже

нормативных значений. Для понимания механизмов потерь костной массы у больных обеих групп мы исследовали состояние костного метаболизма при многофакторном регрессионном анализе и выявили достоверную положительную корреляцию между потерей МПТК в L1-L4 и снижением уровня ОК в сыворотке крови ( $r = +0,57$ ,  $p < 0,001$ ) и ЩФ ( $r = +0,55$ ,  $p < 0,01$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показано, что остеоартроз относится к заболеваниям с высоким уровнем коморбидности, и установлены множественные корреляционные взаимосвязи основных характерных показателей остеоартроза с маркёрами костной резорбции. В частности, выявлено увеличение ( $p < 0,05$ ) сывороточного уровня С-терминального телопептида коллагена I типа – маркёра костной резорбции, преобладание скорости костной резорбции над костеобразованием, тогда как не отмечено достоверных отклонений в уровне фосфатемии и кальциемии при тенденции к снижению активности щёлочной фосфатазы и уровня остеокальцина – маркёров костеобразования в сыворотке крови, а также остеопении в позвоночнике.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Капустина ЕВ, Большакова ТЮ, Шарайкина ЕП, Чупахина ВА. Соматометрическая характеристика женщин с остеоартрозом и остеопорозом по материалам Краевого центра остеопороза. *Сибирское медицинское обозрение*. 2012;6:34-5.
2. Bergink A, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(5):230-7.
3. Setty N. Underestimated fracture probability in patients with unilateral hip osteoarthritis as calculated by FRAX. *J Clin Densitom*. 2011;14(4):447-52.
4. Дедов ИИ, Мельниченко ГА, Беляя ЖЕ, Рожинская ЛЯ. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX-XXI века. *Проблемы эндокринологии*. 2011;1(57):35-45.
5. Олюнин ЮА. Рекомендации EULAR/EFORT по диагностике и начальному этапу ведения больных с острой или недавно возникшей припухлостью коленного сустава. *Современная ревматология*. 2010;4:7-10.
6. Романов ГН, Руденко ЭВ. Современные проблемы возраст-ассоциированных заболеваний: остеоартроз и остеопороз. *Медицинские новости*. 2012;8:26-9.
7. Меньшикова ТБ, Жукова ЕВ. Эффективность альфа-терапии при остеоартрозе. *Цитокины и воспаление*. 2011;2(10):99-100.
8. Ахкубекова НК, Кайсинова АС, Терёшин АТ. Радонотерапия в курортном лечении больных с функциональной гиперпролактинемией. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2010;2:22-4.
9. Wright NC, Lisse JR, Walitt BT, Eaton CB, Chen Z. Arthritis increases the risk for fractures – results from the Women's Health Initiative. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1680-8.
10. Kapustina EW, Sharaykina ER, Bolshakova TYu, Chupahina VA. Features of joint lesions in women with comorbidity of osteoarthritis and osteoporosis based on the constitution. *Int J Biomed*. 2012;3:183-6.
11. Ефименко НВ, Ахкубекова НК, Бабякин АФ. Диагностика и лечение больных с синдромом первичного «пустого» турецкого седла на санаторно-курортном этапе. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2010;2:7-10.

## REFERENCES

1. Kapustina EV, Bolshakova TYu, Sharaykina EP, Chupakhina VA. Somatometric characteristics of women with osteoarthritis and osteoporosis according to the materials of the regional center of osteoporosis. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2012;6:34-5.
2. Bergink A, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, Buurman CJ, Hofman A, Verhaar JA, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(5):230-7.
3. Setty N. Underestimated fracture probability in patients with unilateral hip osteoarthritis as calculated by FRAX. *J Clin Densitom*. 2011;14(4):447-52.
4. Dedov II, Melnichenko GA, Belaya ZhE, Rozhinskaya LYa. Osteoporosis – a rare symptom of endocrine diseases to a silent epidemic of the XX-XXI century. *Problemy endokrinologii*. 2011;1(57):35-45.
5. Olyunin YuA. Recommendations EULAR/EFORT for diagnosis and initial phase of management of patients with acute or recent swelling of the knee. *Sovremennaya revmatologiya*. 2010;4:7-10.
6. Romanov GN, Rudenko EV. Modern problems of age-associated diseases: osteoarthritis and osteoporosis. *Meditsinskie novosti*. 2012;8:26-9.
7. Menshikova TB, Zhukova EV. Effectiveness of alpha therapy in osteoarthritis. *Tsitokiny i vospaleniye*. 2011;2(10):99-100.
8. Akhukubekova NK, Kaysinova AS, Teryoshin AT. Radonotherapy in resort treatment of patients with functional hyperprolactinemia. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2010;2:22-4.
9. Wright NC, Lisse JR, Walitt BT, Eaton CB, Chen Z. Arthritis increases the risk for fractures – results from the Women's Health Initiative. *J Rheumatol*. 2011;38(8):1680-8.
10. Kapustina EW, Sharaykina ER, Bolshakova TYu, Chupahina VA. Features of joint lesions in women with comorbidity of osteoarthritis and osteoporosis based on the constitution. *Int J Biomed*. 2012;3:183-6.
11. Efimenko NV, Akhukubekova NK, Babyakin AF. Diagnosis and treatment of patients with the syndrome of the primary «empty» Turkish saddle at the sanatorium-and-spa stage. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2010;2:7-10.

12. Казначеева ТВ, Осипова АА. Современные методы определения минеральной плотности костной ткани. *Проблемы репродукции*. 2007;6:57-61.
13. Свирина СА, Кирпикова МН, Назарова ОА, Гурьянов АВ, Белосельский НН. Разработка способа диагностики остеопороза у женщин в постменопаузе с болью в спине. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2015;19(4):87-92.
14. Туровская ЕФ, Алексеева ЛИ, Филатова ЕГ, Насонов ЕЛ. Значение дисфункции центральных болевых систем в поддержании хронической боли у пациентов с остеоартрозом. *Российский журнал боли*. 2014;3-4:20-4.
15. Шостак НА, Правдюк НГ. Боль в спине, ассоциированная с остеопорозом: алгоритм ведения, подходы к терапии. *Клиницист*. 2012;1:86-91.
12. Kaznacheeva TV, Osipova AA. Sovremennye metody opredeleniya mineral'noy plotnosti kostnoy tkani [Modern methods for determining bone mineral density]. *Problemy reproduksii*. 2007;6:57-61.
13. Svinina SA, Kirpikova MN, Nazarova OA, Guryanov AV, Beloselskiy NN. Razrabotka sposoba diagnostiki osteoporozu u zhenshchin v postmenopauze s bo'lyu v spine. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii*. 2015;19(4):87-92.
14. Turovskaya EF, Alekseeva LI, Filatova EG, Nasonov EL. Znachenie disfunktsii tsentral'nykh bolevykh sistem v podderzhanii khronicheskoy boli u patsientov s osteoartrozom [The importance of dysfunction of central pain systems in maintaining chronic pain in patients with osteoarthritis]. *Rossiyskiy zhurnal boli*. 2014;3-4:20-4.
15. Shostak NA, Pravdyuk NG. Bol' v spine, assotsirovannaya s os-teoporozom: algoritm vedeniya, podkhody k terapii [Back pain associated with osteoporosis: algorithm of management, approaches to therapy]. *Klinitsist*. 2012;1:86-91.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кайсинова Агнесса Сардоевна**, доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе Пятигорского государственного НИИ курортологии

**Лепшкова Амина Борисовна**, аспирант Пятигорской клиники Пятигорского государственного НИИ курортологии

**Меньшикова Татьяна Борисовна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научного отдела восстановительной ревматологии Пятигорской клиники Пятигорского государственного НИИ курортологии

**Акхубекова Нелли Кайтмурзаевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела физической и реабилитационной медицины Пятигорской клиники Пятигорского государственного НИИ курортологии

**Черевашченко Любовь Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник Пятигорской клиники Пятигорского государственного НИИ курортологии

**Маллаева Разият Мудуновна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии Дагестанского государственного медицинского университета

#### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Кайсинова Агнесса Сардоевна  
доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе Пятигорского государственного НИИ курортологии

357500, Российская Федерация, г. Пятигорск, пр. Кирова, 30

Тел.: (+7) 8793 335766

E-mail: orgotdel@gniik.ru

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: КАС, МТБ, АНК, ЧЛА, МРМ

Сбор материала: ЛАБ, МТБ, АНК, ЧЛА, МРМ

Статистическая обработка данных: ЛАБ

Анализ полученных данных: КАС, МТБ, АНК, ЧЛА, МРМ

Подготовка текста: КАС, ЛАБ

Редактирование: КАС, МТБ, АНК, ЧЛА, МРМ

Общая ответственность: КАС

Поступила 06.06.2017

Принята в печать 30.11.2017

### AUTHOR INFORMATION

**Kaysinova Agnessa Sardoevna**, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Curative Work, Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Balneology

**Lepshokova Amina Borisovna**, Postgraduate student, Pyatigorsk Clinic of Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Balneology

**Menshikova Tatyana Borisovna**, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher of the Scientific Department of the Revival Rheumatology, Pyatigorsk Clinic of the Pyatigorsk State Research Institute of Balneology

**Akhkubekova Nelly Kaytmurzaevna**, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Scientific Department of the Physical and Rehabilitation Medicine, Pyatigorsk Clinic of the Pyatigorsk State Research Institute of Balneology

**Cherevashchenko Lyubov Anatolievna**, Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Senior Researcher of Pyatigorsk Clinic of the Pyatigorsk State Research Institute of Balneology

**Mallaeva Raziya Mudunovna**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Clinical Pharmacology of the Dagestan State Medical University

### ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Kaysinova Agnessa Sardoevna  
Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Curative Work, Pyatigorsk State Scientific Research Institute of Balneology

357500, Russian Federation, Pyatigorsk, Kirova Ave., 30

Tel.: (+7) 879 3335766

E-mail: orgotdel@gniik.ru

Submitted 06.06.2017

Accepted 30.11.2017