

Закономерности костного ремоделирования после чрескостного остеосинтеза при сниженной минеральной плотности костной ткани

Е. Б. Трифонова

Mechanism of bone remodeling after transosseous osteosynthesis in case of reduced bone tissue mineral density

E. B. Trifonova

ФГУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии Минздравсоцразвития России», г. Екатеринбург (директор — д. м. н. И. Л. Шлыков)

Состояние костного ремоделирования при репаративном остеогенезе у пациентов после иммобилизации зависит от метаболических особенностей остеогенных клеток и от баланса биоэнергетических реакций. Выраженность метаболического ответа на иммобилизацию связана со степенью снижения минеральной плотности костной ткани.

Ключевые слова: метаболизм костной ткани; остеогенез; иммобилизация.

The condition of bone remodeling in case of reparative osteogenesis of patients after immobilization depends on the metabolic peculiarities of osteogenic cells, as well as on the balance of bio-energy reactions. The manifestation degree of metabolic response to immobilization is associated with the degree of reduction in bone tissue mineral density.

Keywords: bone tissue metabolism; osteogenesis; immobilization.

Кость представляет собой динамично развивающуюся систему, в которой постоянно протекают процессы моделирования и ремоделирования, определяющие ее массу, форму и архитектуру. Молекулярное понимание этих процессов важно для многих аспектов скелетной физиологии [12]. Костное ремоделирование рассматривают как вариант физиологической регенерации костной ткани, представленный балансом резорбтивных и костеобразовательных процессов и направленный на сохранение костного гомеостаза со сложной иерархией регуляторных механизмов [3, 10].

Остеопороз и остеопения различной этиологии являются самыми распространенными заболеваниями костной системы [8]. Актуальность изучения особенностей костного ремоделирования при сниженной минеральной

плотности костной ткани (МПК) обусловлена ростом высокоэнергетических травм, что, как правило, связано с определенным, иногда длительным, периодом иммобилизации пациентов, приводит к снижению МПК до состояния остеопении или остеопороза (ИОП) и сопровождается значительным увеличением сроков сращения [1].

При сниженной МПК нарушено как моделирование, так и ремоделирование костной ткани [7]. Поэтому оптимизация этих процессов на фоне низкой МПК предполагает раскрытие механизмов регуляции сопряжения костной резорбции и костеобразования.

Цель работы — изучить в условиях репаративного остеогенеза метаболическую адаптацию костной ткани к снижению ее минеральной плотности при иммобилизации.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено у 32 пациентов (средний возраст $40,3 \pm 11,0$ лет; мужчин 20, женщин 12), поступивших с диагнозом несращения костей конечностей и разной МПК (все пациенты обследованы и пролечены в травматолого-ортопедическом отделении института под руководством проф. С. В. Гюльназаровой). Давность травмы составила от полугода до трех лет, при этом поврежденная конечность не нагружалась, что привело к развитию иммобилизационной остеопении или остеопороза. Уровень МПК оценивали методом рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии — DEXA (Lunar, USA) (денситометрия выполнена в отделении лучевой диагностики института под руководством канд. мед. наук И. А. Зельского). В зависимости от уровня МПК пациентов разделили на три группы: пациенты с ИОП (17), с остеопенией (9) и нормальной МПК (6) — группа сравнения. При иммобили-

зации уровень МПК быстро снижается, поэтому группа с нормальной МПК — 6 пациентов. Всем пациентам выполнена операция открытого стабильного остеосинтеза по Илизарову (ОСО). Критерии включения в исследование: пациенты, не принимавшие медикаменты, влияющие на обмен костной ткани (глюкокортикоиды, антиконвульсанты, гормоны щитовидной железы, антикоагулянты и др.), а также не страдающие заболеваниями, ведущими к развитию вторичного остеопороза (эндокринными, ревматическими, заболеваниями крови, почечной и печеночной недостаточностью и др.).

Лабораторные исследования проведены в сыворотке крови и в суточной моче, собранной после трехдневной «безколлагеновой» диеты. В течение года после ОСО с интервалом в три месяца в сыворотке крови изучали особенности маркеров метаболизма костной

ткани: активность термолabileйной щелочной фосфатазы (ЩФтерм), активность тартратрезистентной кислой фосфатазы (КФтарт) с расчетом фосфатазного индекса (ФИ = ЩФтерм/КФтарт), уровень кальцитонина, паратгормона, остеокальцина, концентрацию ионизированного кальция (Ca^{2+}), неорганического фосфата, магния. В суточной моче определяли экскрецию кальция, фосфата, общего гидроксипролина в пересчете на креатинин (НОР/Сr). В сыворотке крови оценивали показатели окислительного обмена: общую активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и малакдегидрогеназы (МДГ), концентрацию лактата, пирувата. Все исследования выполнены унифицированными методами [2, 9] на высокотехнологичном оборудовании: биохимическом анализаторе Specific basic (Konelab), ион-селективном анализаторе Microlyte 3+2 (Konelab), иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2200 (Medica) с использованием оригинальных тест-систем, калибраторов и контрольных

материалов (Konelab, Siemens, Biocon, Biomerica, DSL). Всем пациентам также выполнено стандартное биохимическое обследование сыворотки крови (уровень глюкозы, общего белка, фракций билирубина, креатинина, мочевины, активности аминотрансфераз), анализ крови на гематологическом анализаторе Cell Dyn 1300 (Abbott) и анализ мочи на полуавтоматическом отражательном фотометре Clinitek 50 (Bayer).

Полученные данные статистически обработаны методами параметрического и непараметрического дисперсионного анализа, также применяли корреляцию по Спирмену [4]. Результаты представлены в виде М — среднего арифметического и m — стандартного отклонения (статистическая обработка данных выполнена под руководством научного сотрудника института математики и механики УрО РАН канд. ф.-м. наук К. С. Кобылкина, что позволило корректно работать с небольшими выборками пациентов).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первые три месяца после ОСО отметили активацию маркеров костеобразовательных реакций только при нормальной МПК (табл. 1).

Так, в сыворотке крови значимо выросла в два раза активность ЩФтерм (метаболического маркера остеобластов) по сравнению с фоном. На таком уровне ме-

Таблица 1

Особенности маркеров костного ремоделирования в сыворотке крови пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани после открытого стабильного остеосинтеза, ($M \pm m$)

Срок/группа		Биохимические показатели				
		ЩФтерм, Ед/л	КФтарт, Ед/л	Остеокальцин, нг/мл	Паратгормон, пг/мл	Магний, ммоль/л
До операции	остеопороз, n = 17	29,6±17,3 p _{остеопения} = 0,0154	2,48±1,30	27,4±7,9 p _{конт} = 0,0050	80,1±44,5 p _{остеопения} = 0,0009	0,80±0,05, p _{конт} = 0,1075, p _{остеопения} = 0,0067
	остеопения, n = 9	48,2±11,9	3,50±0,73	35,0±5,3 p _{конт} = 0,0321	15,3±15,6 p _{конт} = 0,0483	0,68±0,18
	норм. МПК, n = 6	47,8±29,3	3,40±0,80	17,7±4,4	50,2±11,2	0,73±0,17
1–3 мес.	остеопороз, n = 17	29,3±17,3 p _{конт} = 0,0031	3,33±1,60	23,6±7,2	71,4±31,2 p _{конт} = 0,1316	0,81±0,007 p _{конт} = 0,0003
	остеопения, n = 9	49,2±36,6 p _{конт} = 0,1024	3,05±0,82	28,0±4,0 p _{конт} = 0,0609	85,0±5,0 p _{конт} = 0,0450, p _{фон} = 0,0506	0,92±0,16 p _{конт} = 0,0495
	норм. МПК, n = 6	97,0±4,0 p _{фон} = 0,1068	3,76±0,62	15,9±4,5	25,1±11,5, p _{фон} = 0,1243	0,66±0,15
5–7 мес.	остеопороз, n = 17	20,8±8,2 p _{конт} = 0,0046	2,4±1,01 p _{конт} = 0,0191	27,6±6,4	40,5±20,9 p _{конт} = 0,0138, p _{остеопения} = 0,0079	0,81±0,05 p _{конт} = 0,0017
	остеопения, n = 9	17,5±8,5 p _{конт} = 0,017, p _{фон} = 0,1020	2,55±0,45 p _{конт} = 0,0027	22,0±2,2 p _{фон} = 0,0613	7,0±8,5 p _{фон} = 0,0115	0,95±0,21 p _{конт} = 0,0813
	норм. МПК, n = 6	98,3±5,6	3,85±0,94	28,2±12,3	12,9±11,4 p _{фон} = 0,0524	0,50±0,18
9–12 мес.	остеопороз, n = 17	33,4±19,5	2,59±0,84	33,1±16,0	46,7±23,5	0,90±0,09 p _{конт} = 0,0003, p _{остеопения} = 0,0003
	остеопения, n = 9	60,1±35,7	3,18±1,49	29,2±12,7	31,4±29,6	0,73±0,08
	норм. МПК, n = 6	35,0±16,9	3,60±1,49	26,8±10,3	20,2±19,5	0,71±0,01

Обозначения: $p_{\text{фон}}$ — уровень значимости по отношению к фоновым исследованиям; $p_{\text{конт}}$ — уровень значимости по отношению к группе сравнения; $p_{\text{остеопения}}$ — уровень значимости по отношению к пациентам с остеопенией; М — среднее, m — стандартное отклонение, n — число исследований; МПК — минеральная плотность костной ткани. ЩФтерм-костная фракция щелочной фосфатазы, КФтарт-костная фракция кислой фосфатазы

таболическая активность остеобластов сохранялась в течение полугода, в то время как у пациентов со сниженной МПК роста ЩФтерм в послеоперационном периоде не отметили.

По сравнению с нормальной МПК при снижении ее уровня значительно ниже активность КФтарт (метаболического маркера остеокластов) в сыворотке крови через полгода после операции (период костного сращения): при остеопении — в 1,8 раза ниже ($p \leq 0,05$); при остеопорозе — в 1,6 раза ниже ($p \leq 0,05$), чем при нормальной МПК. Значение ФИ у этих пациентов также ниже: $6,5 \pm 2,2$ и $8,0 \pm 3,1$, соответственно группам остеопения-остеопороз, чем в группе сравнения ($28,6 \pm 8,7$).

Обнаружена значимая разница концентрации остеокальцина в сыворотке крови при разном уровне МПК. В течение первых трех месяцев после ОСО при остеопении его уровень значимо выше в 1,8 раза, чем при нормальной МПК и в 1,2 раза выше, чем при остеопорозе, что отрицательно коррелировало с динамикой ЩФтерм. Разнонаправленные изменения маркеров костеобразования в сыворотке крови в зависимости от уровня МПК свидетельствовали о нарушении сопряжения процессов костного ремоделирования [5, 11].

Особый интерес представляла динамика концентрации паратгормона, его уровень снижен в течение полугода при нормальной МПК в 3,9 раза ($p \leq 0,05$) и при остеопорозе в 2,0 раза по сравнению с фоном. При остеопении через 1–3 месяца после ОСО выявили значимый рост уровня паратгормона в 5,6 раза на фоне более высокой активности ЩФтерм (табл. 1), что отражало ускорение

костного ремоделирования именно при остеопении и разную скорость метаболических процессов при разном уровне МПК.

В ранее проведенном нами эксперименте по моделированию иммобилизационного остеопороза на крысах Вистар обнаружили значимый дефицит магния в костной ткани, который считаем одним из основных метаболических факторов регуляции костного ремоделирования в условиях снижения МПК при иммобилизации [6]. В связи с этим анализ уровня магния при низкой МПК представлял особый интерес. Концентрация магния в сыворотке крови при снижении МПК значимо выше, чем при нормальной МПК. Однако у всех пациентов после иммобилизации независимо от уровня МПК уровень магния в сыворотке крови ниже референсных значений, что свидетельствовало о перераспределении пула этого макроэлемента.

Анализ экскреции маркеров резорбции минерального и пептидного костного матрикса показал, что при остеопении и нормальной МПК их значения близки (табл. 2).

Это проиллюстрировано динамикой экскреции кальция и общего НОР: в период интенсивного остеогенеза (1–3 мес. после ОСО) уровень экскреции этих метаболитов ниже, чем при остеопорозе, а в период формирования костно-мозгового канала (через полгода после ОСО) выявили рост экскреции кальция. У пациентов с ИОП значения Ca/Cr и НОР/Cr в моче гораздо выше, чем при остеопении и нормальной МПК. Интерес представляет корреляция динамики ФИ и экскреции НОР, обнаруженная только при остеопе-

Таблица 2

Динамика маркеров костной резорбции в моче пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани после открытого стабильного остеосинтеза, ($M \pm m$)

Срок/группа		Биохимические показатели		
		Pn/Cr, мг/г	НОР/Cr, мг/г	Ca/Cr, мг/г
До операции	остеопороз, n = 17	645±284	54,4±29,5 $p_{\text{конт}} = 0,0347$; $p_{\text{остеопения}} = 0,0049$	166,4±72,4
	остеопения, n = 9	644±162	21,6±10,8	142,4±64,1
	норм. МПК, n = 6	526±79	22,2±7,3	143,5±55,1
1–3 мес.	остеопороз, n = 17	717±386	36,2±17,7 $p_{\text{конт}} = 0,0221$; $p_{\text{остеопения}} = 0,0072$	145,6±55,9 $p_{\text{конт}} = 0,0109$
	остеопения, n = 9	1010±541	29,9±10,3	124,8±13,8
	норм. МПК, n = 6	728±199	18,6±8,5	90,4±29,6
5–7 мес.	остеопороз, n = 17	856±471	33,4±10,6	128,4±43,3
	остеопения, n = 9	210±23 $p_{\text{фон}} = 0,0461$	16,5±4,5	94,9±30,1
	норм. МПК, n = 6	581±90	20,4±6,5	169,8±12,4
9–12 мес.	остеопороз, n = 17	665±254	34,5±13,3 $p_{\text{конт}} = 0,1144$	145,3±64,9
	остеопения, n = 9	458±159	21,5±6,9	149,2±41,4
	норм. МПК, n = 6	435±289	10,7±2,4	94,0±38,6

Обозначения: $p_{\text{конт}}$ — уровень значимости по отношению к группе сравнения; $p_{\text{остеопения}}$ — уровень значимости по отношению к группе с остеопенией; M — среднее, m — стандартное отклонение, n — число исследований; МПК — минеральная плотность костной ткани; Pn — фосфат неорганический, НОР — оксипролин, Cr — креатинин, Ca — кальций

Динамика маркеров биоэнергетических процессов в сыворотке крови пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани после открытого стабильного остеосинтеза, ($M \pm m$)

Срок/группа		Биохимические показатели		
		ЛДГ, Ед/л	МДГ, Ед/л	пируват
До операции	остеопороз, n = 17	200±89	62±28	50,6±17,1
	остеопения, n = 9	267±65	197±129	43,7±12,6
	норм. МПК, n = 6	187±89	35±21	55,0±9,0
1–3 мес.	остеопороз, n = 17	204±99 $p_{\text{конт}} = 0,0045$; $p_{\text{остеопения}} = 0,0899$	59±22	55,2±6,5 $p_{\text{конт}} = 0,0013$
	остеопения, n = 9	274±93 $p_{\text{конт}} = 0,0033$	99±84	49,4±7,3
	норм. МПК, n = 6	368±55	146±124	45,5±4,2
5–7 мес.	остеопороз, n = 17	185±95	127±55	58,4±6,8
	остеопения, n = 9	220±114	202±122	58,5±6,5
	норм. МПК, n = 6	333±82	186±86	51,4±11,9
9–12 мес.	остеопороз, n = 17	155±59 $p_{\text{конт}} = 0,0027$; $p_{\text{остеопения}} = 0,0026$	70±25	53,4±8,2 $p_{\text{конт}} = 0,0120$; $p_{\text{остеопения}} = 0,0517$
	остеопения, n = 9	262±73 $p_{\text{конт}} = 0,1113$	195±110	47,7±7,3
	норм. МПК, n = 6	375±109	119±10	44,3±7,9

Обозначения: $p_{\text{фон}}$ — уровень значимости по отношению к фоновым исследованиям; $p_{\text{конт}}$ — уровень значимости по отношению к группе сравнения; $p_{\text{остеопения}}$ — уровень значимости по отношению к пациентам с остеопенией; М — среднее, m — стандартное отклонение, n — число исследований, МПК — минеральная плотность костной ткани, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МДГ — малатдегидрогеназа

нии ($K_{\text{Спирмена}} = -0,999$, $p \leq 0,05$), при остеопорозе или нормальной МПК такой корреляции не отметили.

Для сопряжения процессов костного ремоделирования и для стимуляции костеобразования имеет значение состояние биоэнергетического обмена. После ОСО активность ЛДГ (фермент гликолиза) при остеопорозе значимо ниже — в 1,7–2,1 раза, чем при остеопении и нормальной МПК соответственно (табл. 3).

При такой динамике активности ЛДГ отметили более высокие концентрации пирувата при ИОП по сравнению

с другими группами пациентов ($p \leq 0,05$), причем коэффициенты его корреляции с динамикой уровня МПК значимо высоки только при нормальной МПК ($K_{\text{Спирмена}} = 0,984$) и при остеопении ($K_{\text{Спирмена}} = 0,999$). Поэтому при снижении МПК до уровня остеопороза адаптацию процессов биоэнергетики связываем с изменением спектра субстратов окисления, что влияло на рост эффективности окислительных реакций и оптимизацию анаболических процессов в костной ткани. Значимых изменений активности МДГ после ОСО не обнаружили.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комплексный анализ полученных результатов показал разнонаправленную динамику показателей как костеобразования (ЩФтерм и остеокальцина), так и остеолизиса (КФтарт и Ca/Cr, НОР/Cr, паратгормона), изменение баланса биоэнергетических реакций в сторону аэробного окисления за счет снижения активности ЛДГ. Эти данные свидетельствовали об изменении как скорости костного ремоделирования, так и сопряжения процессов остеолизиса и костеобразования при репаративном остеогенезе, что считаем адаптивной реакцией на снижение МПК. Амплитуда

метаболического ответа обусловлена степенью снижения МПК. Наиболее выраженная реакция, но в то же время обратимая, отмечена при остеопении, что позволяет считать ее перспективным состоянием для коррекции костного ремоделирования.

Определение различного метаболического ответа на снижение МПК позволяет дифференцировать стадии этого процесса (Патент РФ № 2358655) и считать метаболическую адаптацию к снижению МПК при иммобилизации одним из механизмов регуляции костного ремоделирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гюльназарова С. В. Иммобилизационный остеопороз: патогенез и принципы лечения несращений костей на этом фоне. Обзор литературы и собственные данные // Вестн. травматологии и ортопедии им. В. Д. Чаклина. 2010. № 2. С. 5–12.
2. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. проф. В. В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
3. Лунева С. Н., Стогов М. В., Столбиков С. А. Изменения биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с закрытыми переломами костей голени в нижней трети при лечении по методу Илизарова // Травматология и ортопедия России. 2007. № 3(45). С. 63–67.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2003. 312 с.

5. Руководство по остеопорозу / под ред. Л. И. Беневоленской. М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2003. 524 с.
6. Трифонова Е. Б., Осипенко А. В. К вопросу о значении минеральных компонентов костной ткани в механизме формирования иммобилизационного остеопороза в эксперименте // Вестн. Урал. мед. акад. науки. 2009. № 1 (23). С. 85–87.
7. Фрост Н. М. Эволюция взглядов на остеопороз // Остеопороз и остеопатии. 2000. № 1. С. 2–8.
8. Шевцов В. И., Свешников А. А. Остеопороз в XXI веке: проблемы и решения // Остеопороз и остеоартроз — проблема XXI века: морфофункциональные аспекты диагностики, лечения и профилактики: материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием, 7–8 октября 2009 года. Курган, 2009. С. 270–272.
9. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н. У. Тица. М.: Лабинформ, 1997. 960 с.
10. Blair H. C., Carrington J. L. Bone cell precursors and the pathophysiology of bone loss // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006. Vol. 1068. P. 244–249.
11. Changes in bone turnover markers during 14-day 6 degrees head-down bed rest / H. Kim [et al.] // J. Bone Miner. Metab. 2003. Vol. 21, No 5. P. 311–315.
12. Scutt A., Williamson E. M. Cannabinoids stimulate fibroblastic colony formation by bone marrow cells indirectly via CB2 receptors // Calcif. Tissue Int. 2007. Vol. 80, No 1. P. 50–59.

Рукопись поступила 30.06.11.

Сведения об авторах:

1. Трифонова Елена Борисовна — ФГУ «УНИИТО им. В. Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России, заведующая клинко-биохимической лабораторией, к. б. н.; e-mail: trifonlab@mail.ru.



ТЕХНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА РЕАБИЛИТАЦИИ

Трости, костыли, ходунки
Инвалидные коляски
Санитарные приспособления
Противопролежневые матрасы

ПРЕВОСХОДНЫЕ ЭКСПЛУАТАЦИОННЫЕ КАЧЕСТВА
УДОБСТВО В ЕЖЕДНЕВНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
ПРОСТОТА ОБСЛУЖИВАНИЯ И САНИТАРНОЙ
ОБРАБОТКИ

КОМПАКТНОСТЬ И МАНЕВРЕННОСТЬ
РЕГУЛИРУЕМОСТЬ ПАРАМЕТРОВ И ПРАКТИЧНОСТЬ
ТРАНСПОРТАБЕЛЬНОСТЬ И МИНИМАЛЬНЫЙ ВЕС
НАДЕЖНОСТЬ, ПРОЧНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ



ООО «НИКАМЕД»

Россия, 127015, Москва, Бумажный проезд, 14, стр. 2

Отдел продаж: (495) 609-63-33 (многоканальный),

факс: (495) 609-62-02

E-mail: sales@nikamed.ru

www.nikamed.ru



ОРТЕКА
МЫ ДАЕМ ОПОРУ

ЕДИНАЯ СПРАВОЧНАЯ СЛУЖБА
Москва (495) 77-55-000
Санкт-Петербург (812) 333-11-33
www.orteka.ru