

Показатели скелетного гомеостаза в процессе лечения больных с саркомами костей

Л.С. Кузнецова, С.Н. Лунева, **Л.М. Куфтырев**, Т.Н. Ерофеева, И.И. Балаев

The indices of skeletal homeostasis during treatment of patients with bone sarcomas

L.S. Kuznetsova, S.N. Luniova, **L.M. Kufyrev**, T.N. Yerofeyeva, I.I. Balayev

Государственное учреждение науки

Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова, г. Курган (генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

Представлены результаты биохимических исследований скелетного гомеостаза 16 больных с остеогенными саркомами бедренной и большеберцовой костей в процессе замещения пострезекционного дефекта дистракционным регенератом. Отдаленные результаты лечения — через 12 месяцев — прослежены у 12 больных. Отрицательных исходов не выявлено. Содержание после лечения общего кальция, неорганического фосфата, активность фосфомоноэстераз — в пределах физиологической нормы.

Ключевые слова: остеогенная саркома, дистракционный остеосинтез, скелетный гомеостаз.

The results of the biochemical studies of skeletal homeostasis in 16 patients with femoral and tibial osteogenic sarcomas during postresection defect filling with distraction regenerated bones are given in the work. Long-term follow-up was 12 months in 12 patients. There were no negative outcomes. After treatment the content of general calcium, inorganic phosphate and phosphomonoesterases activity were within the physiological norm.

Keywords: osteogenic sarcoma, distraction osteosynthesis, skeletal homeostasis.

Исследование кинетических закономерностей биохимических изменений, происходящих в тканях опухоли и организма (при развитии опухоли), имеет большое значение для характеристики активности развития опухолевого процесса и разработки критериев эффективности проводимых мероприятий. В соответствии с механизмами костного ремоделирования локальный и системный эффект злокачественных опухолей может проявляться в усилении резорбции и потере костной массы, т.е. в нарушении баланса между процессами резорбции и новообразования костной ткани в сторону остеолитических процессов. Последние реализуются в результате активации или увеличения количества остеокластов и снижения количества остеобластов либо при снижении их функциональной компетенции. Экспериментально и клинически изученными биохимическими маркерами костеобразования и резорбции являются щелочная фосфатаза (ЩФ. КФ:3.1.3.1.), ее костный изоэнзим КЩФ и кислая фосфатаза (КФ. КФ:3.1.3.2.), ее тартратрезистентный изоэнзим. В целом накоплен материал, свидетельствующий

о возможности использования этих критериев в клинической практике. В этом аспекте представляется важным с теоретической и практической точек зрения изучение биохимических закономерностей костного ремоделирования у онкологических больных на основе определения маркеров резорбции и новообразования костной ткани, а также оценка их значимости в диагностике и мониторинге поражения скелета. Цель настоящего исследования — контроль над течением адаптационного и репаративного процессов при помощи сравнительно доступных лабораторных тестов, отражающих реакцию организма на оперативное вмешательство в условиях остеогенной саркомы. Биохимический анализ крови включал определение активности щелочной фосфатазы (ЩФ. КФ:3.1.3.1), ее костного изоэнзима (КЩФ) — маркера функции остеобластов, активности кислой фосфатазы (КФ. КФ:3.1.3.2.), ее тартратрезистентного изоэнзима (ТрКФ) — маркера функции остеокластов, уровня общего кальция, магния, неорганического фосфата, хлоридов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Динамическое исследование сыворотки крови 16 больных с саркомами бедренной и большеберцовой костей производилось в процессе замещения пострезекционного дефекта формированием дистракционного регенерата путем удлинения отломков и в периоде последующей фиксации аппаратом Илизарова. Кровь для исследований брали из локтевой вены, без следов гемолиза, до операции, в различные сроки дистракции, фиксации и после снятия аппарата. Отдаленный результат составил 12 месяцев. Активность ферментов определяли, используя наборы реактивов “Лахема” (Чехия), содержание

электролитов — на анализаторах “Корнинг” (Англия). Контрольную группу составили 22 практически здоровых лица. С целью повышения информативности отдельных результатов, нами были рассчитаны интегральные индексы [1]: фосфатазный (ИФ), равный отношению костных изоэнзимов щелочной и кислой фосфатаз $\text{ИФ} = \text{КЩФ} / \text{ТрКФ}$, системный индекс электролитов (СИЭ), равный отношению произведения концентраций Ca, Mg, Cl к концентрации неорганического фосфата $\text{СИЭ} = \text{Ca} \cdot \text{Mg} \cdot \text{Cl} / \text{PO}_4$.

Достоверность различий в малых выборках оценивали, используя непараметрические тесты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У больных с саркомами костей дооперационный профиль изучаемых показателей отражал нарушение баланса ремоделирования, что выразилось в изменении соотношения между маркерами резорбции и формирования костной ткани. В сыворотке крови отмечали гиперкальциемию и гипермагниемию, вследствие чего СИЭ возрос до 138% от 100% уровня этого индекса у здоровых лиц, ИФ увеличился до 135%, активность КЩФ и ТрКФ превышала норму в 2,0 и 2,5 раза соответственно. Результаты исследований на этапах лечения представлены на рис. 1 и 2.

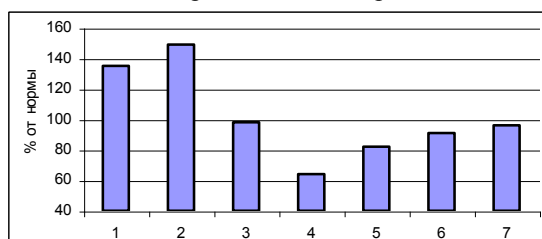


Рис. 1. Динамика фосфатазного индекса (ИФ) больных остеогенной саркомой в процессе лечения: 1 - до операции; 2 - начало дистракции; 3 - конец дистракции; 4 - начало фиксации; 5 - конец фиксации; 6 - через 1 месяц после снятия аппарата; 7 - через 1 год после лечения.

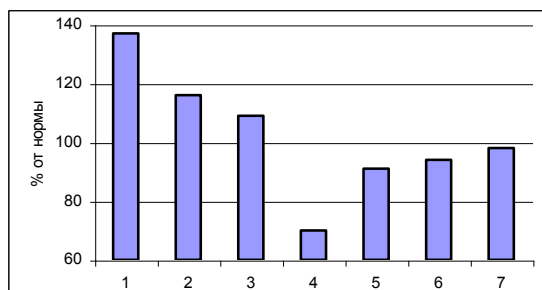


Рис. 2. Динамика системного индекса электролитов (СИЭ) больных остеогенной саркомой в процессе лечения: 1 - до операции; 2 - начало дистракции; 3 - конец дистракции; 4 - начало фиксации; 5 - конец фиксации; 6 - через 1 месяц после снятия аппарата; 7 - через 1 год после лечения.

На начальном этапе дистракции гиперферментемия сохранялась, ИФ составлял 149%,

однако индекс электролитов снизился до 116% за счет увеличения содержания неорганического фосфата. В последующие сроки дистракции наблюдали постепенное снижение активности КЩФ, активность ТрКФ оставалась в пределах прежних значений. Соответственно снижался ИФ, который к концу дистракции составлял 98%. Снижение уровня электролитов (Ca, Mg, Cl) было менее значительным, СИЭ к окончанию дистракции составлял 109%. Начало фиксации (7–10 дней) характеризовалось максимальным снижением ИФ и СИЭ, соответственно до 65% и 70%. В последующие сроки фиксации наблюдали четкую тенденцию возвращения к норме, и к моменту снятия аппарата (конец фиксации) ИФ составлял 82%, СИЭ — 91% от нормы. Через месяц после снятия аппарата профиль индексов, рассчитанных на основании биохимических показателей, имел благоприятную картину: ИФ составлял 91%, СИЭ — 94%.

Отдаленный результат изучен через 12 месяцев после снятия аппарата. Среднестатистические значения интегральных индексов были близки к нормальным величинам и равнялись ИФ — 96%, СИЭ — 98%.

Как известно, развитие опухоли сопровождается изменением большого количества биохимических характеристик [2,3]. В настоящее время одним из главных механизмов костного ремоделирования при злокачественной деструкции признается активация остеокластов, в результате действия на них паракринных факторов, продуцируемых злокачественными клетками. Увеличение функциональной активности остеокластов стимулирует, в свою очередь, функцию остеобластов, что подтверждается высокой активностью КЩФ [3]. Увеличение активности фосфатаз, сопровождающее неопластическую трансформацию клеток, обусловлено не только количеством синтезируемых ферментов, но и нарушением регуляции их активности. Это сложный биологический процесс, реали-

зумыый координированным взаимодействием клеток опухоли с клетками нормальных тканей и компонентами межклеточного матрикса. По данным литературы, активность КЩФ пропорциональна протяженности костных вовлечений, уровень ее является рефлексом остеобластической активности [4]. Гиперкальциемия, гипофосфатемия, фосфатаземия в комплексе являются показателями усиленного рассасывания костных структур, наличия остеолитического процесса. Послеоперационные биохимические показатели на этапах distraction и фиксации аппаратом Илизарова при замещении костного дефекта имели положительную динамику. Максимальное снижение интегральных индексов к началу фиксации свидетельствовало об усилении костного обмена. Некоторая деминерализация скелета играла положительную роль, являясь фактором запускающим компенсаторно-адаптационные механизмы [5]. В последующие

сроки наблюдений отмечали умеренное, но достоверное снижение как костеобразования, так и резорбции. Уровни Са, Mg, PO_4 , Cl были в пределах физиологической нормы, что являлось хорошим признаком, так как длительная гиперкальциемия – один из важных факторов неблагоприятного прогноза течения остеогенеза. Через месяц после снятия аппарата электролитный баланс и энзимологическая активность были близки к норме, что очень существенно, поскольку длительное сохранение высокого уровня обменных процессов в костной ткани предполагает прогрессирование или возникновение остеопоротического синдрома. Таким образом, важным критерием адекватности оперативного лечения и последующей его коррекции является нормализация биохимических показателей, определяющих скелетный гомеостаз, и стабилизация их в течение года после снятия аппарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Информативность лабораторных исследований в травматологии и ортопедии / К.С. Десятниченко, Л.С. Кузнецова, И.П. Гайдышев и др. // Современные методы диагностики: Тез. докл. – Барнаул, 1999. – С. 202–203.
2. Шапот В.С. Биохимические аспекты опухолевого роста. – М., 1975. – 303 с.
3. Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е. Маркеры костного ремоделирования: общие представления и клиническое значение при поражении скелета у онкологических больных // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, №1. – С. 18–33.
4. Волков М.В., Самойлова Л.И. Фиброзная дисплазия. – М.: Медицина, 1973. – 165 с.
5. Щепеткин И.А. Остеокластическая резорбция // Успехи современной биологии. – 1996. – Т. 116, вып. 4. – С. 444–492.

Рукопись поступила 11.10.01.