

ЭФФЕКТ ОСТЕОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ НА КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ИММОБИЛИЗАЦИОННЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Трифонова Е.Б.¹, Осипенко А.В.², Гюльназарова С.В.¹, Кузнецова О.А.¹, Зельский И.А.¹

¹ФГБУ « Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина Минздрава России», Екатеринбург, Россия (620015, Екатеринбург, пер. Банковский, 7), e-mail: trifonlab@mail.ru

²ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия (620028, Екатеринбург, ул. Репина, 3), e-mail: osipenko@usma.ru

Применение остеогенона и кальция с витамином D₃ после операции чрескостного остеосинтеза у пациентов с несращениями костей и сниженной минеральной плотностью костной ткани вследствие иммобилизации свидетельствовало о положительном влиянии этой терапии на метаболизм костной ткани и процессы ее ремоделирования. Клинически отмечены сокращение сроков лечения, положительная динамика минеральной плотности костной ткани, что обусловлено оптимизацией костного ремоделирования. Эффект остеогенона при иммобилизационном остеопорозе связывается с активацией и костной резорбции и костеобразования, с превалированием последнего, ростом потенциала биоэнергетических реакций и превалированием локальной регуляции репаративного остеогенеза через RANKL. Эффект кальция с витамином D₃ при иммобилизационном остеопорозе обусловлен активацией иммунной системы, аэробных окислительных реакций и значением RANKL в регуляции процессов костного ремоделирования.

Ключевые слова: костное ремоделирование, иммобилизация, остеогенон, кальций с витамином D₃

EFFECT OF OSTEOTROPIC THERAPY ON BONE REMODELLING AT PATIENTS WITH IMMOBILIZATION OSTEOPOROSIS

Trifonova E.B.¹, Osipenko A.V.², Gynazarova S.V.¹, Kuznezova O.A.¹, Zelsky I.A.¹

¹The Ural V.D. Chaklin Research Institute for Traumatology and Orthopaedics Health MINISTRY of the Russian Federation, Ekaterinburg, Russia (620014, Ekaterinburg, Banrowsky str., 7, e-mail: trifonlab@mail.ru

²The Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia (620028, Ekaterinburg, Repina str., 3), e-mail: osipenko@usma.ru

The use of Osteogenon and calcium with vitamin D₃ after surgery of transosseous osteosynthesis in patients with nonunion of bone and lowered mineral density of bone tissue in immobilization testified to positive influence of this therapy on a metabolism of bone tissue and its remodelling processes. It was clinically observed the reduction in terms of treatment, positive changes in bone mineral density due to optimization of bone remodelling. Osteogenon effect during immobilization osteoporosis is associated with activation of bone resorption and bone formation, with the prevalence of the last one, with the growth of potential of bio-energy reactions and the prevalence of local regulation of reparative osteogenesis owing to effect of RANKL. The effect of Calcium with vitamin D₃ during immobilization osteoporosis is the cause of activation of the immune system, the aerobic oxidation reactions and the significance of RANKL in the regulation of bone remodeling.

Keywords: bone remodelling, immobilization, osteogenon, calcium with vitamin D₃

Вопросы оптимальной фармакологической коррекции костного ремоделирования при сниженной минеральной плотности костной ткани (МПК) в условиях иммобилизации до сих пор не определены, в то время как для других видов остеопороза (сенильного, постменопаузального) они детально обсуждаются в литературе. При лечении переломов на фоне сниженной МПК показана эффективность миакальцика, остеогенона, кальция с витамином D₃ [1, 3, 6, 7]. При хирургической коррекции несращений костей на фоне низкой МПК применяют ксидифон, активные метаболиты витамина D₃ и препараты кальция, остеогенон [2, 4, 5, 9, 10]. Однако в клинических исследованиях не представлено

обоснование эффекта терапии, проводимой для коррекции сниженной МПК, в том числе при иммобилизационном остеопорозе (ИОП), что и явилось **целью** данного исследования.

Материалы и методы исследования

В открытое контролируемое исследование включены пациенты, получившие переломы в результате высокоэнергетической травмы и поступившие в клинику с диагнозом несращения костей конечностей на фоне сниженной МПК. Срок от момента травмы до поступления в клинику составлял от 4 месяцев до 7 лет.

Критерии включения в исследование – пациенты, не принимавшие медикаменты, влияющие на метаболизм костной ткани (глюкокортикоиды, антиконвульсанты, антикоагулянты и т.д.), а также не имеющие в анамнезе заболеваний, способствующих снижению МПК и развитию остеопороза. Критерии исключения – возраст до 18 лет и старше 55 лет; пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, эндокринной системы, онкологическими, ревматическими, с системной патологией соединительной ткани, а также с длительным приемом гормональных препаратов, антикоагулянтов.

МПК проксимальных отделов обеих бедер и поясничного отдела позвоночника исследовали методом DEXA (Lunar, USA). Снижение МПК до уровня остеопороза диагностировано у 61 пациента в возрасте 22–55 лет (из них 73,9% — мужчины, 26,1% — женщины) со значением Z-критерия от $-2,5$ SD до $-5,3$ SD.

Для оптимизации костного ремоделирования и остеогенеза применяли различную терапию после операции чрескостного остеосинтеза по Илизарову Г.А. До операции и в динамике в течение года после нее обследованы группы пациентов: I группа — 16 пациентов, получавших остеогенон (среди них 11 мужчин и 5 женщин, средний возраст $40,1 \pm 12,0$ лет), II группа — 15 пациентов, получавших кальций с витамином D₃ (кальций D₃ Никомед) (средний возраст $41,1 \pm 11,2$ лет, из них 4 женщины и 11 мужчин) и III группа сравнения – 34 пациента с аналогичным диагнозом и оперативным лечением без терапии (средний возраст $39,8 \pm 8,7$ лет, среди них 22 мужчины и 12 женщин). Рандомизация пациентов проводилась по патологии, Z-критерию, методу лечения, полу и возрасту. Остеогенон назначали с 21-го дня после операции в дозе 6 таблеток в сутки в течение первых 3 месяцев и по 3 таблетки в сутки в течение следующих 3 месяцев. Кальций с витамином D₃ также назначали с 21-го дня после операции: в первые 3 месяца суточная доза составляла 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D₃, а в последующие 3 месяца доза препарата была снижена в два раза и составляла соответственно 500 мг кальция и 200 МЕ витамина D₃. Данный режим приема обеспечивал пациентам обеих групп одинаковое количество ежедневного приема элементарного кальция.

В сыворотке крови и суточной моче изучали маркеры метаболизма костной ткани, биоэнергетики, системные и локальные регуляторы обмена костной ткани, иммунологические и гематологические параметры на анализаторах Specific basic, Microlyte 3+2, Stat Fax 2100, Cell Dyn 1300 унифицированными методами с использованием оригинальных тест-систем, калибраторов, контрольных материалов [8]. Оценку различий проводили дисперсионным параметрическим и непараметрическим анализами (Краскла—Уоллиса, Вальда—Вольфовица, Манна—Уитни, Ньюмена—Кейлса, Колмогорова—Смирнова)¹.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные лабораторные и клинические данные свидетельствовали о положительном влиянии остеотропной терапии на репаративный остеогенез после чрезкостного остеосинтеза у пациентов с несращениями костей конечностей и ИОП.

По данным денситометрии в группе сравнения МПК оперированной конечности через 6 месяцев после операции снижена, а при терапии остеогеноном, наоборот, выросла на 5,5% ($p \leq 0,05$) в проксимальном отделе бедра оперированной конечности, а через 1,5 года после сращения МПК превысила дооперационный уровень на 9,7% относительно исходных данных. Сроки консолидации ложных суставов бедра сократились на 2 месяца, голени – на 3 месяца ($p \leq 0,05$) [4]. При терапии кальцием с витамином D₃ сроки сращения костей бедра сокращены на 15 %, голени – на 30 %, уровень МПК в течение всего периода лечения не снижался и через 1,5 года после сращения увеличился на 1,8 % [4].

Клинические данные о положительном влиянии остеотропной терапии на костное ремоделирование подтверждены лабораторными исследованиями (табл. 1, 2).

Таблица 1

Динамика маркеров метаболизма костной ткани у пациентов с ИОП на фоне терапии остеогеноном после чрезкостного остеосинтеза, (M± m)

Срок/группа		Биохимические показатели			
		Паратгормон, пг/мл	RANKL, пмоль/л x 10 ³	ЛДГ/МДГ, ед.	CrossLaps, мкг/мл
Фон до операции		30±23	76±141	2,9±2,4	1,7±0,5
1–3 меся ца	группа сравнения	71±31	8±11	2,7±2,6	1,9±0,3
	остеогенон	18±8, $p \leq 0,01$	68±10, $p \leq 0,05$	4,7±3,5	1,7±0,4
5–7 меся цев	группа сравнения	51±27	54±1	5,5±5	0,7±0,08
	остеогенон	41±12, $p \leq 0,05$	24±32	1,5±0,7, $p \leq 0,05$	2,2±0,6, $p \leq 0,010$
9–12 меся	группа сравнения	52±20	39±24	1,9±0,9	1,8±0,7

¹ Статистическая обработка результатов проведена под руководством научного сотрудника Института математики и механики УрО РАН к.ф.-м. наук К. С. Кобылкина

цев	остеогенон	37±18	48±42, p ≤0,05	1,2±0,2, p≤0,05	2,2±1,4
-----	------------	-------	----------------	-----------------	---------

p – уровень значимости по отношению к группе сравнения

ЛДГ/МДГ – индекс активности лактат- и малатдегидрогеназы в крови

CrossLaps – концевые телопептиды коллагена I типа

RANKL – растворимый лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора транскрипции каппа β

В состав препарата остеогенон входит оссеин-гидроксиапатитный комплекс из ростовых факторов, остеокальцина, коллагена первого типа, кальция, фосфата, в связи с чем его эффект реализуется на минеральную и органическую компоненты костной ткани.

Динамика экскреции CrossLaps (маркера костной резорбции) отражала ускорение процессов костного ремоделирования: через полгода после операции этот показатель при терапии остеогеноном в 3,1 раза значимо выше, чем у пациентов группы сравнения. Динамика экскреции CrossLaps разнонаправлена: в группе сравнения – снижение через полгода после операции в 2,4 раза ($p \leq 0,05$), а при терапии остеогеноном – тенденция роста. Отмечена корреляция CrossLaps с МПК травмированной конечности ($K_{\text{Спирмена}} = 0,72$ до $-0,87$, $p \leq 0,05$).

В первые три месяца после операции на фоне приема остеогенона снижен уровень паратгормона в крови в 3,9 раза ($p \leq 0,05$), чем в группе сравнения. Рост концентрации паратгормона у всех пациентов, отмеченный через полгода после операции, связан с активацией остеокластов, ростовых факторов, стимулирующих костное ремоделирование. В группе сравнения обнаружена корреляция уровня МПК и паратгормона ($K_{\text{Спирмена}} = 0,700$, $p \leq 0,05$). Динамика RANKL отражала скорость процессов ремоделирования костной ткани.

У пациентов, принимавших кальций с витамином D₃, в 1–3-й месяцы после операции уровень RANKL в крови увеличен в 1,9 раза, в то время как уровень паратгормона снижен в 1,4 раза ($p \leq 0,05$; табл. 2). Через год после операции уровень RANKL был ниже в 11 раз, чем до операции, и в 7,4 раза меньше, чем у пациентов группы сравнения ($p \leq 0,05$). Разнонаправленную динамику паратгормона и RANKL связываем с превалированием локальной регуляции костного ремоделирования. Нами отмечена корреляция костных маркеров с RANKL (модуль $K_{\text{Спирмена}} = 1$, $p \leq 0,05$), а в группе сравнения выше корреляция с паратгормоном. Через полгода терапии кальцием с витамином D₃ экскреция CrossLaps увеличена в 2,8 раза ($p \leq 0,05$), чем в группе сравнения, что отражало рост скорости и/или объема костного ремоделирования. Костное ремоделирование в норме обеспечивается макроэргами в основном за счет анаэробного гликолиза. При терапии остеогеноном возросла активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в 1–3-й месяцы после операции, затем – малатдегидрогеназы (МДГ), что способствовало оптимизации анаболических реакций.

Таблица 2

Динамика маркеров метаболизма костной ткани у пациентов с ИОП на фоне терапии кальцием с витамином D₃ после чрескостного остеосинтеза (M± m)

Срок/группа		Биохимические показатели			
		Паратгормон пг/мл	RANKL, пмоль/л x 10 ³	ЛДГ/МДГ	CrossLaps, мкг/мл
Фон до операции		30±23	76±141	2,9±2,4	1,7±0,5
1-3 мес.	группа сравнения	65±40	32±33	2,2±2,1	2,1±0,3
	кальций с витам. D ₃	48±31, p≤0,05	63±48, p≤0,05	1,3±0,5, p≤0,05	4,4±1,6
5-7 мес.	группа сравнения	419±28	50±46	1,3±0,5	0,7±0,1
	кальций с витам. D ₃	53±37	15±11	1,6±0,6	1,9±0,2 ≤0,05
9- 12 мес.	группа сравнения	50±22	51±31	1,9±0,9	2,0±0,6
	кальций с витам. D ₃	24±16	7±4, p ≤0,05	1,2±0,4, ≤0,05	0,7±0,2

p – уровень значимости по отношению к группе сравнения

ЛДГ/МДГ – индекс активности лактат- и малатдегидрогеназы в крови

CrossLaps – концевые телопептиды коллагена I типа

RANKL – растворимый лиганд рецептора активатора нуклеарного фактора транскрипции каппа β

Нами отмечена активация энергетического обмена (аэробного и анаэробного) при терапии кальций с витамином D₃ (табл. 2). Динамика индекса ЛДГ/МДГ отражала превалирование аэробного окисления, поскольку в 1–3-й и 9–12-й месяцы после чрескостного остеосинтеза ЛДГ/МДГ значимо больше, чем в группе сравнения (в 1,7 раза и в 1,6 раза соответственно, p≤0,05), что, безусловно, оказывало положительное влияние на анаболические процессы в костной ткани и на регресс остеопоротических изменений.

Представляет интерес динамика состава периферической крови: выявлены значимые различия некоторых гематологических показателей между группами (табл. 3, 4). На фоне терапии остеогеноном выше значения МСНС (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), снижен ядерный индекс (ЯИН-палочкоядерные нейтрофилы/сегментоядерные нейтрофилы), RDW (показатель анизоцитоза) через полгода после чрескостного остеосинтеза, чем в группе сравнения. Данная динамика обусловлена влиянием факторов роста, входящих в состав остеогенона.

Таблица 3

Динамика гематологических показателей у пациентов с ИОП на фоне терапии остеогеноном после чрескостного остеосинтеза, (M± m)

Срок/группа		Гематологические показатели		
		RDW, %	МСНС, г/дл	ЯИН x 10 ³ , ед.
Фон до операции		14,3±0,80	35,6±2,9	27±12
1–3 меся ца	группа сравнения	13,0±2,8	34,7±2,1	33±13
	остеогенон	14,0±1,2, p≤0,05	32,7±1,3	29±13
5–7 меся цев	группа сравнения	16,1±0,1	32,5±1,2	25±14
	остеогенон	14,0±0,3, p≤0,05	33,1±1,5, p≤0,05	23±7
9–12	группа сравнения	16,9±2,8	33,7±2,3	39±21

месяцев	остеогенон	14,8±0,9	34,4±1,5	32±17
---------	------------	----------	----------	-------

p – уровень значимости по отношению к группе сравнения
 ЯИН – ядерный индекс интоксикации; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW — диапазон анизоцитоза эритроцитов

Через полгода после операции при сниженной МПК у пациентов происходит перестройка костной ткани с формированием костномозгового канала. При терапии кальцием с витамином D₃ отметили более высокие значения МСНС, ЯИН и количества палочкоядерных нейтрофилов (табл. 4).

Таблица 4

Динамика гематологических показателей у пациентов с ИОП на фоне терапии кальцием с витамином D₃ после чрескостного остеосинтеза, (M± m)

Срок/группа		Гематологические показатели		
		ЯИН x 10 ³ , ед.	МСНС, г/дл	палочкоядерные нейтрофилы, %
Фон до операции		27±12	35,6±2,9	1,7±0,9
1–3 месяца	группа сравнения	31±1,3	34,7±2,1	1,7±0,8
	кальций с витам. D ₃	24±1,2	34,3±0,8	1,5±0,8
5–7 месяцев	группа сравнения	21±8,1	32,5±1,2	1,2±0,4
	кальций с витам. D ₃	61±3,4, p≤0,01	33,5±0,5, p≤0,01	3,3±1,9, p≤0,05
9–12 месяцев	группа сравнения	35±1,9	33,7±2,3	2,2±1,2
	кальций с витам. D ₃	28±1,3	34±1,8	1,7±0,8

p – уровень значимости по отношению к группе сравнения
 ЯИН – ядерный индекс интоксикации; МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроците

Эффект витамина D₃ на костное ремоделирование связан с активацией Т- и В-лимфоцитов, имеющих к нему рецепторы. Об активации иммунной системы свидетельствовало также значимое увеличение в 1,8 раза фагоцитарного стимулированного числа (ФЧст) через полгода после операции, а в первые три месяца – более высокий индекс нитросиний-тетразолиевого теста (НСТспонтанный/НСТстимулированный) (табл. 5). В то же время рост этих показателей связан и с активацией костного ремоделирования. Нами выявлена значимая корреляция НСТсп/НСТст, ФЧст с динамикой паратгормона, CrossLaps, гранулоцитозом (значения модулей K_{спирмена} = от 0,48 до 0,98, p ≤ 0,05).

Таблица 5

Динамика иммунологических показателей у пациентов с ИОП на фоне терапии кальцием с витамином D₃ после чрескостного остеосинтеза, (M± m)

Срок/группа	Иммунологические показатели			
	ФЧсп, ед.	ФЧст, ед.	ФАНсп, ед.	НСТсп/НСТст, ед.

Фон до операции, n=61		3,3±1,2	3,0±1,1	69,±16,8	0,61±0,22
1–3 месяц а	группа сравнения	3,1±1,5	2,8±1,2	60,4±18,7	0,59±0,21
	кальций с витам. D ₃	3,5±0,9	3,2±0,4	76,2±12,0	0,73±0,17 p≤0,05
5–7 месяц ев	группа сравнения	3,1±1,2	2,4±0,5	80,5±11,0	0,57±0,27
	кальций с витам. D ₃	3,5±0,7	4,5±0,5, p≤0,05	76,2±6,2	0,63±0,14
9–12 месяц ев	группа сравнения	4,0 ±1,1	3,7±1,0	80,1±11,3	0,66±0,20
	кальций с витам. D ₃	2,4±1,0 p≤0,01	1,7±0,3 p≤0,01	58,1±21,0 p≤0,05	0,74±0,10

P – уровень значимости по отношению к группе сравнения

ФЧсп – фагоцитарное число спонтанное; ФЧст – фагоцитарное число при стимуляции фагоцитов; ФАНсп – спонтанный фагоцитоз; НСТсп/НСТст – соотношении НСТ спонтанного и стимулированного

В целом сокращение сроков лечения пациентов при терапии кальцием с витамином D₃ обусловлено оптимизацией костного ремоделирования, в регуляции которого участвует и активный метаболит витамина D₃.

Заключение

Таким образом, использование остеотропной терапии (кальций с витамином D₃, остеогенон) у пациентов, оперированных по поводу несращений костей голени и бедра, способствовало нормализации метаболизма костной ткани. Эффект остеогенона обусловлен ускорением костного ремоделирования за счет активации и костной резорбции и костеобразования с выраженным превалированием последнего; ростом потенциала биоэнергетических реакций, превалированием локальной регуляции. Применение кальция с витамином D₃ активировало иммунную систему и локальные регуляторы остеогенеза. В целом, данная остеотропная терапия в комплексе с хирургическим лечением пациентов с несращениями костей и иммобилизационным остеопорозом существенно сокращает сроки лечения. Нами выявлена положительная динамика уровня минеральной плотности костной ткани, обусловленная адаптацией метаболических систем гомеостаза.

Список литературы

1. Гюльназарова С.В. Иммобилизационный остеопороз: патогенез и принципы лечения несращений костей на этом фоне. Обзор литературы и собственные данные // Вестник травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина. – 2010. – № 2. – С. 5–12.
2. Гюльназарова С.В. Использование препаратов кальция и витамина D₃ в комплексе с адекватным остеосинтезом при псевдоартрозах костей голени / С.В. Гюльназарова, С.С. Родионова, О.А. Кузнецова и др. //Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 3. – С. 25–27.

3. Климовицкий В.Г., Черныш В.Ю. Частота замедленной консолидации переломов у пострадавших разных возрастных групп и влияние на нее остеотропной терапии //Травма. – 3 (12). – 2011 www.mif-ua.com/archive/issue-23240/
4. Кузнецова О.А. Лечение ложных суставов длинных костей нижних конечностей на фоне регионарного остеопороза: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 24 с.
5. Кораблева Н.Н. Тактика ведения больных с несросшимися переломами длинных костей конечностей на фоне остеопороза // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: IV конференция с международным участием, Москва, 11–12 февраля 2009 г. – М., 2009. – С. 83–85.
6. Родионова С.С., Кривова А.В. Остеогенон при комбинированном лечении переломов // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5. № 15–16. – С. 3–6.
7. Солод Э.И., Лазарев А.Ф. Возможности оперативного лечения переломов проксимального отдела бедренной и плечевой костей при остеопорозе // Тезисы IV конференции с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии», 11–12 февраля 2009 г. – М., 2009. – С. 98–99.
8. Клиническое руководство по лабораторным тестам / под ред. Н.У. Тица – М.: Юнимед-пресс, 2003. – 942 с.
9. Einborn T. Local therapie for the enhancement of fracture healing // Calcif.Tissu Int. – 2006. – Vol.78. – Suppl.1. – P. 520.
10. Little D.C. Therapeutic manipulation of the anabolic and catabolic responses in fracture repair // Calcif.Tiss.Int. – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 137–142.

Рецензенты:

Ларионов Л.П., д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Екатеринбург;

Данилова И.Г., д.б.н., профессор, заведующая лабораторией биохимии и морфологии института Иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург.