

Значение корреляционных связей фосфатазного индекса крови и показателей минерального обмена у пациентов с несращениями костей

Е.Б. Трифонова, А.С. Попова, С.В. Гюльназарова, В.И. Мамаев

The value of correlations between the blood phosphatase index and mineral metabolism indicators in patients with bone non-unions

E.B. Trifonova, A.S. Popova, S.V. Giul'nazarova, V.I. Mamaev

ФГБУ Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина Минздрава России, г. Екатеринбург (директор – д. м. н. И.Л. Шлыков)

Введение. Поиск информативных критериев мониторинга лечения пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани актуален. **Цель.** Выявить и обосновать корреляцию фосфатазного индекса крови с показателями минерального обмена. **Материалы и методы.** Обследовано в динамике 49 пациентов с несращениями костей. В сыворотке крови и суточной моче определяли активность костных изоферментов фосфомоноэстераз с расчетом фосфатазного индекса, концентрацию общего и ионизированного кальция, магния, неорганического фосфата, паратгормона, кальцитонина; в суточной моче – экскрецию кальция, фосфата в расчете на креатинин. **Результаты.** Выявлены значимые корреляции фосфатазного индекса крови с маркерами минерального обмена, детерминированные объемом травмы, её давностью, уровнем минеральной плотности костной ткани. **Заключение.** Мониторинг данных лабораторных показателей эффективен при диагностике и лечении пациентов в условиях иммобилизации. **Ключевые слова:** метаболизм костной ткани, минеральный обмен, минеральная плотность костной ткани.

Introduction. The search of informative criteria for monitoring the treatment of patients with low bone mineral density is relevant. **Purpose.** To reveal and substantiate the correlation of the blood phosphatase index with mineral metabolism indicators. **Materials and Methods.** 49 patients with bone non-unions examined dynamically. The activity of phosphoric monoesterase bone isoenzymes with phosphatase index calculation was determined in blood serum and daily urine, as well as the concentration of total and ionized calcium, magnesium, inorganic phosphate, parathyroid hormone, calcitonin; the excretion of calcium, phosphate was determined in daily urine based on creatinine. **Results.** The significant correlations of the blood phosphatase index with mineral metabolism indicators revealed which determined by the volume of injury, its duration, the level of bone tissue mineral density. **Conclusion.** The monitoring of these laboratory values is efficient for diagnostics and treatment of patients under immobilization conditions. **Keywords:** bone tissue metabolism, mineral metabolism, bone mineral density

Актуальность изучения маркеров остеогенных клеток в комплексе с показателями минерального обмена обусловлена полифункциональностью костной ткани, являющейся одним из звеньев системы поддержания минерального гомеостаза [7]. Известна взаимосвязь нарушений минерального обмена с активацией щелочной фосфатазы

при рахите, костно-деструктивных заболеваниях у детей, репаративном остеогенезе при оксигенобаротерапии [1, 4, 6]. Рост числа заболеваний, связанных с нарушениями минерального обмена, отмечают во всем мире [5, 7]. Цель – выявить и обосновать корреляцию фосфатазного индекса крови с показателями минерального обмена.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано в динамике 49 пациентов с несращениями костей конечностей (табл. 1).

Критерии включения в исследование – пациенты, не принимавшие медикаменты, негативно влияющие на обмен костной ткани, и не имеющие в анамнезе заболеваний, снижающих уровень минеральной плотности костной ткани (МПК), исключение – 3 группа. Исследование одобрено комитетом по биоэтике при ФГБУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» Минздрава России. Все обследованные пациенты подписали информированное согласие на участие в данном исследовании.

В сыворотке крови и суточной моче определяли активность костных изоферментов фосфомоноэстераз (ЩФтерм,

КФтарг) с расчетом фосфатазного индекса (ЩФтерм/КФтарг) [2], концентрацию общего и ионизированного кальция, магния, неорганического фосфата, паратгормона (ПГ), кальцитонина (КТ); в суточной моче – экскрецию кальция (Ca/Cr), фосфата (Pn/Cr) в расчете на креатинин. Исследования выполнены унифицированными методами на анализаторах Specific basic, Microlyte 3+2, Stat Fax 3200 с использованием фирменных наборов реагентов, калибраторов и контрольных материалов. Данные обработаны непараметрическим анализом по методике Манна-Уитни и корреляционным анализом по Спирмену. Уровень значимости – $p \leq 0,05$, данные представлены в виде $M \pm m$ (M – среднеарифметическое, m – стандартное отклонение).

Таблица 1

Дизайн исследования

Группы	Давность травмы	Диагноз	Гендерный состав	Возраст, лет
1 группа (n=14)	более 6 месяцев	несращения костей, низкая МПК, Т-критерий – $3,33 \pm 0,51$ SD	10 мужчин 4 женщины	$40,43 \pm 8,83$
2 группа (n=16)	менее 4 месяцев	несращения костей, нормальная МПК, Т-критерий – $0,24 \pm 0,61$ SD	9 мужчин 7 женщин	$41,9 \pm 10,2$
3 группа (n=19)	более 6 месяцев	несращения костей на фоне заболеваний ЖКТ	14 мужчин 5 женщин	$35,9 \pm 8,5$

Примечания: МПК – минеральная плотность костной ткани, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Активность ЩФтерм до операции у всех пациентов соответствовала референсным интервалам (менее 129 Ед./л) (табл. 2).

В разных группах её динамика отличалась: во 2 и 3 группах – тенденция роста, что отражало активацию остеобластов; в 1 группе – снижение (до операции выше в 1,4 раза, чем после неё, $p \leq 0,05$). Известно, что гипокинезия негативно влияет на остеобласты: их популяция более однообразна по структуре и функции с ростом числа «неактивных» клеток [9, 10]. Наибольшие значения КФтарт до операции выявлены при низкой МПК. Через месяц после операции активность КФтарт у всех пациентов имела тенденцию роста (табл. 2); то есть, независимо от давности травмы и уровня МПК метаболическая активность остеокластов возрастала. Динамика фосфатазного индекса (ФИ), который считают информативным маркером остеогенеза [2, 3], обусловлена динамикой ЩФтерм, кроме пациентов 2 группы (табл. 2).

При низкой МПК фоновая кальциемия значимо выше, чем при нормальной МПК, динамика уровня Ca^{2+} и Са аналогична (табл. 3). Динамика магнемии

между группами различна: во 2 группе после операции уровень Mg ниже в 1,8 раза ($p \leq 0,01$), чем в 1 группе, что связываем с его утилизацией в кости, это важно в связи с его участием в структуре гидроксиапатита и сопряжении костной резорбции и костеобразования. Уровень Mg в 3 группе ниже в 1,2 раза, чем 1 группе ($p \leq 0,01$), что обусловлено дефектом всасывания. Через месяц после операции уровень Pn в крови ниже в 1,2 раза в 3 группе ($p \leq 0,01$): до операции он в 1,1 раза выше ($p \leq 0,01$), чем во 2 группе. Динамика экскреции Са и Pn различна. В 1 группе экскреция Са возросла через месяц после операции, а экскреция Pn – снижена. Во 2 группе – тенденция роста экскреции Са и Pn. В 3 группе экскреция Са через месяц после операции снижена, а Pn возросла, что коррелировало с ростом уровня ПГ, тенденция роста которого отмечена при низкой МПК, снижение – при нормальной МПК. В 3 группе уровень ПГ до операции в 7,5 раза ниже, чем в 2 группе ($p \leq 0,05$). Уровень КТ у всех пациентов находился в референсных пределах.

Корреляционный анализ выявил значимые связи ФИ с показателями минерального обмена (табл. 4).

Таблица 2

Динамика активности фосфомоноэстераз и фосфатазного индекса в сыворотке крови

Группы	Показатели					
	ЩФ терм, Ед./л		КФ тарт, Ед./л		Фосфатазный индекс, ед.	
	до опер.	через 30 суток после опер.	до опер.	через 30 суток после опер.	до опер.	через 30 суток после опер.
1 группа (n=14)	41±20,8	30,13±21,97■	3,34±1,12	3,5±0,92	15,09±13,14	8,73±5,71x
2 группа (n=16)	51,7±30,5	69,5±57,7	3,04±1,65	3,64±0,75	20,74±18,59	19,22±16,31
3 группа (n=19)	37,87±13,76	49,57±21,39	3,37±0,96	3,6±0,93	12,04±5,55	17,42±7,71

Примечания: □ – $p \leq 0,01$ по сравнению с фоном; ■ – $p \leq 0,05$ по сравнению с фоном; x – $p \leq 0,01$ по сравнению с третьей группой; ЩФтерм – термолabileльная щелочная фосфатаза; КФтарт – тартратрезистентная кислая фосфатаза.

Таблица 3

Динамика показателей минерального обмена

Показатели	1 группа (n=14)		2 группа (n=16)		3 группа (n=19)	
	до опер.	через месяц после опер.	до опер.	через месяц после опер.	до опер.	через месяц после опер.
Са крови, ммоль/л	2,21±0,16	2,07±0,18	2,07±0,24*	2,13±0,2	2,29±0,13	
Ca^{2+} крови, ммоль/л	1,26±0,06	1,21±0,08■	1,2±0,09*	1,16±0,11	1,21±0,07*	1,21±0,04
Mg крови, ммоль/л	0,8±0,05	0,82±0,08	0,89±0,44*	0,44±0,18*	0,86±0,29	0,71±0,13*°
Pn, ммоль/л	1,06±0,26	1,03±0,33	1,03±0,22	1,02±0,18	1,1±0,26°	0,9±0,1*□
Са/Сг мочи	157,5±76,8	174,78±138,3	136,7±68,17	142,89±77,9	254,03±263,5	193,22±127,68
Pn/Сг мочи	689,7±460,9	544,03±336,7	462,43±241,82	621,3±265,65	189,16±111,63*°	193,61±173,3*°

Примечания: □ – $p \leq 0,01$ по сравнению с фоном; ■ – $p \leq 0,05$ по сравнению с фоном; * – $p \leq 0,01$ по сравнению с первой группой; ° – $p \leq 0,05$ по сравнению с первой группой; ° – $p \leq 0,01$ по сравнению со второй группой; * – $p \leq 0,05$ по сравнению со второй группой; Ca^{2+} – ионизированный кальций, Са – общий кальций; Mg – магний; Pn – неорганический фосфат; Сг – креатинин.

Таблица 4

Корреляции фосфатазного индекса и показателей минерального обмена ($p \leq 0,01$)

Показатель	1 группа		2 группа		3 группа	
	до опер.	после опер.	до опер.	после опер.	до опер.	после опер.
ФИ/ Ca^{2+}					0,30	-0,29
ФИ/Са	-0,34					
ФИ/Mg		0,46	-1,00			-0,51
ФИ/Pn			0,64	0,56		
ФИ/ Са/Pn		-0,52	-0,66	-0,60		
ФИ/ Са/Mg	-0,28	-1,00		-0,76		
ФИ/ Са/Сг				0,60		
ФИ/ Pn/Сг		-0,73	0,34			
ФИ/ КТ	-0,27		-0,89			-0,44
ФИ/ ПГ	-0,30	0,49	-0,45	-0,43	0,78	0,69

Примечания: ФИ – фосфатазный индекс, КТ – кальцитонин, ПГ – паратгормон, Ca^{2+} – ионизированный кальций, Са – общий кальций; Mg – магний; Pn – неорганический фосфат; Сг – креатинин.

В 1 группе обнаружена обратная корреляция ФИ с Са и ПГ до операции, после неё с Са/Pn и Са/Mg, экскрецией фосфатов; прямая корреляция – с Mg, ПГ после операции. При патологии ЖКТ выявили прямую корреляцию ФИ с ПГ, Са²⁺ до операции; после операции – обратную корреляцию с Mg, КТ, прямую – с ПГ. Высоких значимых корреляционных связей ФИ с Mg, Pn не выявлено. Пациенты с низкой МПК при патологии ЖКТ и без неё показали разные корреляционные связи ФИ.

У пациентов с нормальной МПК до операции отметили прямую корреляцию ФИ с уровнем Pn в крови и в моче, ПГ, КТ, обратную высокую корреляцию с Mg, которая отсутствует при низкой МПК; после операции – прямую корреляцию ФИ с Pn крови, экскрецией Са, обратную корреляцию с ПГ, Са/Pn, Са/Mg, отсутствует корреляция кальциемии с ФИ, что детерминировано особенностями минерального гомеостаза и регуляцией костного ремоделирования при нормальной и низкой МПК [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значимые корреляционные связи ФИ крови и показателей минерального гомеостаза детерминированы давностью травмы, уровнем МПК, состоянием ЖКТ. В отношении гомеостаза фосфатов в разных группах отмечены связи разной направленности; в отношении магниемии, значимая корреляция выявлена при нормальной МПК, в период репаративного остеогенеза – при низкой МПК. Выявлены связи различной направленности для системных регулято-

ров кальций-фосфатного обмена, высокая связь с КТ – при нормальной МПК, значимая максимальная связь с ПГ – при патологии ЖКТ. Значимые корреляции обусловлены особенностями метаболизма костной ткани, детерминированными уровнем МПК, влияющими на сопряжение процессов костного ремоделирования. Мониторинг данных лабораторных показателей эффективен при диагностике и лечении пациентов в условиях иммобилизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Захарова И.Н., Коровина Н.А., Дмитриева Ю.А. Современный взгляд на патогенез и профилактику рахита у детей // Практика педиатра. 2012. № 2. С. 34-40.
Zakharova I.N., Korovina N.A., Dmitrieva Yu.A. Sovremennyy vzgliad na patogenez i profilaktiku rakhita u detei [Modern view of rickets pathogenesis and prevention in children] // Praktika Peditra. 2012. N 2. S. 34-40.
2. Использование интегральных показателей в травматологии и ортопедии : материалы научно-практического симпозиума "Рациональное применение лабораторных тестов в диагностике и мониторинге наиболее распространенных форм патологии / Л.С. Кузнецова С.Н. Лунева, М.А. Ковинька, М.В. Стогов // Клини. лаб. диагностика. 2002. № 10. С. 18.
Ispol'zovanie integral'nykh pokazatelei v travmatologii i ortopedii : materialy nauchno-prakticheskogo simpoziuma "Ratsional'noe primeneniye laboratornykh testov v diagnostike i monitoringe naibolee rasprostranennykh form patologii / L.S. Kuznetsova S.N. Luneva, M.A. Kovin'ka, M.V. Stogov // Klin. Lab.Diagnostika. 2002. N 10. S. 18.
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.
Luneva S.N., Stogov M.V., Stolbikov S.A. Izmeneniia biokhimeskikh pokazatelei syvorotki krvi u patsientov s zakrytymi perelomami kostei goleni v nizhnei treti pri lechenii po metodu Ilizarova [Changes in blood serum biochemical parameters in patients with closed leg bone fractures in the lower third during treatment by the Ilizarov method] // Travmatologiya i Ortopediya Rossii. 2007. N 3(45). S. 63-67.
4. Любченко А.В. Биохимические показатели крови и оценка состояния метаболизма соединительнотканых структур у детей с костно-деструктивными заболеваниями височно-нижнечелюстного сустава в планировании реконструктивных операций // Междунар. мед. журн. 2013. Т. 19, №1. С. 105-109.
Liubchenko A.V. Biokhimeskie pokazateli krvi i otsenka sostoiianiia metabolizma soedinitel'notkannykh struktur u detei s kostno-destruktivnymi zabolevaniiami visochno-nizhnecheliustnogo sustava v planirovanii rekonstruktivnykh operatsii [Biochemical blood values and the assessment of the state of connective tissue structure metabolism in children with bone destructive diseases of the temporomandibular articulation in reconstructive surgery planning] // Mezhdunar. Med.Zhurn. 2013. T. 19, N 1. S. 105-109.
5. Нестеров О.А. Боль в спине // Consilium Provisorum. 2004. Т. 3, № 4. С. 29-30.
Nesterov O.A. Bol' v spine [Back pain] // Consilium Provisorum. 2004. T. 3, N 4. S. 29-30
6. Попков А.В., Сазонова Н.В., Кузнецова Л.С., Попков Д.А. Состояние минерального обмена и костной регенерации в условиях гипербарической оксигенации при удлинении конечностей // Гений ортопедии. 2001. № 4. С. 53-55.
Popkov A.V., Sazonova N.V., Kuznetsova L.S., Popkov D.A. Sostoianie mineral'nogo obmena i kostnoi regeneratsii v usloviiax giperbaricheskoi oksigenatsii pri udlinenii konechnostei [The state of mineral metabolism and bone regeneration in the conditions of hyperbaric oxygenation use during limb lengthening] // Genij Ortop. 2001. N 4. S. 53-55.
7. Травматология : нац. руководство / под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 808 с.
Travmatologiya : nats. rukovodstvo / pod red. G.P. Kotel'nikova, S.P. Mironova [Traumatology: a national manual / Eds. G.P. Kotel'nikov, S.P. Mironov]. M.: GEOTAR-Media, 2008. 808 s.
8. Трифонова Е.Б. Закономерности костного ремоделирования после чрескостного остеосинтеза при сниженной минеральной плотности костной ткани // Гений ортопедии. 2011. № 4. С. 117-121.
Trifonova E.B. Zakonomernosti kostnogo remodelirovaniia posle chreskostnogo osteosinteza pri snizhennoi mineral'noi plotnosti kostnoi tkani [Mechanism of bone remodeling after transosseous osteosynthesis in case of reduced bone tissue mineral density] // Genij Ortop. 2011. N 4. S. 117-121.
9. Bone ultrastructural changes in Bion 11 rhesus monkeys / N.V. Rodionova, I.M. Shevel, V.S. Oganov, V.E. Novikov, O.E. Kabitskaya // J. Gravit. Physiol. 2000. Vol. 7, No 1. P. S157-161.
10. The effect of fluid shear stress on the proliferation of rat primary osteoblast-like cells in vitro / W. Chen, J. Qiao, S. Luo, S. Li, W. Tian, P. Li // Huaxi Yike Daxue Xuebao (Journal of West China University of Medical Sciences). 2001. Vol. 32, No 2. P. 232-234, 239.

Рукопись поступила 05.08.2013.

Сведения об авторах:

1. Трифонова Елена Борисовна – ФГБУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздрава России, г. Екатеринбург; заведующая клинико-биохимической лабораторией, д. б. н.; e-mail; trifonlab@mail.ru.
2. Попова Анастасия Сергеевна – ФГБОУ ВПО УГМА, врач-интерн.
3. Гольназарова Стелла Вагериосовна – ФГБУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздрава России, г. Екатеринбург, начальник травматолого-ортопедического отдела № 2, д. м. н., профессор.
4. Мамаев Виктор Иванович – ФГБУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им. В.Д. Чаклина» Минздрава России, г. Екатеринбург; ведущий научный сотрудник травматолого-ортопедического отдела № 2, д. м. н.