

Биохимическая оценка состояния пациентов с ахондроплазией при удлинении конечностей

М.А. Ковинька, А.М. Аранович, М.В. Стогов, А.А. Щукин

Biochemical assessment of the condition of patients with achondroplasia for limb lengthening

M.A. Kovinka, A.M. Aranovich, M.V. Stogov, A.A. Shchukin

Федеральное государственное учреждение

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росмедтехнологий», г. Курган
(и.о. генерального директора — профессор А.Т. Худяев)

В рамках клинических исследований были проведены биохимические исследования состояния детей с ахондроплазией до лечения и в процессе бифокального перекрестного удлинения бедра и голени. Выявлено, что активность фосфомоноэстераз в сыворотке крови больных ахондроплазией достоверно выше аналогичных показателей здоровых детей того же возраста. Уровень электролитов у больных детей, несмотря на нарушения костного обмена, не выходит за пределы физиологической нормы.

Ключевые слова: ахондроплазия, удлинение конечностей, биохимические показатели сыворотки крови.

Within the framework of clinical studies the condition of children with achondroplasia has been analyzed biochemically before treatment and during bifocal cross lengthening of femur and leg. Serum phosphomonoesterases activity in patients with achondroplasia has been revealed to be reliably higher in comparison with the analogous values in normal children of the same age. The level of electrolytes in children with achondroplasia does not exceed the bounds of physiological norm in spite of bone metabolism disorders.

Keywords: achondroplasia, limb lengthening, biochemical measurements of blood serum.

ВВЕДЕНИЕ

Ахондроплазия – системное поражение скелета, в основе которого лежат генетические изменения, приводящие к нарушениям энхондрального роста длинных и коротких трубчатых костей. Заболевание относится к группе физарных дисплазий [3].

Сопутствующие многокомпонентные деформации конечностей, сопровождающиеся слабостью связочного аппарата, нестабильностью суставов, контрактурами тазобедренных и локтевых суставов, усугубляют характерный косметический недостаток.

Разработанный Г.А. Илизаровым метод чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза впервые в истории ортопедии позволил комплексно решать проблему удлинения конечностей при данной патологии, создавая оптимальные условия для регенерации не только костной, но и всех тканей удлиняемой конечности [1].

В настоящее время возникла необходимость в выявлении факторов, лимитирующих интенсивность и продолжительность хирургической коррекции с помощью лабораторного мониторинга течения адаптационных процессов, протекающих в организме во время хирургического вмешательства на скелете [6]. Мы полагаем, что для оценки активности костной регенерации, процессов адаптации и дезадаптации при удлинении сегментов у пациентов с ахондроплазией наиболее целесообразно применять сертифицированные унифицированные биохимические методы оценки состояния соединительной ткани.

Цель работы – охарактеризовать особенности изменений метаболического статуса больных ахондроплазией в процессе удлинения конечностей методом чрескостного дистракционного остеосинтеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Биохимические исследования сыворотки крови в динамике лечения проводились у 26 больных детского возраста с ахондроплазией, которым осуществляли бифокальное перекрестное удлинение бедра и голени. Возраст больных составил 10-12 лет. Удлиняли бедро на 9-10 см, голень на 10-11 см. Забор крови для дополнительных биохимических исследований производили одномоментно со стандартными лабораторными исследованиями в сроки, определяемые лечащим врачом.

Для оценки состояния минерального обмена в сыворотке крови определяли концентрацию электролитов: общего кальция, неорганического фосфата, магния, хлорид ионов. О функциональной активности остеобластов судили по уровню щелочной фосфатазы (ЩФ); остеокластическую ак-

тивность оценивали по тартратрезистентному изоферменту кислой фосфатазы (ТрКФ). Оценку степени повреждения скелетных мышц осуществляли по активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и креатинкиназы (КК). Изучение концентрации молочной и пировиноградной кислот в сыворотке крови в ходе лечения позволяло оценивать состояние энергетического обмена.

Активность ферментов, концентрацию электролитов и молочной кислоты определяли на анализаторе «Stat Fax®» 1904 Plus (США), используя наборы реактивов «Vital Diagnostic» (Россия). Концентрацию ПВК находили по модифицированному методу Umbright [2].

Изучаемые в динамике лечения показатели сравнивали с дооперационными значениями и показателями 22 здоровых детей аналогичной возрастной группы (обследованных на наличие ортопедических заболеваний с отклоненным в последующем диагнозом), проходящими плановый медицинский осмотр ($13,2 \pm 2,2$ года). Для выявления значимости различий использовали непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Результаты описывали и представляли в виде минимального максимального значения. Математическая обработка также включала в себя вычисление средней, ошибки средней.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Значение биохимических показателей периферической крови у детей с ахондроплазией

Наиболее значимые различия сывороточных показателей отмечались для активности фосфатаз. Активность ТрКФ и ЩФ у детей 10-12 лет с ахондроплазией была достоверно выше значений здоровых детей аналогичного возраста. Интересен также тот факт, что у пациентов с ахондроплазией в сыворотке крови отмечалась высокая концентрация продуктов гликолиза (ПВК). Из других показателей обращает на себя внимание повышенная концентрация фосфора и высокая активность КК. Необходимо отметить, что уровни электролитов у больных детей, несмотря на нарушения костного обмена, слабо отличаются от аналогичных показателей здоровых детей.

Результаты исследования сыворотки крови детей с ахондроплазией представлены в таблице 1.

Таблица 1
Дооперационные показатели сыворотки крови здоровых детей и детей с ахондроплазией

	Здоровые дети	Ахондроплазия
Кальций, ммоль/л	$2,18 \pm 2,73$ (n=21)	$2,16 \pm 2,78$ (n=12)
Фосфор, ммоль/л	$0,42 \pm 2,07$ (n=20)	$1,19 \pm 2,57^*$ (p=0,02; n=12)
Магний, ммоль/л	$0,60 \pm 1,20$ (n=19)	$0,67 \pm 1,10$ (n=10)
Хлориды, ммоль/л	87 ± 118 (n=20)	104 ± 117 (n=12)
ЩФ, мккат/л	$1,12 \pm 3,20$ (n=22)	$1,56 \pm 5,07^*$ (p=0,03; n=15)
ТрКФ, мккат/л	$0,04 \pm 0,13$ (n=21)	$0,11 \pm 0,49^*$ p<0,001 (n=14)
ЛДГ, мккат/л	$3,80 \pm 8,20$ (n=21)	$0,90 \pm 6,04$ (n=9)
КК, Е/л	$51,0 \pm 160,0$ (n=11)	$86,3 \pm 354,3^*$ (p=0,03; n=6)
МК, ммоль/л	$0,87 \pm 2,45$ (n=17)	$0,27 \pm 4,40$ (n=10)
ПВК, ммоль/л	$0,10 \pm 0,18$ (n=19)	$0,12 \pm 0,68^*$ (p<0,001; n=10)

Примечание. В таблице приведены минимальные и максимальные значения исследуемых показателей: * – отмечены значения, статистически значимо отличающиеся от значений здоровых детей при указанном внизу уровне значимости (p).

В процессе ремоделирования костной ткани принимают участие остеобласты и остеокласты, маркерами активности которых считаются соответственно щелочная и кислая фосфатазы. Для оценки

скелетного гомеостаза особенно актуально определение активности их костных изоферментов. Различные изменения активности костных изоферментов щелочной и кислой фосфатаз возможны и при протекании в костной ткани какого-либо патологического процесса и при нормальных репаративных процессах. Увеличение активности щелочной фосфатазы указывает на преобладание в костной ткани синтетических процессов. В связи с этим изучение динамики соотношения щелочной и кислой фосфатаз представляется целесообразным.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что у детей с ахондроплазией нарушены процессы костного обмена. Высокие значения ТрКФ свидетельствовали о преобладании резорбтивных процессов в костной ткани. Это наблюдение позволяет считать, что соотношение между костной резорбцией и новообразованием кости у здоровых детей сдвинуто в сторону новообразования, тогда как при наличии генетически обусловленных патологий развития соединительной ткани – в сторону резорбции [7]. Дополнительным фактором, способствующим усилению процессов резорбции, явилось обнаруженное нами накопление в ткани недоокисленных продуктов гликолиза (ПВК). В пользу этого говорило увеличение концентрации пировиноградной кислоты в сыворотке крови. Такое повышение уровня ПВК, на наш взгляд, происходило за счет активации анаэробных механизмов энергетического обмена как на тканевом, так и на организменном уровне. Наблюдаемая активация резорбтивных процессов параллельно приводила к компенсаторному увеличению активности остеобластов, о чем свидетельствовало повышение уровня ЩФ. Повышенная активность КК у детей с ахондроплазией говорила о дисбалансе развития костной и мышечной систем.

Концентрация кальция в тканевых жидкостях обычно поддерживается в узких пределах с помощью контролирующей системы, в состав которой входят паратиреоидный гормон (ПТГ), кальцитонин (КТ) и кальцитриол (1,25 дигидрохолекальциферол). Эти же гормоны регулируют содержание других остеогенных электролитов во внутренней

среде организма. Гормоны, стимулирующие резорбцию костной ткани, способствуют мобилизации депонированных в ней местных факторов роста [5]. Таким образом осуществляется взаимокompенсация разнонаправленных процессов: усиление активности остеотропных гормонов, инициирующих костную резорбцию, приводит к мобилизации депонированных костной тканью биологически активных веществ, усиливающих биосинтез компонентов костной ткани. Система "паратирин – кальцитонин" действует по принципу триггерного механизма; одновременное проявление активности обоими гормонами в сайте физиологического костного ремоделирования невозможно.

Несмотря на врожденные нарушения в костном ремоделировании, содержание определяемых электролитов в сыворотке крови у пациентов с ахондроплазией слабо отличаются от аналогичных показателей у здоровых детей. В первую очередь, это связано со значительной внутривидовой вариацией этого признака, которая обусловлена различными условиями существования и индивидуальными особенностями организма. Тем не менее, рассматривая минеральный обмен как единую систему, очевидны значительные отличия электролитного состава внутренней среды организма у больных от здоровых детей. Так, у больных ахондроплазией ярко выражено более высокое содержание неорганического фосфата в периферической крови.

Таким образом, одним из патогенетических механизмов, лежащих в основе системных заболеваний скелета, таких как ахондроплазия, является нарушение соотношения процессов остеосинтеза и резорбции костной ткани, развивающееся на фоне перестройки энергетического обмена.

Значение биохимических показателей периферической крови у детей с ахондроплазией в процессе лечения методом ЧДА

Хирургическое вмешательство сопровождается изменениями электролитного обмена, обусловленными как самой операцией, так и последствиями медикаментозной терапии, направленной на поддержание гемодинамики и метаболизма в пределах нормальных значений. Сразу после операции происходит увеличение концентраций практически всех исследуемых ионов, однако это увеличение нельзя считать статистически достоверным, вследствие большого разброса данных. Анализируя изменения, которые происходят в электролитном обмене, можно отметить, что на протяжении большей части периода distraction не происходит серьезных изменений концентрации общего кальция. В первые недели фиксации можно отметить некоторое снижение его концентрации. К концу фиксации содержание общего кальция приближается к дооперационным значениям. Следует отметить, что все эти изменения носят недостоверный характер. Наиболее значительные изменения касаются концентрации неорганического фосфата после операции и в течение всего периода distraction. В таблице 2 отмечены сроки, на которых рост концен-

трации фосфата был статистически значимым. Интересен факт, что уровень неорганического фосфата у больных ахондроплазией и в норме выше, чем у здоровых лиц сопоставимой возрастной группы. Рост концентрации неорганического фосфата, на наш взгляд, говорит об усилении костной резорбции во всех отделах костной системы. Это связано, по-видимому, с активацией системных остеотропных гормонов, таких как кальцитонин, паратирин, соматотропин, но, как известно, у больных ахондроплазией имеет место нарушение взаимодействия на оси соматотропин – соматомедины, что является причиной, с одной стороны – усиления костной резорбции, а с другой – невозможности значительно активизировать процессы остеогенеза. Концентрация магния в целом коррелирует в динамике с общим кальцием, это объясняется тем, что в большей степени метаболизм этих ионов контролируется одними и теми же гормонами. Изменения концентраций хлорид-ионов в процессе удлинения конечностей у больных ахондроплазией не выходит за рамки дооперационных значений.

Наиболее информативными показателями, оценивающими протекание гликолиза в тканях и органах, являются активность лактатдегидрогеназы, ее изоферментов, концентрация лактата и пирувата. Усиление анаэробного гликолиза связано с развитием тканевой гипоксии вследствие активации процессов перекисного окисления как одного из типичных ответов организма на боль и повреждение, входящего в комплекс реакций острой фазы адаптации.

Гликолитические процессы при удлинении конечностей претерпевают более значительные изменения. Сразу после операции значительно возрастает ЛДГ (табл. 3). Ее рост сохраняется в течение 1 месяца distraction. В последующие сроки хотя и происходит некоторое снижение ее активности, но она остается значительно выше нормы вплоть до начала фиксации, и в последующем активность ЛДГ не превышает дооперационного уровня. По всей видимости, подобная динамика связана с растущими потребностями организма в период distraction в пластическом материале и связанным с этим активацией синтетических процессов в остеогенных клетках. Кроме того, это может быть связано с нарушением микроциркуляции в новообразованных тканях и возникновением тканевой гипоксии. Содержание лактата и пирувата превышает дооперационные значения на протяжении всего послеоперационного периода и сохраняется после снятия аппарата. Можно сделать заключение о том, что снабжение новообразованных тканей кислородом не до конца восстанавливается после окончания фиксации и для того, чтобы организм больного подготовился к последующему удлинению, необходимо добиться стабилизации показателей, характеризующих протекание процессов гликолиза. Подобное состояние (увеличение содержания кислых продуктов) влечет за собой усиление резорбтивных процессов в костной ткани.

Таблица 2

Содержание электролитов в сыворотке крови у больных ахондроплазией в процессе удлинения нижних конечностей (M ± m, ммоль/л)

Сроки исследования	Ca	Mg	Cl	PO ₄
1-3-й дни после операции	2,52±0,21 (n=8)	0,56±0,04 (n=8)	104,2±9,8 (n=8)	1,06±0,04* (n=8)
4-5-й дни после операции	2,82±0,18 (n=5)	0,68±0,06 (n=5)	124,2±14,6 (n=5)	1,02±0,03 (n=5)
3-6-й дни distraction	2,68±0,14 (n=6)	0,64±0,04 (n=5)	116,8±12,4 (n=5)	1,04±0,03* (n=6)
7-14-й дни distraction	2,66±0,12 (n=6)	0,66±0,05 (n=8)	112,2±0,08 (n=8)	1,12±0,08* (n=8)
21-28-й дни distraction	2,53±0,08 (n=7)	0,58±0,06 (n=6)	106,4±0,08 (n=6)	1,14±0,04* (n=7)
35-48-й дни distraction	2,43±0,12 (n=5)	0,47±0,04 (n=4)	98,4±0,08 (n=5)	1,17±0,05* (n=5)
49-63-й дни distraction	2,70±0,18 (n=5)	0,66±0,05 (n=5)	120,8±0,16 (n=5)	0,95±0,03 (n=5)
1-й месяц фиксации	2,36±0,12 (n=6)	0,44±0,03 (n=5)	94,6±0,08 (n=5)	1,29±0,08* (n=6)
2-й месяц фиксации	2,60±0,19 (n=5)	0,51±0,04 (n=4)	108,6±0,12 (n=5)	1,18±0,04* (n=5)
3-й месяц фиксации	2,62±0,18 (n=5)	0,62±0,05 (n=5)	112,4±0,08 (n=5)	1,29±0,08* (n=5)
После снятия аппарата	2,53±0,06 (n=5)	0,55±0,04 (n=4)	103,6±0,08 (n=4)	1,02±0,04 (n=4)

Примечание: * – отмечены результаты, достоверно отличающиеся от дооперационных с уровнем значимости $p_a < 0,05$.

Таблица 3

Показатели гликолиза при ахондроплазии в процессе 1-го этапа удлинения нижних конечностей

Срок исследования	ЛДГ, мкат/л	НМ	МК, ммоль/л	ПВК, ммоль/л
3 дня после операции	8,54±0,70* (n=9)	1,20±0,10 (n=9)	1,20±0,10* (n=9)	0,13±0,01 (n=9)
7 дней distraction	8,80±0,42* (n=6)	0,95±0,07* (n=6)	1,90±0,11* (n=7)	0,15±0,01* (n=7)
30 дней distraction	9,00±0,47* (n=5)	0,90±0,06* (n=5)	2,92±0,12* (n=5)	0,17±0,01* (n=5)
60 дней distraction	7,2±0,34* (n=6)	1,00±0,05* (n=6)	2,68±0,17* (n=6)	0,17±0,01* (n=6)
30 дней фиксации	6,80±0,41 (n=5)	1,30±0,10 (n=5)	2,00±0,12* (n=6)	0,17±0,01* (n=6)
60 дней фиксации	6,80±0,40 (n=5)	1,40±0,13 (n=5)	1,94±0,13* (n=5)	0,15±0,01* (n=5)
После снятия аппарата	6,00±0,44 (n=4)	1,60±0,12 (n=4)	1,85±0,13* (n=4)	0,13±0,01 (n=4)

Примечание: * – отмечены результаты, достоверно отличающиеся от дооперационных с уровнем значимости $p_a < 0,05$.

Динамика фосфоноэстераз в процессе лечения представлена в таблице 4. Период distraction характеризовался повышением активности ЩФ и ТрКФ. Достоверные различия сохранялись до 60 дней distraction. В последующие сроки (2-я половина distraction и период фиксации) активность ЩФ снижалась, а активность тартратрезистентного изоэнзима ТрКФ оставалась высокой. Такое соотношение сохранялось и после снятия аппарата. Активность кислой тартратрезистентной фосфатазы высока у этой категории больных и до операции по сравнению со здоровыми детьми. Видимо, процессы костной перестройки значительно активизируются оперативным вмешательством и необходим значительный период времени, чтобы их стабилизировать. На наш взгляд, это также связано с нарушениями взаимодействия между системными и локальными факторами остеогенеза. Однако тот факт, что костные изоэнзимы щелочной и кислой фосфатаз значительно возрас-

тают после проведенного оперативного вмешательства, говорит о имеющемся запасе внутренних резервов при длительных сроках удлинения конечностей у больных ахондроплазией.

Таблица 4

Показатели активности фосфоноэстераз при ахондроплазии в процессе 1-го этапа удлинения нижних конечностей (мкат/л)

Срок исследования	ЩФ	ТрКФ
3 дня после операции	2,57±0,17 (n=12)	0,13±0,01 (n=11)
7 дней distraction	4,08±0,21* (n=8)	0,23±0,02* (n=8)
30 дней distraction	4,54±0,22* (n=6)	0,25±0,02* (n=6)
60 дней distraction	3,82±0,17* (n=6)	0,26±0,02* (n=6)
90 дней distraction	3,05±0,17* (n=5)	0,30±0,01* (n=5)
100 дней distraction	3,40±0,20* (n=5)	0,28±0,01* (n=5)
30 дней фиксации	3,10±0,18* (n=5)	0,27±0,02* (n=5)
60 дней фиксации	2,72±0,19 (n=5)	0,24±0,02* (n=5)
После снятия аппарата	2,24±0,19 (n=4)	0,26±0,02* (n=4)

Примечание: * – отмечены результаты, достоверно отличающиеся от дооперационных с уровнем значимости $p_a < 0,05$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, процесс репаративного костеобразования у детей с врожденными и приобретенными пороками опорно-двигательной системы в ходе удлинения конечности состоял из последовательных этапов: пролиферации клеточных элементов костной ткани, минерализации регенерата и ремоделирования новообразованной ткани. Разумеется, такая периодизация относительна, т.к. процесс ремоделирования костной ткани, на наш

взгляд, начинался сразу, с появлением первых зачатков новообразованного регенерата и продолжался в течение всего периода лечения. Подтверждение высказанному предположению – отмеченная высокая активность фосфатаз в сыворотке детей на всех этапах лечения. При этом репаративный рост костной ткани осуществлялся за счет активизации остеосинтетических процессов в начале distraction, о чем свидетельствовало увели-

чение активности ЩФ на первой её неделе.

Увеличение концентрации молочной и пировиноградной кислот, а также рост их суммарного содержания в сыворотке на этапе distraction и в первой половине фиксации свидетельствовали о перестройке путей энергетического об-

мена в сторону увеличения активности анаэробных реакций энергообеспечения (в основном гликолиза). При этом отмеченные изменения энергообмена носили, на наш взгляд, не только системный, но и местный характер и относились к тканям оперированной конечности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахондроплазия : рук. для врачей / под ред. А. В. Попкова, В. И. Шевцова. М. : Медицина, 2001. 352 с.
2. Бабаскин Б. С. Определение пировиноградной кислоты модифицированным методом Умбрайта // Лаборатор. дело. 1976. № 3. С. 76.
3. Волков М. В. Болезни костей у детей. М. : Медицина, 1985. 512 с.
4. Герасимов А. М., Фурцева Л. Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. М. : Медицина, 1986. 240 с.
5. Кулагин Г. Н. Патофизиология травмы и шока. Л., 1978. 288 с.
6. Назаренко Г. И., Кишкун А. А. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. М. : Медицина, 2002. 544 с.
7. Хицан Р. Г., Леонтьева Ф. С., Рынденко В. Г. Динамика некоторых показателей биологических жидкостей при открытой и закрытой травме // Ортопедия, травматология и протезирование. 1976. № 12. С. 51–53.

Рукопись поступила 26.06.09.

Сведения об авторах:

1. Ковинька Михаил Александрович – старший научный сотрудник клинко-экспериментального лабораторного отдела ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий», к.б.н.;
2. Аранович Анна Майоровна – Главный научный сотрудник лабораторий коррекции деформаций и удлинения конечностей «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий», д.м.н.;
3. Стогов Максим Валерьевич – старший научный сотрудник клинко-экспериментального лабораторного отдела ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий», к.б.н.;
4. Щукин Александр Алексеевич – врач-травматолог-ортопед ортопедического отделения № 1 ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Росмедтехнологий».