



ПОВОРОЗНЮК В.В., БИСТРИЦЬКА М.А.
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу
ДУ «Інститут геронтології НАМН України», м. Київ

МІНЕРАЛЬНА ЩІЛЬНІСТЬ ТА МЕТАБОЛІЗМ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ПАЦІЄНТІВ ЗІ СПІНАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ

Покращання спеціалізованої нейрохірургічної допомоги в гострому періоді травми призвело до збільшення відсотку виживання хворих із тяжкими ушкодженнями спинного мозку та значного збільшення тривалості життя цієї категорії хворих. Показники смертності при травмі хребта протягом перших трьох місяців знизились з 92 % на початку і в середині ХХ століття до 27,9 % на сьогодні, і близько 50 % постраждалих зі спінальною травмою живуть понад 25 років, але, на жаль, більшість із них інваліди [2]. Після пошкодження спинного мозку в пацієнтів розвивається комплекс симптомів, який отримав назву «травматична хвороба спинного мозку» (ТХСМ). До переліку ускладнень травм спинного мозку приєдналися пізні ускладнення, які розвиваються зі збільшенням тривалості спінальної травми та проявляються в періоді стійких залишкових наслідків ТХСМ, саме тоді, коли пацієнт вже не чекає погіршення стану та не підлягає ретельному нагляду медиків. До таких ускладнень пізнього періоду належить вторинний остеопороз із низькоенергетичними переломами, які виникають спонтанно при побутовій активності, наприклад при пересіданні з ліжка у візок. За даними літератури, поширеність переломів у популяції осіб із ТХСМ може досягти 70 %. L.R. Morse, R.A. Battaglini et al. (2009) [2] повідомили, що хворі з повним поперечним пошкодженням спинного мозку мають ризик переломів у 3,7 раза більше, ніж хворі з неповним ураженням. Середня тривалість перебування в лікарні з метою лікування переломів для хворих з ТХСМ у 7 разів більша, ніж для пацієнтів без ТХСМ. Ускладнення, пов'язані з цими переломами, є загальними і включають уповільнену консоїдацію, неправильне зрощення тканин після пошкодження, пролежні, гангрені та остеомієліт. Найбільш поширена локалізація переломів навколо колінного суглоба (тобто дистального відділу стегнової кістки та проксимального відділу гомілки). Дослідження 98 осіб із па-

раплегією, проведені J. Krause et al. у 2008 [6], показали, що частота переломів збільшується з тривалістю часу після травми, приблизно з 1 % протягом першого року після травми до 4,6 % у осіб із наслідками травматичної хвороби (від 20 до 29 років), при виникненні першого перелому в середньому через 8,5 року. Останні демографічні дослідження, проведені в Канаді R. Shields et al. серед хворих із ТХСМ, показали, що поширеність переломів у цієї категорії осіб становила 7,3 %. За даними США, більше половини з щорічних 11 000 нових переломів у пацієнтів із ТХСМ виникає у осіб молодше 30 років. Навіть у пацієнтів без супутньої патології така травма вимагає тривалої іммобілізації чи оперативного втручання. В умовах порушення трофіки та вираженої спастичності м'язів лікування переломів значно ускладнюється, а отже, необхідні виявлення та корекція порушень кісткової тканини до виникнення переломів. У зв'язку з тим, що тривалість життя після ТХСМ різко збільшилась і складає більше ніж 30 років після травми, ускладнення з боку кісткової тканини значно погіршують якість життя цієї категорії пацієнтів. Незважаючи на клінічну значимість цих переломів, не існує стандарту діагностики, лікування остеопорозу та запобігання переломам у цієї категорії пацієнтів.

Метою нашого дослідження було визначити мінеральну щільність та особливості метаболізму кісткової тканини у хворих із травматичною хворобою спинного мозку.

Об'єкт та методи дослідження

У дослідження включений 31 пацієнт із наслідками спінальної травми, з них 10 пацієнтів (середній вік $26,0 \pm 1,4$ року) з тривалістю травматичної хвороби до 1 року, які склали групу I, та 21 пацієнт (середній вік $32,4 \pm 1,6$ року) з тривалістю хвороби понад 1 рік — група II. 21 практично здорова особа відповідного віку (середній вік $30,60 \pm 6,03$ року), зросту та маси тіла склали групу III. Критерії вклю-

чення: пацієнти чоловічої статі з пошкодженням спинного мозку на рівні шийного та середньогрудного відділів хребта з нижньою параплегією або глибоким нижнім парепарезом, що виключає можливість стояння та ходьби (ранг А та В за шкалою ASIA). Критерії виключення: супутня патологія, яка впливає на метаболізм кісткової тканини, наявність масивних осифікатів у ділянці кульшових суглобів, які не дозволяють адекватно оцінити стан кісткової тканини. Усі пацієнти перебували в вертикальному положенні 30–60 хв на добу 5–7 разів на тиждень у рамках занять лікувальною фізкультурою.

Методи дослідження:

1. Неврологічне обстеження.
2. Шкала ASIA — визначення ступеня пошкодження спинного мозку [1].
3. Двохфотонна рентгенівська абсорбціометрія (ДРА), яку виконували на апараті DXA Prodigy (GE, 2005). У пацієнтів зі спінальною травмою мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) визначали на рівні всього скелету, поперекового відділу хребта та проксимального відділу стегнової кістки.
4. Визначення маркерів ремоделювання кісткової тканини в периферичній крові: остеокальцин, N-пропептид проколагену I типу, С-телопептид зшивок колагену I типу, методом електрохемолімінесцентного аналізу на імуноферментному аналізаторі Elecsys.
5. Статистичні методи обробки отриманих результатів.

Результати досліджень

У пацієнтів зі спінальною травмою втрата кісткової маси розвивається швидко. Як видно з даних, наведених на рис. 1, вже через 1 рік після травми (група I) Z-критерій

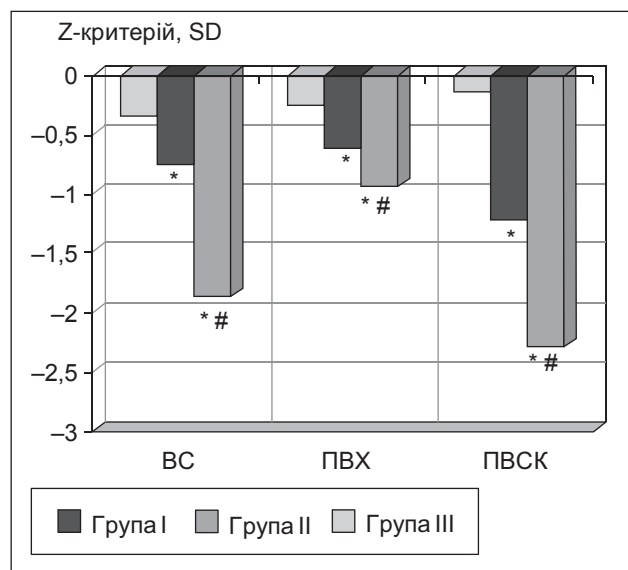


Рисунок 1. Стан кісткової тканини згідно з Z-критерієм у хворих із травматичною хворобою спинного мозку та осіб контрольної групи

Примітки: ВС — весь скелет, ПВХ — поперековий відділ хребта, ПВСК — проксимальний відділ стегнової кістки, * — $p < 0,05$, відмінності між групою III і групами I та II; # — $p < 0,05$, відмінності між групою I та групою II.

вірогідно відрізняється від такого в здорових осіб (група III) у всіх обстежених ділянках, хоча показники в середньому в групі залишаються в межах нормативних значень для відповідного віку. У пацієнтів II групи, з тривалістю травматичної хвороби більше 1 року, Z-критерій був вірогідно нижчим, ніж у групі I, що свідчить про продовження прискореної втрати кісткової тканини. Оскільки найнижчі показники виявлені в ділянці проксимального відділу стегнової кістки, тому цю зону оцінювали більш детально (рис. 2).

У даному дослідженні визначали також метаболізм кісткової тканини в пацієнтів зі спінальною травмою та в практично здорових осіб відповідного віку. У всіх хворих визначали маркери формування кісткової тканини: пропептиди колагену I типу (P1NP), остеокальцин та маркер резорбції кісткової тканини — С-телопептид зшивок колагену I типу (β -CTX).

У цілому результати дослідження показали, що в пацієнтів із травматичною хворобою спинного мозку рівень маркерів резорбції кісткової тканини в сироватці крові був вірогідно вищим порівняно з відповідними показниками в контрольній групі. При цьому підвищуються як маркери формування — остеокальцин та N-пропептид проколагену I типу, так і маркери резорбції кісткової тканини — С-телопептид зшивок колагену I типу. Сироваткові рівні маркерів P1NP та β -CTX перевищують нормативні значення, а рівень остеокальцину залишається в межах норми (рис. 3).

При порівнянні результатів пацієнтів першої та другої груп визначене вірогідне збільшення рівня маркерів ремо-

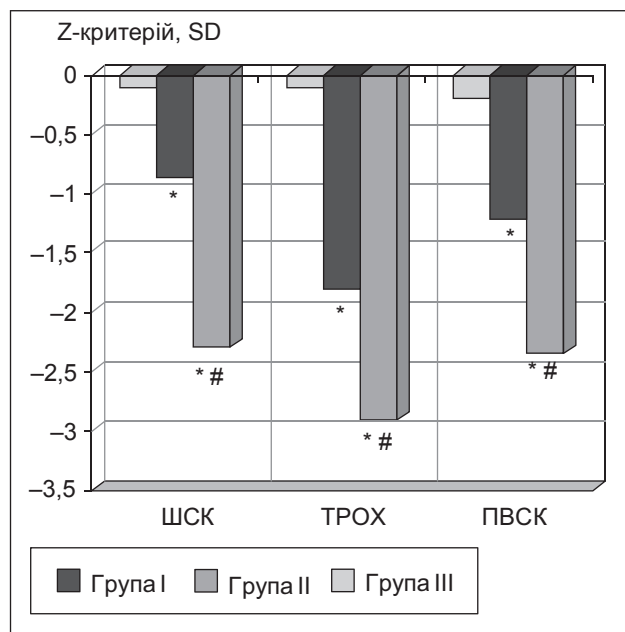


Рисунок 2. Стан кісткової тканини згідно із Z-критерієм проксимального відділу стегнової кістки у хворих із травматичною хворобою спинного мозку

Примітки: ШСК — шийка стегнової кістки, ТРОХ — трохантер, ПВСК — проксимальний відділ стегнової кістки, * — $p < 0,05$, відмінності між групою III і групами I та II; # — $p < 0,05$, відмінності між групою I та групою II.

Таблиця 1. Маркери ремоделювання кісткової тканини у хворих із травматичною хворобою спинного мозку та осіб контрольної групи

Маркер	Вітамін D, нмоль/мл	Паратгормон, пг/мл	Остеокальцин, нг/дл	β -СТх, пг/мл	P1NP, нг/мл
Група I	51,50 $\pm$ 8,1 ¹	19,80 $\pm$ 4,7 ¹	41,50 $\pm$ 10,1 ¹	1,430 $\pm$ 0,17 ¹	196,4 $\pm$ 68,7 ¹
Група II	24,80 $\pm$ 4,9 ³	42,4 $\pm$ 5,3	25,6 $\pm$ 1,7	0,630 $\pm$ 0,06 ³	57,10 $\pm$ 4,2 ³
Група III	38,00 $\pm$ 3,2 ²	40,80 $\pm$ 3,9 ²	27,70 $\pm$ 4,47	0,360 $\pm$ 0,05 ²	43,50 $\pm$ 7,4 ²
Нормативні значення	75–200	15–65	11–43	< 0,854	20–100

Примітки: ¹ — вірогідні відмінності між групами I та II; ² — вірогідні відмінності між групами I та III; ³ — вірогідні відмінності між групами II та III.

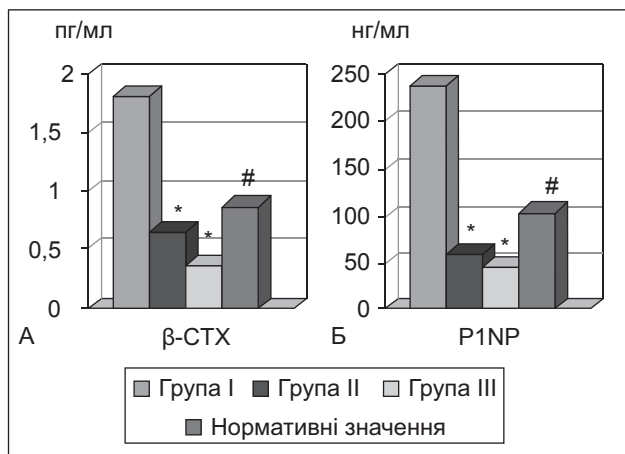


Рисунок 3. Рівні маркерів резорбції (А) та формування (Б) кісткової тканини у пацієнтів із ТХСМ та осіб контрольної групи

Примітки: * — $p < 0,05$, відмінності між групою III і групами I та II, # — $p < 0,05$, відмінності між групою I та групою II.

делювання кісткової тканини (P1NP та β -СТХ) у хворих із меншою тривалістю травматичної хвороби. Тобто з часом активність процесу метаболізму кісткової тканини, підвищена після травми хребта та спинного мозку, зменшується й повертається до нормативних значень. При порівнянні параметрів пацієнтів II групи та осіб контрольної групи отримана вірогідна відмінність лише за показником маркеру резорбції (β -СТХ), який, проте, в середньому по підгрупі знаходиться в межах нормативних значень.

Отже, за результатами наших досліджень, у пацієнтів зі спінальною травмою виявлене зниження мінеральної щільності кісткової тканини, яке більш виражене в пацієнтів з більшим терміном травматичної хвороби спинного мозку. Максимальна втрата зареєстрована в ділянках нижче локалізації травми та таких, які залежать від навантаження, — проксимальний відділ стегнової кістки. При детальному вивченні виділена зона найнижчої щільності — трохантер. При вивченні показників метаболізму кісткової тканини зафіксоване збільшення маркерів ремоделювання — як формування, так і резорбції кісткової тканини в пацієнтів із травматичною хворобою спинного мозку, та вірогідно вищі показники в групі з меншим терміном травматичної хвороби.

Обговорення

Підвищення резорбції кісткової тканини у спінальних хворих виникає дуже швидко після травми і стосується

перш за все кісток нижче рівня ураження спинного мозку. Під час дослідження 99 осіб з ознаками повного поперечного ушкодження спинного мозку, які мали низько-енергетичний перелом (J. Bryson et al., 2010), діагностовано втрату мінеральної щільності кісткової тканини на 54 % у дистальному відділі стегнової кістки та на 73 % у дистальних відділах гомілки, і ця втрата відбулася протягом перших 5–7 років після травми. У представленій роботі також отримані максимальні показники втрати кісткової тканини в ділянці стегнової кістки, але, на жаль, не було можливості оцінити показники дистальних відділів стегнової кістки. Тому, на нашу думку, сумарний показник МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки є найбільш точним для діагностики в цієї категорії хворих, оскільки містить оцінку проксимального епіфізу стегнової кістки, який за структурою найближчий до дистального відділу стегнової кістки з усіх вимірюваних зон. Низька МЩКТ пов'язана зі збільшенням ризику переломів у осіб із ТХСМ.

Наразі активно дискутується питання створення діагностичних критеріїв щодо остеопорозу в пацієнтів з травматичною хворобою спинного мозку, оскільки сьогодні доступні лише критерії для жінок у постменопаузі та чоловіків віком понад 50 років. Основна маса пацієнтів (близько 75 %) з ТХСМ — це молоді чоловіки, близько половини з них молодші 30 років.

Підвищення резорбції кісткової тканини з наступним розвитком остеопорозу широко описане як ускладнення травми спинного мозку й більшою мірою пов'язане зі ступенем неврологічного дефіциту, ніж із рівнем травми. D. Garland et al. (2001) повідомили, що у хворих із ТХСМ демінералізація кісткової тканини відбувається нерівномірно, переважно в ділянках скелету, розташованих нижче рівня травми. Темпи резорбції кісткової тканини значно збільшуються після травми й повертаються до вихідного рівня через 16 міс. після травми при збереженні приблизно двох третин від первинної маси кісткової тканини. У нашій роботі також виявлена тенденція до нормалізації параметрів метаболізму кісткової тканини в другій групі пацієнтів із тривалістю травматичної хвороби спинного мозку від 1 до 4 років.

J. Rittweger et al. (2006) пов'язують гіперрезорбцію кісткової тканини з підвищеною активністю остеокластів і низькою активністю остеобластів. Це підтверджується змінами маркерів ремоделювання кісткової тканини, а саме підвищеною екскрецією з сечею N- і C-телопептиду та кальцію, зниженням рівня остеокальцину (маркер фор-

мування кістки) вже через 9–14 днів після ТХСМ. Згодом спостерігається помірне збільшення темпів формування кісткової тканини, але пік підвищення маркерів кісткової резорбції реєструється від 10 до 16 тижнів після травми. Ці зміни біохімічних маркерів корелюють із триваючою втра-тою кортикальної кістки та зберігаються протягом при-наймні 10 років після травми. Таким чином, було висуну-те припущення, що біохімічні маркери резорбції є чутли-ви індикаторами ризику переломів. У нашому досліджен-ні не вивчали маркери ремоделювання кісткової тканини в пацієнтів із раннім та проміжним періодами травматичної хвороби спинного мозку (до 3 міс.), але в обстежених хво-рих не зареєстроване зниження маркерів формування кіст-кової тканини (остеокальцину) ні в I групі, ні в II, навпа-ки, у пацієнтів групи I зафіксоване підвищення маркерів як резорбції, так і формування. З іншого боку, в наведе-ному дослідженні використовувались маркери резорбції, визначені в сечі, на той час як у нашій роботі ці показни-ки визначали в сироватці крові. На нашу думку, це особли-во важливо для спінальних пацієнтів із порушенням кон-тролю сечовипускання та наявністю сечового катетера, осо-бливо в ранні періоди хвороби. Літературних даних щодо змін N-пропептиду проколагену I типу (PINP) у пацієнтів зі спінальною травмою нами не знайдено, хоча в нашому дослідженні відмінності саме цього показника були най-значнішими порівняно з показником контрольної групи.

Висновки

У пацієнтів із травматичною хворобою спинного мозку мінеральна щільність кісткової тканини вірогідно нижча, ніж у здорових осіб відповідного віку, при цьому МШКТ вірогідно менша в пацієнтів із більшим терміном травма-тичної хвороби.

Втрата кісткової маси спостерігається в відділах скеле-та нижче травми, й при проведенні ДРА найнижчі показ-ники зафіксовані в ділянці проксимального відділу стег-нової кістки, а саме в зоні трохантера.

У пацієнтів із травматичною хворобою спинного мозку зареєстроване значне підвищення рівня маркерів ремоде-лювання кісткової тканини — як маркерів резорбції, так і маркерів формування, вірогідно більшим це підвищен-ня було у хворих із меншим строком травматичної хворо-би спинного мозку.

Таким чином, тяжке пошкодження спинного моз-ку з глибоким руховим дефіцитом призводить до швид-кої втрати кісткової маси вже в перші роки після трав-ми з розвитком вторинного остеопорозу, що прогресує з тривалістю травматичної хвороби. Моніторинг МШКТ у цієї категорії пацієнтів дозволить виділити хворих із ви-соким ризиком розвитку переломів та своєчасно прове-сти корекцію кісткової тканини й профілактику виник-нення переломів.

Список літератури

1. Белова А.Н. Нейрореабилитация: Руководство для вра-чей. — М.: Антидот, 2000. — С. 172-180, 347-404.
2. Брюховецкий А.С. Травма спинного мозга: клеточные тех-нологии в лечении и реабилитации. — М.: Практическая меди-цина, 2010. — 341 с.
3. Morse L., Battaglini R. et al. Osteoporotic fractures and hospitalization risk in chronic spinal cord injury // *Osteoporos Int.* — 2009. — № 20(3). — P. 385-392.
4. Mechanick J., Liu K. et al. Effect of a Convenient Single 90- mg Pamidronate Dose on Biochemical Markers of Bone Metabolism in Patients With Acute Spinal Cord Injury // *J. Spinal Cord Med.* — 2006. — № 29(4). — P. 406-412.
5. Modlesky C., Slade J. et al. Deteriorated geometric structure and strength of the midfemur in men with complete spinal cord injury // *Bone.* — 2005. — № 36. — P. 331-339.

6. Krause J., Carter R. et al. A prospective study of health and risk of mortality after spinal cord injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2008. — № 89. — P. 1482-1491.
7. Garland D., Adkins R. Bone loss at the knee in spinal cord injury // *Top Spinal Cord. Inj. Rehabil.* — 2001. — № 6. — P. 37-46.
8. Rittweger J., Gerrits K. et al. Bone adaptation to altered loading after spinal cord injury: a study of bone and muscle strength // *J. Musculoskelet Neuronal Interact.* — 2006. — № 6. — P. 269-276.
9. Shields R., Dudley-Javoroski S. et al. Peripheral quantitative computed tomography: measurement sensitivity in persons with and without spinal cord injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2006. — № 87. — P. 1376-1381.
10. Bryson J. Bisphosphonate Use in Acute and Chronic Spinal Cord Injury: A Systematic Review // *Osteoporos Int.* — 2010. — № 21(6). — P. 985-995.

Отримано 17.02.12 ■