

## ЛЕКЦИЯ

© С.С. Родионова, 2013

### РОЛЬ КАЧЕСТВА КОСТНОЙ ТКАНИ В РИСКЕ РАЗВИТИЯ ПЕРЕЛОМОВ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

С.С. Родионова

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, РФ



*На основании собственных данных исследования прочностных свойств биоптатов из крыла подвздошной кости и данных литературы дана оценка роли количественных и качественных характеристик кости в обеспечении ее прочности. Представлены методы инвазивной и неинвазивной оценки прочности костной ткани и возможности использования полученных данных для прогнозирования риска перелома, что имеет не только научную, но и практическую ценность, так как позволяет своевременно назначать лечение.*

Ключевые слова: остеопороз, прочность костной ткани, предел прочности, микроархитектоника трабекул, гистоморфометрия.

#### *Importance of Bone Tissue Quality in Risk of Osteoporotic Fracture Development*

*S.S. Rodionova*

*Evaluation of the importance of quantitative and qualitative characteristics of bone in provision of its strength is given on the basis of the results of own studies of strength of the bioplates from the upper flaring portion of the ilium and literature review. Techniques for invasive and non-invasive evaluation of bone strength assessment and possibilities to use achieved data for the prognostication of risk of fractures that is important both scientifically and practically as enables to prescribe treatment timely are presented.*

Key words: osteoporosis, bone tissue strength, ultimate strength, trabecular microarchitectonics, histomorphometry.

Серьезность проблемы остеопороза обусловлена переломами костей, которые возникают при минимальной травме. По данным, представленным на 12-м Европейском конгрессе по остеопорозу [1], в 27 странах, входящих в Европейский союз, остеопорозом страдает 22 млн женщин и 5,5 млн мужчин. Ежегодно происходит 610 тыс. переломов шейки бедра, от которых погибает 44 тыс. пациентов. Общая стоимость лечения переломов, возникших на фоне остеопороза, составляет 37 млрд евро, поэтому прогнозирование переломов, осложняющих течение системного остеопороза, остается одной из актуальнейших проблем. Результаты многочисленных исследований убедительно свидетельствуют, что потеря костной массы, лежащая в основе выделения системного остеопороза в отдельную нозологическую форму, — лишь один из параметров, определяющих риск перелома [2]. Так, при обследовании пожилых больных выявлено, что переломы проксимального отдела бедра при низкой минеральной плотности кости (МПК) происходят не чаще, чем при нормальных ее значениях в той же возрастной группе [3]. При сопоставлении минеральной насыщенности (содержание минерала в единице объема в г/см<sup>3</sup>) и прочности (определяли в ходе биомеханических тестов на аппарате Instron)

биоптатов из крыла подвздошной кости пациентов с системным остеопорозом не выявлено связи минеральной насыщенности как кортикальной, так и губчатой кости с прочностными характеристиками [4]. Оказалось, что при одинаково низкой минеральной насыщенности механические характеристики значительно отличались. Эти данные нашли подтверждение в сравнительном клиническом исследовании: у пациенток с системным остеопорозом с переломами шейки бедра и без них показатели МПК не различались [5].

В связи с этим, говоря о развитии переломов при остеопорозе, большинство исследователей выделяют два момента: уменьшение массы кости без снижения прочности и снижение массы кости, сопровождающееся ее механической несостоятельностью. Прочность кости, как оказалось, зависит не только от количественных, но качественных нарушений: при сопоставлении прочностных свойств костной ткани с особенностями микроархитектоники трабекул установлено, что нарушение последней снижает прочность независимо от степени потери объема губчатой кости [6]. Исходя из этого представления, в ряде случаев при уменьшении массы кости ее прочность может оставаться достаточной, чтобы выдержать не только физиологические нагрузки, но и падение. Именно этим мож-

но объяснить тот факт, что у пациентов, страдающих остеопорозом, падения очень редко заканчиваются переломами [7].

О развитии механической несостоятельности говорят тогда, когда прочности костной ткани не достаточно для того, чтобы противостоять физиологическим нагрузкам. В таких ситуациях переломы тел позвонков, например, возникают при резкой перемене положения тела, при поднятии небольшой тяжести (чайник, кастрюля) или при падении с высоты роста.

Что лежит в основе развития механической несостоятельности кости как органа? Костная ткань, как известно, за счет эластичности обладает уникальной механической адаптацией и способна в норме при многократных нагрузках менять форму и объем [8]. Именно эластичность позволяет кости деформироваться в пределах 10%, не ломаясь при этом, и возвращаться в исходное состояние после прекращения нагрузки. Эта способность кости, известная как обратимая упругая деформация, вместе с пределом упругих деформаций отражает качество кости, которое по имеющимся в настоящее время данным в значительной степени определяется микроархитектоникой трабекул [6]. При оценке микроархитектоники учитывают не только связность трабекул, но и их извилистость и упругость [9].

На качественные характеристики кости и соответственно риск перелома оказывают влияние и такие параметры, как морфологическая гетерогенность (соотношение минеральной и органической составляющей, соотношение кальция и фосфора, кристалличность), порозность кортикального слоя, накопление микропереломов трабекул вследствие их замедленного сращения, степень нарушения интенсивности ремоделирования.

Но насколько вероятно участие перечисленных причин в снижении механической прочности кости?

Для оценки влияния порозности кортикальной и губчатой кости на механическую прочность мы провели исследование на 12 образцах биоптатов из крыла подвздошной кости больных остеопорозом. Во всех случаях биоптаты имели вид цилиндра губчатой кости, ограниченного наружной и внутренней кортикальной пластинкой. Механические свойства биоптатов изучали в экспериментах на «сжатие» в направлении наибольших физиологических нагрузок. Раздельно оценивали прочность губчатой и кортикальной кости. Площадь сечения погружаемого инжектора соответствовала диаметру исследуемого образца. Скорость погружения инжектора составляла 1 мм в 1 мин. Параметры механической прочности (предел прочности, предел пропорциональности механического напряжения, максимальная относительная деформация для предела пропорциональности, модуль упругости и удельная работа упругого деформирования) рассчитывали по полу-

ченным кривым нагрузка/деформация. Порозность кортикальной пластинки (данные гистоморфометрии) рассчитывали по формуле

$$P = \frac{\varepsilon \cdot S_1}{S_2},$$

где  $\varepsilon$  — поправочный коэффициент,  $S_1$  — площадь кортикальной пластинки,  $S_2$  — суммарная площадь лакун исследуемого участка кортикальной пластинки. Порозность губчатой кости рассчитывали как долю (в %) межтрабекулярных полостей в общем объеме спонгиозы. Установлена высокая отрицательная корреляция предела прочности и порозности губчатой кости ( $r = -0,80$ ;  $p < 0,001$ ) и в несколько меньшей степени — кортикальной кости ( $r = -0,70$ ;  $p < 0,001$ ): чем меньше порозность, тем выше предел прочности. Отмеченное отсутствие влияния минеральной насыщенности исследуемых образцов на изменение предела пропорциональности относительной деформации явилось подтверждением того, что содержание минерала в образце не отражает ее прочность.

Как показали исследования последних лет [10], одной из причин увеличения порозности и, как следствие, снижения прочности кортикальной кости может быть формирование «гигантских» остеонов.

Исчезновение части трабекул при остеопорозе, как известно, начинается с поперечных трабекул [11]. На оставшиеся вертикальные трабекулы приходится большая нагрузка, что сопровождается их гиперминерализацией [12], которая ассоциируется со снижением прочности, так как увеличение жесткости повышает их хрупкость. По законам сопротивления материалов [8] эти трабекулы при равных величинах деформации в отличие от менее минерализованных испытывают наибольшее механическое напряжение, причем сила в этом случае действует не только по оси, но и на «изгиб», поэтому перелом трабекулы возможен при действии сил меньших, чем в норме. Свою лепту в снижение прочности в этой ситуации вносит и изменение формы размеров кристаллов гидроксиапатита: при гиперминерализации трабекул они становятся больше [13].

Влияние гетерогенности на риск развития перелома показано в исследовании [14]. Авторы отметили снижение гетерогенности у пациентов с переломами шейки бедра, в то время как у больных без переломов, имеющих те же значения МПК, этот показатель был в норме. Так как при остеопорозе потеря минеральной и органической составляющей происходит синхронно [15], можно предположить, что влияние гетерогенности на качество кости и прочность в большей степени определяется кристалличностью (размер и форма кристаллов гидроксиапатита), гетерогенностью диаметра пор [16], соотношением кальция и фосфора в кристалле гидроксиапатита.

Метаболизм костной ткани в норме предполагает наличие микропереломов трабекул, однако их чрезмерное накопление при системном остеопорозе, отражая нарушение процесса костеобразования, может влиять на прочность. Так, снижение прочности кости из-за накопления микропереломов трабекул было продемонстрировано в работе [17] и подтверждено в более поздней работе [18]. Авторы последнего исследования, проведя оценку биомеханических свойств костной ткани на нано- и микроуровнях, установили, что индентационные модуль упругости и твердость трабекул при остеоартрозе и остеопорозе существенно не различаются. Однако были выявлены отличия в числе микропереломов (их плотность на единицу площади), микроархитектонике, толщине трабекул, что и обуславливает более низкую механическую прочность кости при остеопорозе. Накопление микропереломов значительно снижает способность костной ткани к деформации, результатом чего может стать перелом при незначительной силе воздействия [19].

Была отмечена связь ухудшения качества кости с нарушением ремоделирования [17]. Имеются данные об ассоциации риска переломов шейки бедренной кости с повышенной экскрецией дезоксипиридолина, повышением уровня паратгормона и низким уровнем 25ОНД [20].

Риск перелома увеличивается и при смещении ремоделирования с поверхности трабекул на кортикальную кость. Увеличение интенсивности интракорткального ремоделирования сопровождается как увеличением порозности, так и снижением аппозиции новой кости [21]. Ранее [4] при сопоставлении данных рентгенографии тел позвонков с результатами гистоморфометрии биоптатов из крыла подвздошной кости отмечена связь риска перелома тел позвонков с превалированием потери кортикальной кости и увеличением ее порозности.

Изучение влияния качества кости на ее прочность, проведенное на аутопсийных образцах проксимального отдела бедренной кости [5], показало, что необратимые изменения в кости начинаются в области пластических деформаций. В данном исследовании рассчитывались такие показатели, как предел прочности шейки, предел пропорциональности, величина деформации шейки в точке предела пропорциональности и величина деформации шейки бедра при переломе. Утрату способности к деформации автор связывал с накоплением микропереломов. Полученные данные давали основание рекомендовать оценку прочностных характеристик кости в области упругих деформаций, когда кость еще не потеряла свои адаптационные возможности.

В этом же исследовании была выявлена высокая и достоверная коррелятивная зависимость прочности шейки с пределом упругих деформаций ( $r=0,95$ ;  $p<0,0001$ ). Эта связь оказалась выше, чем

связь между МПК и прочностью ( $r=0,85$ ;  $p<0,0001$ ). Зависимость прочности от способности деформироваться под действием нагрузки именно в зоне упругих деформаций подтверждалась тем, что прочность шейки бедра в большей степени коррелировала с величиной ее деформации в точке предела пропорциональности, чем с величиной деформации в точке перелома (соответственно  $r=0,77$  и  $r=0,74$ ;  $p<0,0001$ ). Полученные данные, по мнению автора, свидетельствовали о том, что при остеопорозе способность шейки бедра к деформации под действием нагрузки (т.е. качество кости), оказывая выраженное влияние на прочность, в меньшей степени зависит от величины МПК. Таким образом, были получены доказательства того, что снижение МПК лишь частично увеличивает риск перелома.

Каким образом можно оценить качество кости в реальной клинической практике?

Проведение биомеханических тестов возможно только в отдельных научных исследованиях, более доступной представляется гистоморфометрическая оценка. Биопсия из крыла подвздошной кости позволяет напрямую оценить такие характеристики качества, как интенсивность ремоделирования, степень угнетения процесса костеобразования или усиления резорбции; дает возможность измерить толщину и количество трабекул, расстояние между ними, а также получить представление о характере нарушений микроархитектоники, порозности кортикальной пластинки, подсчитать количество остеокластов и остеобластов [4]. Однако это тоже инвазивный метод, требующий специальной обработки полученного образца кости, поэтому в реальной клинической практике используется сравнительно редко.

Еще один способ инвазивной оценки качественных характеристик костной ткани — это инфракрасная Фурье-микроскопия. Метод позволяет идентифицировать пространственные и конформационные структуры, изучать внутримолекулярные и межмолекулярные взаимодействия, что дает возможность получить сведения, касающиеся гетерогенности соотношения матрикса и минеральной составляющей, соотношений кальция и фосфора, кристалличности [14].

В экспериментах на животных использование комбинации сканирующей зондовой микроскопии и рефракционной интраскопии позволяет оценить биомеханические свойства костной ткани на нано- и микроструктурном уровнях [22].

Более перспективным является внедрение неинвазивных методов оценки качественных характеристик кости: КТ и МРТ. Так, количественная КТ позволяет не только количественно, но и визуально оценить микроархитектонику трабекулярной кости. С помощью количественной периферической микро-КТ можно исследовать любой сегмент и в динамике оценивать степень минерализации различных отделов сегмента скелета [23].

На основании данных микро-КТ появляется возможность оценивать микроархитектуру кортикальной кости, которая играет ведущую роль в обеспечении прочности кости как органа [24]. Кроме того, метод позволяет оценивать толщину кортикальной пластинки, плотность расположения ее отдельных структур, порозность (площадь, занятая лакунами, и диаметр отдельных лакун, гетерогенность их диаметра). Авторы отметили, что возрастные изменения этих параметров затрагивают различные отделы костей в разной степени, а микро-КТ дает возможность выявить гендерные различия оцениваемых параметров. Наряду с этим, по результатам микро-КТ можно говорить об общем объеме кости [16].

МРТ-микроморфометрия [25], которая в клинике применяется давно, позволяет получить сведения, касающиеся гистоморфометрических параметров трабекулярной и кортикальной кости, включая порозность и микропорозность, а также состояние костного мозга.

Клинические возможности трехмерной периферической КТ заключаются в визуализации архитектуры трабекулярной кости.

Компьютерная оценка структурных параметров архитектоники костной ткани, когда результаты определения МПК дополняются оценкой структурных показателей (величина фрактальной размерности и спектральной плотности), отражающих качественные характеристики костной ткани, позволяет существенно улучшить диагностику остеопороза [26] и значительно расширяет возможность прогнозирования риска перелома у пациентов с данной патологией.

#### ЛИТЕРАТУРА [ REFERENCES ]

1. *International Osteoporosis Foundation*. Osteoporosis costs EU countries EU 37 billion every year. 2013. [http://www.eurekalert.org/pub\\_releases/2013-04/iofoce041413.php](http://www.eurekalert.org/pub_releases/2013-04/iofoce041413.php).
2. Макаров М.А. Влияние структурных и геометрических параметров проксимального отдела бедренной кости на риск возникновения переломов шейки бедра при остеопорозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000. [Makarov M.A. Influence of structural and geometric parameters of proximal femur on the risk of osteoporotic femoral neck fractures. Cand. med. sci. Diss. Moscow; 2000 (in Russian).]
3. Frooznia H., Raffii M. Trabecular mineral content of the spine in women with hip fracture: CT measurement. *Radiology*. 1986; 159: 737–40.
4. Родионова С.С., Швец В.Н. Особенности потери костной ткани при системном остеопорозе (по данным гистоморфометрии). В кн.: Сборник материалов научно-практической конференции «Метаболические остеопатии». М.; 1993: 57–9. [Rodionova S.S., Shvets V.N. Peculiarities of bone tissue loss in systemic osteoporosis (histomorphometric data). In: Metabolic osteopathies: Proc. Scientific-Practical Conf. Moscow; 1993: 57–9 (in Russian).]
5. Макаров М.А. Влияние минеральной плотности костной ткани на риск переломов шейки бедра при остеопорозе. В кн.: Материалы третьего Российского симпозиума по остеопорозу. Санкт-Петербург, 2000: 148.

- [Makarov M.A. Influence of mineral bone density on the risk of osteoporotic femoral neck fractures. In: Proc. 3<sup>rd</sup> Russian Symp. On Osteoporosis. St. Petersburg; 2000: 148 (in Russian).]
6. Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A., Felsenberg D., Huss H., Gilbride J., Schimmer R.C., Delmas P.D. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19 (8): 1241–9.
7. Hindso C., Lauritzen J. Risk and characteristics of falls among elderly orthopaedic patients. *Osteoporosis Int.* 1998; 8 (Supp 3): 18.
8. Беляев Н.М. Сопrotивление материалов. М.: Наука; 1976. [Belyaev N.M. Strength of materials. Moscow: Nauka; 1976 (in Russian).]
9. Roque W., Arcaro K., Alberich-Bayarri A. Mechanical competence of bone: a new parameter to grade trabecular bone fragility from tortuosity and elasticity. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2013; 60 (5): 1363–70.
10. Bell K.L., Loveridge N., Power J., Garrahan N., Meggitt B.F., Reeve J. Regional differences in cortical porosity in the fractured femoral neck. *Bone*. 1999; 24 (1): 57–64.
11. Kleerekoper M., Villanueva A.R., Stanciu J., Rao D.S., Parfitt A.M. The role of three-dimensional trabecular microstructures in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif. Tissue Int.* 1985; 37: 594–7.
12. Ciarelli T.E., Fyhrie D.P., Schaffler M.B., Goldstein S.A. Variations in three-dimensional cancellous bone architecture of the proximal femur in female hip fractures and controls. *J. Bone Miner. Res.* 2000; 15 (1): 32–40.
13. Подрушняк Е.П., Новохацкая А.И. Ультраструктура минерального компонента и прочность костной ткани позвонков у людей различного возраста. Ортопедия травматология и протезирование. 1983; 8: 15–7. [Podrushnyak E.P., Novokhatskaya A.I. Ultrastructure of mineral component and vertebrae bone tissue strength in people of different age. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye*. 1983; 8: 15–7 (in Russian).]
14. Gourion-Arsiquaud S., Lukashova L., Power J., Loveridge N., Reeve J., Boskey A.L. Fourier transform infrared imaging of femoral neck bone: Reduced heterogeneity of mineral-to-matrix and carbonate-to-phosphate and more variable crystallinity in treatment-naive fracture cases compared with fracture-free controls. *J. Bone Miner. Res.* 2013; 28 (1): 150–61.
15. Родионова С.С. Качество костной ткани как фактор риска переломов при остеопорозе. В кн.: Сборник тезисов III конференции «Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии». М.; 2006: 4. [Rodionova S.S. Bone tissue quality as risk factor of osteoporotic fractures In: Problems of osteoporosis in traumatology and orthopaedics: Proc. 3<sup>rd</sup> Conf. Moscow; 2006: 4 (in Russian).]
16. Kazakia G.J., Nirody J.A., Bernstein G., Sode M., Burghardt A.J., Majumdar S. Age- and gender-related differences in cortical geometry and microstructure: Improved sensitivity by regional analysis. *Bone*. 2013; 52 (2): 623–31.
17. Mashiba T., Turner C.H., Hirano T., Forwood M.R., Johnston C.C., Burr D.B. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone*. 2001; 28 (5): 524–31.
18. Li Z.C., Dai L.Y., Jiang L.S., Qiu S. Difference in subchondral cancellous bone between postmenopausal women with hip osteoarthritis and osteoporotic fracture: Implication for fatigue microdamage, bonemicroarchitecture, and biomechanical properties. *Arthritis Rheum.* 2012; 64 (12): 3955–62.

19. *Партон В.З.* Механика разрушения: от теории к практике. М.: Наука; 1990. [*Parton V.Z.* Destruction mechanics: from theory to practice. Moscow: Nauka; 1990 (in Russian).]
20. *Pasco J.A., Henry M.J., Sanders K.M., Kotowicz M.A., Seeman E., Nicholson G.C.* b-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J. Bone Miner. Res.* 2004; 19: 19–24.
21. *Zebaze R.M., Ghasem-Zadeh A., Bohte A., Iuliano-Burns S., Mirams M., Price R.I., Mackie E.J., Seeman E.* Intracortical remodelling and porosity in the distal radius and post-mortem femurs of women: a cross-sectional study. *Lancet.* 2010; 375 (9727): 1729–36.
22. *Karunaratne A., Boyde A., Esapa C.T., Hiller J., Terrill N.J., Brown S.D., Cox R.D., Thakker R.V., Gupta H.S.* Symmetrically reduced stiffness and increased extensibility in compression and tension at the mineralized fibrillar level in rachitic bone. *Bone.* 2013; 52 (2): 689–98.
23. *Chiang C.Y., Zebaze R.M., Ghasem-Zadeh A., Iuliano-Burns S., Hardidge A., Seeman E.* Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone.* 2013; 52 (1): 360–5.
24. *Jiang Y., Genant H., Zhao J. et al.* 3D-microCT images. *J. Bone Miner Res.* 2006; 21 (suppl 1): S 44.
25. *Wehrli F.W., Ford J.C., Attie M., Kressel H.Y., Kaplan F.S.* Trabecular structure: preliminary application MR interferometry. *Radiology* 1991; 79 (3): 615–22.
26. *Jeong H., Kim J., Ishida T., Akiyama M., Kim Y.* Computerised analysis of osteoporotic bone patterns using texture parameters characterising bone architecture. *Br. J. Radiol.* 2013; 86 (1021): 20101115.

**Сведения об авторе:** Родионова Светлана Семеновна — профессор, доктор мед. наук, руководитель научно-клинического Центра остеопороза.

**Для контактов:** 127299, Москва, ул. Приорова, д. 10, ЦИТО. Тел.: 8 (495) 601-44-07.

---

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

---

© В.О. Каленский, П.А. Иванов, 2013

### СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ ДЕФЕКТОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

*В.О. Каленский, П.А. Иванов*

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва РФ

---

**Ключевые слова:** дистракционный остеогенез, костная пластика, метод индуцированной мембраны, факторы роста.

#### *Treatment Methods of Posttraumatic Defects of Extremity Long Bones*

*V.O. Kalenskiy, P.A. Ivanov*

**Key words:** distraction osteogenesis, bone graft, induced membrane technique, growth factors.

---

Посттравматическими дефектами можно назвать дефекты костной ткани, являющиеся последствием тяжелой травмы конечности. Они могут быть как первичными, когда участок кости при открытом переломе утрачивается в момент травмы, или вторичными, когда костная ткань удаляется при последующих хирургических обработках по причине остеонекроза или развития инфекции. Встречаемость посттравматических дефектов длинных костей конечностей довольно высока. Большая частота осложнений, в том числе необратимых, длительные сроки лечения, неудовлетворительные функциональные исходы, а также социальная дезадаптация пациентов делают эту проблему актуальной и значимой. В литературе опи-

сано не менее 20 различных методик и их модификаций по замещению дефектов костей конечностей различной длины. Ни одна из них не является идеальной, каждый способ имеет свои существенные недостатки. Значимость проблемы подтверждает также и то, что хирурги нередко предпочитают простое укорочение сегмента [1] или компенсацию длины конечности за счет удлинения смежного неповрежденного сегмента [2], что по сути является отказом от лечения дефекта ввиду худшего функционального и косметического прогноза, чем сохраняющееся укорочение. Имеется множество публикаций на тему лечения дефектов костей конечностей различной локализации и размера. Среди работ доминируют исследования с дизай-

