

А. П. Бережный, А. И. Снетков, В. Е. Зайчик

ОЦЕНКА ЭЛЕМЕНТНОГО СОСТАВА КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ФОРМАМИ РАХИТА В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, Москва, Институт медицинской радиологии, Обнинск

С помощью нейтронно-активационного анализа проведено определение абсолютных значений и соотношений концентраций кальция, фосфора, магния, натрия, калия и хлора в биоптатах крыла подвздошной кости у 20 детей с генетически обусловленными формами рахита (ГОФР) до и после медикаментозного лечения, а также у 13 условно здоровых детей (контрольная группа). Показано, что у детей с ГОФР статистически достоверно снижено по сравнению с возрастной нормой в среднем на 25—30 % содержание кальция, фосфора, натрия и более чем на 45 % содержание магния. Выявлены также сдвиги в соотношении концентраций Ca:Mg , Ca:Na и P:Na . Медикаментозное лечение у большинства детей с ГОФР приводит к нормализации всех исследованных характеристик, за исключением магния, дефицит которого проявляется как в абсолютной величине его содержания, так и в соотношении концентраций Ca:Mg , что, возможно, указывает на необходимость включения в комплексную программу лечения лекарственных препаратов, содержащих магний.

Генетически обусловленные формы рахита (ГОФР) относятся к группе метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата, характеризующихся генерализованной остеомалацией и деформациями костей скелета. Патогенез этих заболеваний сложен и мало изучен. Известно, что одной из причин деминерализации костной ткани является нарушение метаболизма витамина D на ренальном уровне и дефицит его активной формы $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [1]. Применение витамина D и его метаболитов в комплексе с препаратами кальция и фосфора позволяет добиться благоприятного лечебного эффекта, проявляющегося в частности в положительной динамике минерализации кости, общий уровень которой можно контролировать с помощью обычной рентгенографии, фотоденситометрии, одно- и двухфотонной абсорбциометрии, количественной компьютерной томографии, фотонного рассеивания и ультразвукового метода [14].

Однако имеются многочисленные данные, указывающие на то, что прочностные характеристики костной ткани зависят не только от общего уровня ее минерализации, но и от абсолютных значений и соотношений концентраций основных компонентов минеральной матрицы, а также различных остеотропных химических микроэлементов.

В настоящей работе с помощью нейтронно-активационного анализа, позволяющего исследовать миллиграммовые количества костной ткани, проведено определение абсолютных значений и соотношений концентраций кальция, фосфора, магния, натрия, калия и хлора в биоптатах из крыла подвздошной кости детей с ГОФР до и после лечения.

Материал и методы. Обследовано 20 больных с ГОФР: 16 детей с витамин D-резистентным рахитом, 1 с витамин D-зависимым

рахитом, 1 с почечным тубулярным ацидозом, 1 с болезнью де Тони-Дебре-Фанкони и 1 с остеомалацией, вызванной распространенным пигментно-бородавчатым невусом. Контрольная группа была представлена 13 условно здоровыми детьми (врожденный подвывих головок бедренных костей, солитарные кисты костей верхних конечностей, хондромы фаланг пальцев кисти). Возраст обследованных детей от 12 до 15 лет.

Медикаментозная терапия при ГОФР была направлена на коррекцию обменных нарушений — минерального обмена, метаболического ацидоза, витаминного дефицита и др. Адекватные безопасные дозы витамина D и его метаболитов подбирали с учетом формы заболевания, возраста и массы тела ребенка. Дефицит кальция и фосфора в организме компенсировали назначением глюконата кальция, фитина, глицерофосфата кальция. Проводилась терапия витаминами групп A, E, B. Больной с пигментно-бородавчатым невусом дополнительно назначали кальцитрин (на протяжении 1 мес через каждые полгода). Определение основных биохимических показателей крови и мочи в динамике позволяло исключить гипервитаминоз D и своевременно вносить коррекцию в терапию.

Трепан-биопсию крыла подвздошной кости производили дважды — до начала и примерно через год после начала консервативного лечения. Манипуляцию выполняли под местной анестезией с помощью тонкостенного трубчатого инструмента, изготовленного из титана. Для анализа использовали биоптаты размером 2 мм³.

Анализ содержания основных минеральных компонентов в биоптате костной ткани проводили с использованием активации нейтронами [4]. Биоптаты высушивали в криогенном лиофилизаторе [5] при температуре ниже 0 °C до постоянной массы, запаковывали в капсулы из полиэтилена высокого давления и облучали в горизонтальном канале реактора ВВРЦ, оборудованном пневмопочтой. Плотность потока тепловых нейтронов в канале реактора $2 \cdot 10^{13}$ нейтр./(см²·с). При сухой массе биоптата около 2 мг продолжительность облучения в канале не превышала 5—10 мин. Примерно через 1 мин после облучения (средние временные затраты на извлечение капсулы с образцом из транспортного контейнера и затем образца из капсулы) проводили первое спектрометрическое исследование в течение 10 мин (определение кальция, фосфора, магния), а через 1—1,5 ч — второе в течение 30 мин (определение натрия, хлора, калия). Спектрометрическая установка обеспечивала на выходе разрешение 4 кэВ на линии 1333 кэВ и включала полупроводниковый Ge (Li)-детектор ДГДК-80В и многоканальный анализатор амплитуды импульсов NUC-8192 с персональным компьютером.

Концентрации элементов рассчитывали относительным методом, сопоставляя площади соответствующих фотопиков в исследуемых образцах и эталонах. При этом использовали излучение радионуклидов ⁴⁹Ca, ²⁸Al, ²⁷Mg, ²⁴Na, ³⁸Cl, ⁴²K, образовавшихся в пунктате костной ткани под воздействием нейтронов. Обработку спектров и расчеты концентраций проводили на компьютере по специальным программам. В качестве эталонов использовали смесь из химически чистых ве-

Таблица 1

Содержание ($M \pm m$) некоторых макроэлементов в крыле подвздошной кости в норме и у детей с рахитоподобными заболеваниями до и после лечения

Элемент, мг на 1 г сухой ткани	Рахитоподобные заболевания (n=20)		Возрастная норма (n=13)	Данные литературы для взрослого человека [2, 3, 7—10, 13, 15, 16]	
	до лечения	после лечения		костная ткань*	крыло подвздошной кости
1	2	3	4	5	6
Ca	108±7 $p < 0,05$	146±12	157±18	108÷250	145±5; 176
P	34,4±2,7 $p < 0,05$	42,8±2,6	48,2±4,3	50÷144	77
Mg	0,78±0,07 $p < 0,01$	0,98±0,07 $p < 0,05$	1,43±0,19	0,70÷5,06	—
Na	4,19±0,25	4,78±0,30	4,79±0,45	1,00÷9,45	3,9÷4,77
K	1,14±0,16	0,96±0,11	0,94±0,01	0,49±1,47	0,62±0,15; 1,25
Cl	1,41±0,11	1,76±0,26	1,35±0,20	0,63÷1,81	1,12

Примечание. Здесь и в табл. 2: p — достоверность отличия от нормы по t -критерию.

* Приведены диапазоны вариации средних значений.

ществ. Правильность результатов контролировали параллельным анализом международного стандарта костной ткани МАГАТЭ Н5. Используемые режимы анализа были близки к оптимальным [6], статистические ошибки измерения кальция, фосфора, натрия, хлора не превышали 3 %, магния и калия — 10—20 %.

Результаты и их обсуждение. Средние значения концентраций кальция, фосфора, магния, натрия, калия и хлора в крыле подвздошной кости в группе условно здоровых детей (возрастная норма), а также у больных с ГОФР до и после медикаментозной терапии представлены в табл. 1. Там же приведены данные литературы о содержании этих элементов в целом для костной ткани взрослого человека (диапазоны средних значений) и в крыле подвздошной кости (средние значения и результаты отдельных исследований).

В табл. 2 приведены пары химических элементов, для концентраций которых в крыле подвздошной кости выявлены статистически достоверные корреляционные зависимости, а также

средние величины отношений концентраций этих элементов и значения коэффициентов корреляции.

Из табл. 1 видно, что полученные значения концентраций исследованных элементов в крыле подвздошной кости вписываются в диапазоны, приводимые в литературе для костной ткани. Результаты для кальция, натрия, калия, хлора очень хорошо согласуются с имеющимися данными о содержании этих элементов в крыле подвздошной кости взрослого человека [2, 3, 7—10, 13, 15, 16]. Хотя в доступной нам литературе нет данных о содержании магния, а единственное приведенное значение для фосфора несколько выше полученного нами, хорошее согласование по всем остальным исследованным элементам позволяет заключить, что у здоровых детей к 12—15 годам макроэлементный состав крыла подвздошной кости практически не отличался от такового у взрослых.

Вывод о сравнительно раннем формировании макроэлементного состава костной ткани под-

Таблица 2

Отношения ($M \pm m$) и корреляции концентраций некоторых макроэлементов в крыле подвздошной кости в норме и у детей с рахитоподобными заболеваниями до и после лечения

Пары элементов	Возрастная норма (n=13)		Рахитоподобные заболевания (n=20)			
	отношение	r	до лечения		после лечения	
			отношение	r	отношение	r
1	2	3	4	5	6	7
Ca—P	3,30±0,21	0,80	3,30±0,15	0,81	3,50±0,14	0,87
Ca—Mg	110±4	0,96	150±15 $p < 0,05$	0,73	150±7 $p < 0,01$	0,76
P—Mg	37,0±3,2	0,66	50,0±7,1	0,48	44,0±2,3	0,71
Ca—Na	34,0±2,5	0,58	26,0±1,4 $p < 0,05$	0,70	32,0±1,9	0,58
P—Na	10,5±0,8	0,59	8,3±0,5 $p < 0,05$	0,70	9,1±0,5	0,53
Mg—Na	0,305±0,080	—	0,193±0,016 $p < 0,01$	0,48	0,215±0,016 $p < 0,02$	—
Na—Cl	4,30±0,65	—	3,20±0,19	0,72	3,20±0,26	—
Na—K	7,02±1,2	—	4,8±0,5	0,56	6,4±0,7	—
K—Cl	0,82±0,13	—	0,86±0,11	0,47	0,60±0,06	—

Примечание. r (коэффициент корреляции): для выделенных значений $p < 0,01$; для невыделенных значений $p < 0,05$; прочерк — статистически достоверных корреляций не обнаружено.

тверждается и данными работы [16], в которой не было обнаружено различий в содержании кальция, фосфора и магния в кортикальной костной ткани у детей в возрасте от 6 до 13 лет и у взрослых 20—74 лет.

Известно, что в костной ткани содержится около 99,9 % кальция, 87 % фосфора и 50 % магния [7], при этом соотношение концентраций Ca:P и Ca:Mg в норме принято считать равным соответственно 2:1 и 55:1. Первое соотношение может быть получено и из стехиометрического расчета в предположении, что в костной ткани оба этих элемента представлены в виде гидроксиапатита. Однако, по нашим данным, в крыле подвздошной кости в норме соотношение этих элементов существенно отличается от вышеприведенных значений и составляет соответственно 3,3:1 и 110:1. Принимая во внимание полученные абсолютные средние значения концентраций (см. табл. 1), можно заключить, что крыло подвздошной кости по сравнению с другими костями относительно обеднено фосфором и магнием — в среднем соответственно на 65 и 100 %.

Хотя натрий, как и хлор, является основным электролитом экстрацеллюлярного пространства, его в значительной мере можно считать и макроэлементом минеральной матрицы, так как известно, что ионы натрия диффундируют в гидратный слой кристаллов оксиапатита, а также внедряются в поверхность кристаллов, замещая другие ионы, например ионы кальция [8]. Поскольку соотношение концентраций Na:Cl в экстрацеллюлярном пространстве близко к 1:0,8, то, пренебрегая незначительным количеством внутриклеточного натрия, можно по данным табл. 1 и 2 определить, что на долю минеральной матрицы крыла подвздошной кости в норме приходится около 65 % от общего содержания элемента. Эта величина близка к оценке пула медленнообменного натрия (т. е. связанного с минеральной матрицей) в большеберцовой кости человека (60 %), полученной методом *in vivo* нейтронно-активационного анализа [11].

У детей с ГОФР в крыле подвздошной кости статистически достоверно снижено по сравнению с возрастной нормой в среднем на 30 % содержание кальция и фосфора, а также более чем на 45 % содержание магния (см. табл. 1). Абсолютные значения и соотношение внутриклеточного (калий) и внеклеточного (хлор) объемов соответствуют норме (см. табл. 1 и 2), а содержание натрия, связанного с минеральной матрицей, составляет лишь 45 %, т. е. меньше нормы на 35 %. Помимо отличия абсолютных значений концентрации основных компонентов минеральной матрицы, при ГОФР наблюдаются и статистически достоверные сдвиги соотношения концентраций таких элементов, как Ca:Mg, Ca:Na и P:Na.

В норме в крыле подвздошной кости выявлены статистически достоверные корреляции между химическими элементами, представляющими в основном минеральную матрицу (см. табл. 2). При ГОФР в результате существенной деминерализации достаточно отчетливо проявляются также и корреляционные зависимости между элементами, характеризующими преимущественно

состояние органического матрикса или остеоида — Na:Cl, Na:K, K:Cl.

В результате консервативного лечения концентрация кальция, фосфора и натрия в крыле подвздошной кости у больных с ГОФР в среднем повысилась до уровня нормы (см. табл. 1). Концентрация магния хотя и несколько возросла, но все же осталась достоверно ниже нормы более чем на 30 %. Увеличение содержания магния точно соответствует приросту кальция, вследствие чего и после лечения соотношение этих элементов осталось на исходном, резко отличающемся от нормы уровне (см. табл. 2). Все остальные соотношения концентраций макроэлементов в крыле подвздошной кости приблизились к норме, при этом корреляционные зависимости между элементами минеральной матрицы сохранились, а между основными электролитами, как это характерно для полноценной костной ткани, не проявились.

Следует отметить, однако, что у 2 детей с витамин D-резистентным и у больного с витамин D-зависимым рахитом добиться стойкой ремиссии заболевания не удалось. Дети плохо прибавляли в росте, но болевой синдром у них отсутствовал. Улучшения и стабилизации фосфорно-кальциевого обмена удалось достигнуть лишь через 6 мес после начала лечения, в связи с чем потребовалась постоянная коррекция доз витамина D и его метаболитов. Рентгенологическая картина у этих больных соответствовала исходной. Концентрация магния в биоптатах была снижена, а содержание фосфора и кальция не проявляло заметной динамики.

У больного с генерализованной остеомаляцией, обусловленной обширным пигментно-бородавчатым невусом, лечение не дало эффекта. Как показывают наши наблюдения и данные литературы [12], отрицательная динамика заболевания связана с воздействием на костную ткань продуктов секреции невусов, вызывающих ее рассасывание. В биоптате после лечения выявлено существенное уменьшение содержания магния, резкое увеличение содержания фосфора и заметное снижение уровня кальция.

Таким образом, у детей с ГОФР в крыле подвздошной кости обнаружены существенные изменения минеральной компоненты — выраженный дефицит кальция, фосфора, натрия и особенно магния, а также сдвиги в соотношениях концентраций этих элементов. Медикаментозное лечение у большинства больных приводит к нормализации всех исследованных характеристик костной ткани, за исключением содержания магния, дефицит которого проявляется как в абсолютном значении концентрации этого элемента, так и в соотношении концентраций Ca:Mg. Последнее, возможно, указывает на необходимость включения в комплексную программу лечения детей с ГОФР лекарственных препаратов, содержащих магний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бауман В. К. Биохимия и физиология витамина D. — Рига, 1989.
2. Боуэн Г., Гиббонс Д. Радиоактивационный анализ. — М., 1968.

3. Бутко В. С. // Уровская болезнь в Забайкалье.— Иркутск, 1974.— Вып. 1.— С. 83—88.
4. Зайчик В. Е. // Мед. радиология.— 1987.— № 9.— С. 47—50.
5. Зайчик В. Е., Цисляк Ю. В. // Лаб. дело.— 1981.— № 2.— С. 100—101.
6. Корело А. М., Квасов В. И., Зайчик В. Е. // Ядерные методы анализа вещества.— М., 1977.— С. 288.
7. Москалев Ю. И. Минеральный обмен.— М., 1977.
8. Ньюман У., Ньюман М. Минеральный обмен кости: Пер. с англ.— М., 1961.
9. Человек: Медико-биологические данные: Пер. с англ.— М., 1977.
10. Bratter P., Gawlik D., Lausch J. et al. // J. Radioanal. Chem.— 1977.— Vol. 37.— P. 393—403.
11. Comar D., Riviere R., Raynaud C. et al. // Radioactive Isotope in Klinik und Forschung.— 1968.— Vol. 8.— P. 186—196.
12. Horilum F., Marin C. // J. Pediatr.— 1977.— № 1.— P. 56—60.
13. Iyenger G., Kollemmer W., Bowen H. // The elemental composition of human tissues and body fluids.— New York, 1978.— P. 151.
14. Tothill P. // In vivo body composition studies.— New York, 1990.— P. 107—116.
15. Woodard H. // Health Phys.— 1962.— Vol. 8, N 5.— P. 513—517.
16. Woodard H., White D. // Br. J. Radiol.— 1986.— Vol. 59, № 708.— P. 1209—1218.

ESTIMATION OF BONE TISSUE COMPOSITION IN CHILDREN WITH GENETICALLY CAUSED TYPES OF RICKETS DURING THE TREATMENT

A. P. Berezniy, A. I. Snetkov, V. E. Zaichik

Before and after drug therapy the absolute concentration and concentration correlations of Ca, P, Mg, Na, K, Cl in bioplate of the upper flaring portion of the ileum were determined in 20 children with genetically caused types of rickets (GCTR) as well as in 30 healthy children (control group) using neutron activating analysis. It was shown that in children with GCTR the contents of Ca, P, Na were statistically reliably decreased on average 25—30 % in comparison with healthy children, Mg content — on more than 45 %. The changes in concentration correlations of Ca:Mg, Ca:Na, P:Na were observed. In most children with GCTR the drug therapy resulted in normalization of all tested parameters except Mg. Mg deficit was noted both in its absolute concentration and in Ca:Mg concentration correlation. Possibly, it was the indication of the necessity to include Mg containing drugs into the complex treatment.

© Коллектив авторов, 1994

О. А. Малахов, А. А. Беляева, А. В. Блинов

ПРЕДОПЕРАЦИОННОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ ДИСТРАКЦИОННОГО АППАРАТА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ РАЗВИТИЯ КИСТИ У ДЕТЕЙ

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, Москва

Проведено оперативное лечение 66 детей с различными пороками развития кисти. Показано важное значение серийной ангиографии кисти и предплечья в предоперационном обследовании больных. Применение метода distraction с использованием разработанного в отделении аппарата дало возможность увеличить объем местных пластических ресурсов при синдактилии и рубцовых деформациях кисти, а также позволило удлинить недоразвитые костные сегменты при тяжелых пороках развития кисти. У большинства больных получены хорошие и удовлетворительные результаты.

За период с 1987 по 1992 г. в отделении детской ортопедии ЦИТО находились 66 больных с различными пороками развития кисти, которым было проведено лечение с применением разработанного в клинике дистракционного аппарата. По диагнозам больные распределялись следующим образом: эктродактилия — 9 человек, брахидактилия — 12, амниотические деформации — 22, простая синдактилия — 8, клинодактилия — 5, рубцовые деформации кисти — 8, центральная полидактилия — 2. Приведенные данные свидетельствуют о том, что у большинства пациентов была тяжелая врожденная патология кисти.

Основными методами обследования больных в предоперационном периоде являлись общеклинический, рентгенологический, рентгеноангиографический. По данным литературы [1, 2], ангиографические исследования верхней конечности, проведенные при различных пороках развития кисти, выявили значительные нарушения формирования сосудистой системы. Опасность оперативных вмешательств в условиях измененной анатомии магистральных сосудов возрастает, незнание ее особенностей может привести к тяжелым осложнениям.

Анализ результатов ангиографии, проведенной у 22 наших больных (23 исследования), позволил обнаружить серьезные нарушения формирования артериальной и венозной сети недоразвитых конечностей. У большинства больных, помимо общего обеднения кровоснабжения пораженной конечности, имелись такие отклонения, как высокое деление плечевой артерии, гипоплазия мелких сосудов предплечья: присутствовала, как правило, одна недоразвитая межкостная артерия, дающая небольшое количество мышечных ветвей (в норме должно быть 2—3 межкостных артерии). Отмечались также незамкнутость или отсутствие ладонных артериальных дуг, гипоплазия общих ладонных пальцевых артерий, особенно питающих пораженные сегменты, гипоплазия, а в некоторых случаях и аплазия собственных ладонных пальцевых артерий, кровоснабжающих недоразвитые пальцы. При поражениях, сопровождавшихся синдактилией, обнаруживалось также низкое деление общих ладонных пальцевых артерий на собственные пальцевые артерии, что имеет важное значение при проведении оперативных вмешательств. У большинства больных венозный отток осуществлялся только по поверхностным венам, отмечалась гипоплазия глубоких вен кисти и предплечья. Все это создавало условия для неадекватного кровоснабжения в месте будущей операции — снижения его с развитием элементов недостаточности по артериовенозному типу.

Данные ангиографии учитывались нами при проведении операций на кисти, знание анатомии сосудистой сети позволило в предоперационном периоде определить возможность и объем оперативного вмешательства.

У ряда больных ангиографическое исследование предплечья и кисти проводили перед операцией и через 2—3 года после нее. После операции отмечалось улучшение кровоснабжения недоразвитых сегментов: увеличивался просвет общих