

ПОВРЕЖДЕНИЯ ГРУДНОГО И ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛОВ ПОЗВОНОЧНИКА НА ФОНЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

В.Н. Меркулов, С.С. Родионова, В.К. Ильина, А.В. Жигачева, С.В. Лапкина

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

Комплексное обследование 123 детей с болями в спине и наличием клиновидной деформации тел позвонков (данные рентгенографии) показало, что в 10,5% случаев эти изменения были проявлением ювенильной формы остеопороза. Подтверждением диагноза ювенильного остеопороза служило уменьшение на 10% и более относительно возрастной нормы массы кости, оцениваемой по ее минеральной плотности (МПК) методом рентгеновской двухэнергетической денситометрии. Соответствие этой потери массы кости остеопорозу доказано результатами сравнительной гистоморфометрии биоптатов из крыла подвздошной кости пациентов с различной степенью потери МПК. Сопоставление данных гистоморфометрии с результатами оценки эффективности клонирования стромальных клеток костного мозга (ЭКОКф) выявило также, что дефицит МПК связан со снижением интенсивности костеобразования, обусловленным генетическим дефектом клеток-предшественников остеобластов. При этом эти изменения предвещают выявляемую инвазивными и неинвазивными методами потерю массы кости. Показана также возможность фармакологической коррекции дефицита костной массы у детей.

Complex examination of 123 children with back pain and wedge-shaped vertebra body deformity (according to X-ray data) showed that those changes were the manifestation of juvenile osteoporosis in 10,5% of cases. Diagnosis of juvenile osteoporosis was confirmed by the decrease of bone mass by 10% and over versus the norm. It was detected using DEXA. Conformity of that bone loss to osteoporosis was proved by comparative histomorphometry of biopiate from the upper flaring portion of the ileum in patients with BMD loss. Comparison of histomorphometry data and activity of the bone marrow stromal cell cloning showed that BMD loss was connected with the decrease of bone formation; the later was stipulated by genetic defect of osteoblasts cell-precursors. Those changes preceded to bone mass loss that could be detected by invasive or noninvasive methods. The possibility of pharmacological correction of bone mass deficit in children was shown.

По значимости ранней диагностики, профилактики и лечения остеопороз (ОП) у взрослых занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний, уступая только болезням сердечно-сосудистой системы, онкологической патологии и сахарному диабету. Согласно общепринятому на сегодняшний день определению, ОП является прогрессирующим системным заболеванием, характеризующимся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники трабекул, что увеличивает хрупкость костей и повышает риск переломов.

Как отметил более 25 лет назад С.Е. Dent [4], старческий ОП представляет собой «педиатрическое» заболевание. Созданная в июле 1998 г. Рабочая группа ВОЗ, перед которой была поставлена задача разработать план развития и внедрения во всемирном масштабе стратегии лечения и профилактики ОП, констатировала, что в возникновении ОП важнейшее значение имеет количество костной ткани, накопленное к периоду зрелости (пик костной массы). Неслучайно поэтому среди рекомендаций Рабочей группы первая сформулирована

на так: «следует помнить, что профилактика ОП начинается с правильного формирования кости в период роста. Необходимо выявлять и корректировать факторы, влияющие на формирование кости в детстве» [2]. Поскольку проведение скрининговых исследований минеральной плотности кости (МПК) в популяции «неоправданно с финансовой точки зрения, ... необходимо выполнение остеоденситометрии лицам с одним или более факторами риска». Однако до настоящего времени неясно, что следует относить к факторам риска развития ОП в детском возрасте, т.е. на сегодняшний день не определены показания к выполнению денситометрии. Предположение, что одним из таких показаний у детей являются компрессионные переломы позвоночника, легло в основу нашей работы.

Цель исследования состояла в разработке критериев ранней диагностики и дифференциальной диагностики компрессионных переломов тел позвонков у детей на фоне ювенильного ОП и вследствие травмы, а также в определении показаний к медикаментозному лечению при уменьшении костной массы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 123 ребенка в возрасте от 4 до 16 лет, наблюдавшиеся в отделении детской травмы и в детской поликлинике ЦИТО в период с 1994 по 1999 г. Все пациенты обратились за медицинской помощью в связи с болями в спине; при рентгенологическом обследовании у них была выявлена клиновидная деформация одного или нескольких тел позвонков. Для исключения ювенильного ОП как возможной причины компрессионных переломов и клиновидной деформации тел позвонков всем больным проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (денситометрия). Оценивалась МПК тел поясничных позвонков и проксимального отдела бедренной кости (шейка бедра, большой вертел, треугольник Варда). Выявлено 36 пациентов с дефицитом МПК, из них у 29 имелись указания на травму, у 7 клиновидная деформация тел позвонков развилась без травмы.

Среди детей с нормальными показателями МПК были выделены 12 пациентов, прошедших полное обследование, включая биохимическое исследование крови и мочи, компьютерную томографию (в дальнейшем 1-я группа). У 6 из них диагностированы травматические компрессионные переломы тел позвонков, у других 6 детей клиновидная деформация тел позвонков расценена как признак юношеского кифоза.

36 пациентов с низкой МПК по данным денситометрии были разделены на две группы в зависимости от степени потери костной массы в поясничном отделе позвоночника: с потерей МПК до 20% от возрастной нормы (в дальнейшем 2-я группа — 26 детей) и свыше 20% (в дальнейшем 3-я группа — 10 детей). Все три группы пациентов значимо не различались по возрасту и полу, что позволило сравнить исходные показатели 2-й (потеря МПК до 20%) и 3-й (потеря МПК более 20%) групп с показателями, полученными у пациентов 1-й группы (без потери МПК).

Всем пациентам выделенных групп проводились рентгенография позвоночника, биохимическое исследование крови и мочи с оценкой показателей кальциевого обмена, маркеров костной резорбции и костеобразования. Для подтверждения потери костной массы, а также для уточнения некоторых звеньев патогенеза ювенильного ОП было предпринято гистоморфометрическое исследование биоптатов из крыла подвздошной кости и изучение колониеобразующей активности стромальных клеток костного мозга. Гистоморфометрическое исследование биоптатов проводилось в Институте биомедицинских технологий (доктор мед. наук В.Н. Швеи). Оценивались объемная плотность губчатой кости, ширина трабекул и кортикальной пластинки, подсчитывалось количество костных клеток (остеобластов и остеокластов). Эффективность колониеобразования фибробластоподобных клеток (ЭКОКф) определяли по формуле: $\text{ЭКОКф} = \frac{\text{число выросших колоний}}{\text{число эксплантированных клеток}}$. Взаи-

мозависимость стромальных колониеобразующих клеток (КОКф), экзогенных ростостимулирующих факторов (ксенофидер — КФ) и аутологических ростостимулирующих факторов (аутофидер — АФ) изучали по схеме, включающей 4 варианта: 1) со сменой среды («сброс») без добавления КФ — оценка собственной пролиферативной активности стромальных клеток в отсутствие стимуляции КФ и АФ; 2) без смены среды (без «сброса») и без добавления КФ — оценка пролиферативной активности стромальных клеток под воздействием аутологических факторов; 3) со сменой среды («сброс») с добавлением КФ — оценка пролиферативной активности стромальных клеток под воздействием внешних (гетерогенных) ростостимулирующих факторов; 4) без смены среды (без «сброса») с добавлением КФ — оценка пролиферативной активности стромальных клеток под суммарным воздействием АФ и КФ.

Все участвовавшие в исследовании пациенты получали общепринятое комплексное восстановительное лечение; пациентам с дефицитом костной массы в поясничном отделе позвоночника от 10% и выше назначали альфакальцидол (альфа-D₃ TEVA или оксидевит) в дозе до 1 мкг в сутки и препараты кальция (кальций-Сандоз форте 500–1000 мг в сутки или соли кальция — лактат, карбонат, глицерофосфат, глюконат до 1,5 г в сутки).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании клинических (травма в анамнезе, сопровождавшаяся кратковременной задержкой дыхания и болью в спине) и рентгенологических данных (индекс клиновидности ниже 0,92) компрессионный перелом тел одного либо нескольких грудных или поясничных позвонков диагностирован у 75 из 123 обследованных пациентов. В случаях свежей травмы диагноз подтвержден с помощью компьютерной томографии у 21 больного. Однако эти исследования не позволяли уточнить причину переломов, так как определяемая рентгенологически клиновидная деформация является общей для травматических переломов и переломов на фоне ювенильного ОП.

С помощью рентгеновской денситометрии было оценено отклонение МПК от возрастной нормы (Z-критерий). Снижение МПК в поясничном отделе позвоночника разной степени выраженности установлено у 36 (29%) из 123 обследованных детей. При этом у 26 (21%) пациентов выявлен дефицит МПК до 20% (2-я группа), а у 10 (8%) больных — выше 20% от возрастной нормы (3-я группа).

Компрессионные переломы тел позвонков были диагностированы у 6 (50%) из 12 пациентов без потери МПК, у 22 (84,6%) из 26 детей с дефицитом МПК до 20% и у 7 (70%) из 10 больных с дефицитом МПК более 20%. Клиновидные деформации у пациентов 1-й группы без травмы в анамнезе были расценены как начальные проявления юношеского кифоза, у пациентов с дефицитом МПК без трав-

мы в анамнезе — как патологические переломы на фоне ювенильного ОП.

При сборе анамнеза мы оценивали факторы, играющие, согласно литературным данным [3], важнейшую роль в формировании пика костной массы: потребление кальция и физическую активность, наличие сопутствующих заболеваний. Существенной роли недостатка пищевого кальция в развитии ОП в нашем исследовании не выявлено, хотя в целом у всех обследованных нами больных суточное количество пищевого кальция было ниже рекомендованных норм потребления (на 200–300 мг). У пациентов 2-й и в еще большей степени у больных 3-й группы (с дефицитом МПК свыше 20%) по сравнению с детьми 1-й группы отмечено снижение физической активности. Кроме того, в группах с дефицитом МПК чаще, чем в 1-й группе, встречались сопутствующие заболевания.

Интенсивность болевого синдрома у пациентов с потерей МПК более 20% оказалась выше, чем у пациентов 1-й группы, хотя разница и не была достоверной. При объективном обследовании в 3-й группе выявлен больший по сравнению с 1-й группой процент пациентов с кифозом, плоскостопием, болезненностью при пальпации остистых отростков.

При рентгенологическом обследовании определяли индекс клиновидности (физиологическим считали показатель не менее 0,92). Средние значения индекса клиновидности в группах детей с дефицитом МПК оказались достоверно сниженными (табл. 1). Только у 3 из 10 пациентов 3-й группы обнаружены двояковогнутые деформации замыкательных пластинок. При детальном анализе данных денситометрии выявлено, что дефицит костной массы у этих пациентов превышал 30%. У больных 3-й группы отмечено также наибольшее число компримированных позвонков (в среднем $2,7 \pm 0,21$). Это соответствует данным литературы, согласно которым у пациентов с ювенильным ОП часто страдает позвоночник, что проявляется множественными компрессионными переломами [1, 5]. Интересно, что исходная МПК в поясничном отделе позвоночника была у наших пациентов ниже, чем в шейках бедер, независимо от наличия и степени дефицита костной массы. Это может объяснять высокую частоту компрессионных переломов тел позвонков у детей.

Таким образом, нам не удалось выявить четких клинико-рентгенологических критериев для дифференциальной диагностики компрессионных переломов тел позвонков при нормальной плотности костной ткани и при ОП, хотя у пациентов с потерей МПК свыше 20% отмечались большая выраженность болевого синдрома, большее число компримированных позвонков, более выраженная их клиновидная деформация. В то же время двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия позволяет легко дифференцировать эти состояния.

Показатели гомеостаза кальция и фосфора у больных трех анализируемых групп достоверно не

Табл. 1. Индекс клиновидности у пациентов трех выделенных групп

Индекс клиновидности	1-я группа (n=12)	2-я группа (n=26)	3-я группа (n=10)
	число пациентов		
0,92–0,8	12	19	–
0,8–0,7	–	7	7
<0,7	–	–	3
Среднее значение индекса ($M \pm m$)	$0,89 \pm 0,008$	$0,82 \pm 0,007^*$	$0,73 \pm 0,02^*$

* $p < 0,01$ при сравнении с 1-й группой.

различались. Вместе с тем содержание в сыворотке крови щелочной фосфатазы и экскреция оксипролина с мочой были несколько повышены у пациентов всех трех групп, причем и во 2-й группе (потеря МПК до 20%), и в 3-й (более 20%) уровень этих маркеров был достоверно выше, чем в 1-й группе (без дефицита костной массы). Выявленное повышение уровня маркеров костеобразования и костной резорбции не позволяло однозначно судить о характере нарушения процессов моделирования и ремоделирования костной ткани у наших пациентов.

Согласно данным гистоморфометрического исследования, во 2-й группе детей объем губчатой кости был меньше, чем в 1-й, а в 3-й группе — меньше, чем во 2-й, и достоверно меньше, чем в 1-й (табл. 2), что соответствует результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. По литературным сведениям [6, 7], объем губчатой кости у детей в норме составляет около 24%. У 4 наших больных 2-й группы и у всех пациентов 3-й группы он оказался существенно меньше соответствующих нормальных значений.

Уменьшение объема губчатой кости во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й группой сопровождалось увеличением объема жирового костного мозга. В 3-й группе масса жировой ткани была максимальной, во 2-й группе — несколько меньше, а в 1-й — минимальной. Средние значения ширины трабекул, толщины кортикальных пластинок и их порозности в трех анализируемых группах достоверно не различались и не выходили за рамки приводимых в литературе нормальных показателей [6]. В то же время у 3 пациентов 2-й группы с дефицитом МПК от 10 до 19% и у 1 пациента 3-й группы с потерей МПК более 20% выявлено не только снижение массы губчатой кости, но и существенное уменьшение ширины кортикальных пластинок по сравнению с нормальными показателями. Таким образом, методом гистоморфометрии у 9 пациентов верифицирован ОП с преимущественной потерей губчатой кости, у 4 больных — ОП смешанного типа (с потерей губчатой и кортикальной кости). Кроме того, выявлено статистически достоверное ($p < 0,01$) уменьшение пула остеокластов во 2-й ($2,29 \pm 0,45$) и 3-й ($2,7 \pm 0,56$) группах

Табл. 2. Данные гистоморфометрического исследования в трех выделенных группах пациентов ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=5)
Объем губчатой кости, %	28,4±2,16	24,39±2,03	17,7±1,76*
Объем жировой ткани, %	9,78±1,64	17,9±1,78*	18,48±4,29
Ширина трабекул, мм	0,17±0,01	0,21±0,08	0,15±0,01
Ширина первой кортикальной пластинки, мм	0,85±0,11	0,87±0,14	0,74±0,07
Ширина второй кортикальной пластинки, мм	0,97±0,13	0,67±0,07	1,13±0,34
Порозность первой кортикальной пластинки, %	6,47±1,64	8,18±2,26	5,2±3,2
Порозность второй кортикальной пластинки, %	10,97±3,29	13,9±4,68	12,5±4,9
Остеобласты	12,12±3,48	14,88±2,67	18±3,02
Остеокласты	6,23±3,8	2,29±0,45*	2,7±0,56*

* $p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой.

по сравнению с 1-й (6,23±3,8), что свидетельствует против теории усиления костной резорбции у пациентов с ювенильным ОП.

Итак, на основании инвазивного исследования ювенильный ОП достоверно выявлен нами у 13 (10,5%) из 123 детей с компрессионными переломами тел позвонков (у 3 пациентов с потерей МПК от 10 до 19% и у всех 10 пациентов с дефицитом МПК более 20% от возрастной нормы).

С учетом данных литературы о роли генетических факторов в формировании пика костной массы мы оценили пролиферативный потенциал клеток-предшественников остеобластов (табл. 3). По сравнению с 1-й группой колониеобразующая активность была достоверно снижена как во 2-й, так и в 3-й группе, что свидетельствует о дефекте клеток-предшественников остеобластов у детей с дефицитом МПК и о важной роли генетических факторов в патогенезе ювенильного ОП. Подтверждается также гетерогенность механизмов развития ОП, поскольку у некоторых пациентов со сниженной МПК отмечена высокая эффективность клонирования. Полученный нами хороший эффект при стимуляции колониеобразования гетерогенными ростостимулирующими факторами позволяет предполагать, что выявленное снижение пролиферативной активности может быть связано со свойствами самих клеток, а не с нарушением регуля-

торных влияний. Следует сказать, что среди пациентов 1-й группы (без потери МПК) было 2 больных с невысокой по сравнению с остальными детьми данной группы колониеобразующей активностью, и это дает основание отнести их к группе риска развития ОП.

Сохраняющийся хороший ответ клеток-предшественников остеобластов на гетерогенные ростостимулирующие факторы (отмечен у наших пациентов при оценке ЭКОКФ) предполагает эффективность медикаментозной терапии. Поскольку остеобласты содержат рецепторы к кальцитриолу — активному метаболиту витамина D, терапия альфакальцидолом также представляется патогенетически оправданной.

Двухлетнее наблюдение за пациентами и контрольные денситометрические исследования позволили оценить динамику МПК у наших пациентов и определить показания к медикаментозной терапии при дефиците костной массы различной степени выраженности.

В процессе динамического наблюдения пациенты 2-й группы разделились на три подгруппы. Первая подгруппа — 11 детей, у которых МПК нормализовалась в течение 1 года без медикаментозного лечения на фоне ЛФК, массажа и достаточного потребления кальция. Вторая подгруппа — 8 пациентов, у которых МПК нормализовалась в течение 1 года на фоне медикаментозной терапии (препараты кальция и альфакальцидол). Третья подгруппа — 7 пациентов, у которых через 1 год на фоне комплексного лечения, включавшего медикаментозную терапию, МПК оставалась сниженной, в связи с чем указанное лечение проводилось им в течение еще одного года.

У детей первой подгруппы исходный дефицит МПК в поясничном отделе позвоночника был менее 10% (в среднем 7,98% от возрастной нормы), у детей второй подгруппы он составлял в среднем 11,04%, у детей третьей подгруппы — 16,63%. В 3-й группе пациентов исходная потеря МПК равнялась в среднем 31,14%. За 2 года наблюдения у некоторых пациентов 2-й и 3-й групп со значительным исходным дефицитом костной массы показатель МПК так и не нормализовался.

Табл. 3. Эффективность колониеобразования стромальных клеток костного мозга в трех выделенных группах пациентов ($M \pm m$)

Вариант исследования	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=5)
Клетки со сменой среды	74,6±2,3	33,7±4*	55,2±5,2*
Клетки без смены среды	82,4±5,4	39,4±4*	57,4±3,7*
Клетки со сменой среды+ксенофидер	98±5,6	59,2±7,2*	72,2±4,6*
Клетки без смены среды+ксенофидер	103,4±5,3	60,9±6,3*	84,6±7,2*

* $p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой.

Учитывая полученные данные, мы полагаем, что медикаментозная терапия показана детям с потерей костной массы более 10% от возрастной нормы. Поскольку формирование пика костной массы происходит в детском возрасте, медикаментозную терапию следует продолжать до нормализации МПК.

В процессе динамического наблюдения наиболее значимый прирост костной массы за 2 года отмечен в поясничном отделе позвоночника. Восстановление высоты клиновидно деформированных тел позвонков у больных с ювенильным ОП отстает по времени от прироста МПК и зависит от исходных величин компрессии и дефицита МПК. Так, у пациентов 2-й группы индекс клиновидности исходно составлял в среднем $0,82 \pm 0,007$, через 1 год — $0,88 \pm 0,07$, через 2 года — $0,91 \pm 0,005$. В 3-й группе он равнялся соответственно $0,73 \pm 0,02$, $0,76 \pm 0,02$ и $0,82 \pm 0,015$.

ВЫВОДЫ

1. Ювенильный остеопороз является одной из причин компрессионных переломов тел позвонков у детей. Сходство клинико-рентгенологических проявлений травматических переломов и патологических переломов на фоне ювенильного ОП требует включения в алгоритм обследования рентгеновской денситометрии. Снижение МПК на 10% и более от возрастной нормы может быть основанием для постановки диагноза ювенильного остеопороза; пациентов с меньшей потерей МПК следует отнести к группе риска.

2. Результаты статической гистоморфометрии свидетельствуют о том, что потеря костной ткани не связана с усилением костной резорбции. Снижение колониеобразующей активности клеток-

предшественников остеобластов у пациентов с дефицитом МПК указывает на нарушение их генетически детерминированной способности к пролиферации и дифференцировке и подтверждает нарушение процессов костеобразования при ювенильном остеопорозе.

3. Лечение детей с компрессионными переломами на фоне ювенильного остеопороза должно быть комплексным и включать, помимо ортопедических мероприятий, применение лекарственных средств, влияющих на метаболизм костной ткани. Назначение альфакальцитриола в суточной дозе до 1 мкг и препаратов кальция до 1,5 г в сутки целесообразно при потере костной массы более 10% от возрастной нормы. Лечение должно проводиться до нормализации минеральной плотности кости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зарубина Н.А., Бухман А.И., Рожинская Л.Я., Дорохов И.И., Князева П.П. Клиника, диагностика, гормональная и медикаментозная терапия остеопороза: Метод. рекомендации. — М., 1989.
2. Рекомендации Рабочей группы ВОЗ по обследованию и лечению больных с остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — N 4. — С. 2-7.
3. Chesnut C.H., Matcovic V. // Osteoporosis / Eds. C. Christiansen, J.S. Johansen. — Copenhagen, 1987. — P. 844-949.
4. Dent C.E. // Clinical aspects of metabolic bone disease. — Amsterdam, 1973. — P. 6.
5. Dimar J.R. 2nd, Campbell M., Glassman S.D., Puno R.M., Johnson J.R. // Am. J. Orthop. — 1995. — Vol. 24, N 11. — P. 865-869.
6. Glorieux F.H., Travers R., Taylor A. et al. // Bone. — 2000. — Vol. 26, N 2. — P. 103-109.
7. Rauch F., Travers R., Norman M.E. et al. // J. Bone Miner. Res. — 2000. — Vol. 15, N 5. — P. 957-963.

VII СЪЕЗД ТРАВМАТОЛОГОВ-ОРТОПЕДОВ РОССИИ

18-20 сентября 2002 года, Новосибирск

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова
Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
Российская Ассоциация травматологов-ортопедов



- Организация и перспективы развития травматолого-ортопедической службы в XXI веке (материально-техническое обеспечение отрасли, подготовка кадров)
- Новые технологии в травматологии и ортопедии
- Заболевания и повреждения позвоночника (профилактика, диагностика, лечение, реабилитация)
- Гнойные осложнения в травматологии и ортопедии (профилактика и лечение)
- Огнестрельные повреждения

ГУН ЦИТО им. Н.Н. Приорова Минздрава России, 125299, Москва, ул. Приорова, 10

Новосибирский НИИТО Минздрава России, 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17

Ассоциация травматологов-ортопедов России

Тел.: (095) 450 24 72, 450 38 31, 450 09 24, Факс: 154 31 39. Email: cito@cito-priorov.ru