

## СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ПОРУШЕННЯХ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ НА ФОНІ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ

### Безсмертний Ю.О.

*НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова*

**Вступ.** Порухнення репаративного остеогенезу та формування хибних суглобів супроводжуються структурно-функціональними змінами кісткової тканини. Обмеження або відсутність навантаження на ушкоджену кінцівку, тривала іммобілізація зумовлюють зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), сприяють розвитку остеопенії та остеопорозу [3]. Так, у 91,7% хворих з хибними суглобами на рівні стегна та кісток гомілки відмічається зниження МНЩК, при цьому у 74,1% розвивається остеопороз [2, 4]. Розвиток остеопорозу та остеопенії реєструється у 88% хворих з сповільненою консолидацією переломів [1].

Відомо, що наявність остеопорозу обмежує застосування накісткових фіксаторів, викликає їх нестабільність, збільшує терміни консолидації кісткових уламків, підвищує ризик розвитку повторного перелому, негативно впливає на репаративний остеогенез [2, 4]. В останні роки встановлено, що порушення обміну сірковмісних амінокислот – гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) негативно впливає на структурно-функціональний стан кісткової тканини, підвищує ризик розвитку остеопорозу та остеопоротичних переломів [5, 8]. Остеотоксичну дію ГГЦ здебільшого пов'язують з активацією остеокластогенезу та посиленням процесів резорбції кісткової тканини [6, 7]. Вплив високих рівнів гомотеїну на кісткову тканину в значній мірі реалізується через судинні механізми, шляхом оксидативного та проатерогенного пошкодження периферичних судин, порушення судинної продукції оксиду азоту та посилення фібробластичної експресії трансформуючого фактору росту - бета 1 (ТФР-β1) [6], а останні, як відомо, залучені до регуляції остеогенезу та загоєння переломів. Не виключено, що ГГЦ впливаючи на структурно-функціональний стан кісткової тканини може істотно змінювати остеорепаративний процес, однак детальних досліджень в цьому напрямку не проводилось.

**Мета та завдання дослідження:** оцінити структурно-функціональний стан кісткової тканини у хворих з порушеннями репаративного остеогенезу на фоні гіпергомоцистеїнемії.

**Матеріал і методи.** Обстежено 153 хворих з хибними суглобами кісток стегна та гомілки на рівні діафізу, які не мали встановлених об'єктивних та ятрогенних чинників порушень репаративного остеогенезу. Середній вік становив  $40,3 \pm 0,93$  роки. Осіб чоловічої статі було – 118 (77,2%), жіночої – 35 (22,8%). Тривалість захворювання від 7,5 до 126 міс. За клініко-рентгенологічною характеристикою хибного суглобу нормопластичний тип діагностовано у 27, гіперпластичний – у 24, гіпопластичний – у 50, атрофічний – у 52 хворих. Гіпергомоцистеїнемія діагностована у 125 (81,69%) хворих, при цьому її поєднання з дисліпідемією

виявлено у 61 (39,86%), аберантними рівнями медіаторів запалення С-реактивного білку ( $>5,0$  мг/л) та інтерлейкіну-6 ( $>9,0$  нг/л) – у 39 (25,49%) хворих. Ознаки дисліпідемії без зростання рівня ГЦ констатували у 28 (18,3%) осіб. До групи контролю увійшли 48 хворих з консолидованими діафізарними переломами на рівні стегна та гомілки. За віком, статтю, локалізацією ушкодження, частотою супутньої патології група осіб з консолидованими переломами була репрезентативна групі хворих з хибними суглобами.

Ультразвукова денситометрія проводилась за допомогою ультразвукового денситометра "Achilles+" (фірма "Lunar Corp.", Madison, WI, США, 2002 р.). За результатами обстеження оцінювали: широкосмугове ослаблення ультразвуку (ШОУ, дБ/МГц), швидкість поширення ультразвуку крізь кістку (ШПУ, м/с), індекс міцності кісткової тканини (ІМ, %), Z та T індекси. Стан мінеральної щільності кісток характеризували за T-показником денситометрії п'яткової кістки ураженої та контралатеральної кінцівок. Значення показника T  $>-1SD$  вважали нормальними, від -1 до -2,5 SD – розцінювали як остеопенію,  $<-2,5 SD$  – як остеопороз.

Для оцінки локального остеопорозу при хибних суглобах користувались показником ΔКІ, розрахованим за методом Гюльнарарової С.В. [4]. Значення ΔКІ  $<10\%$  розцінювали як відсутність порушень мінеральної щільності кісткового сегменту в ділянці хибного суглобу, 10-15% – як остеопенію та  $>15\%$  – як локальний остеопороз.

Рівень загального ГЦ визначали імуноферментним методом за набором «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія) у відповідності до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890).

**Результати дослідження, їх обговорення.** Результати денситометрії та співставлення кортикальних індексів засвідчили, що у хворих з хибними суглобами реєструються нижчі показники МЩКТ (особливо по відношенню до ураженої кінцівки), ніж у осіб з консолидованими переломами (табл. 1). Так, якщо в осіб з консолидованими переломами в середньому T-показники здорової та ураженої кінцівки суттєво не відрізнялись між собою ( $6,71 \pm 1,19\%$ ), то у хворих з хибними суглобами реєструвалась значна достовірна різниця T-показників ( $44,4 \pm 3,15\%$ ). Це підтвердила і більш значна різниця кортикальних індексів у ділянці ушкодження: у хворих з хибними суглобами ΔКІ був у 2,4 рази вищим, ніж у осіб з консолидованими переломами.

**Таблиця 1.** Показники мінеральної щільності кісткової тканини в осіб з консолидованими переломами та хибними суглобами довгих кісток

Характеристика групи		Показники мінеральної щільності кісткової тканини		
		Т-показник здорової кінцівки	Т-показник ураженої кінцівки	ΔКІ, %
1	Консолидовані переломи, n=48 (n <sub>КІ</sub> =21)	-1,13±0,06	-1,22±0,07	5,15±1,14
2	Хворі з хибними суглобами, n=153 (n <sub>КІ</sub> =96)	-1,49±0,04	-2,07±0,05**	12,6±0,52
p <sub>1,2</sub>		<0,001	<0,001	<0,001
У тому числі залежно від клініко-рентгенологічного типу хибного суглобу				
3	Нормопластичний тип, n=27 (n <sub>КІ</sub> =24)	-1,24±0,10	-1,70±0,13*	10,6±1,06
4	Гіперпластичний тип, n=24 (n <sub>КІ</sub> =20)	-1,33±0,10	-1,55±0,14	10,1±1,03
p <sub>4,3</sub>		>0,05	>0,05	>0,05
5	Гіпопластичний тип, n=50 (n <sub>КІ</sub> =26)	-1,53±0,08	-2,28±0,08**	14,0±0,76
p <sub>5,3</sub>		<0,05	<0,01	<0,05
6	Атрофічний тип, n=52 (n <sub>КІ</sub> =26)	-1,62±0,07	-2,32±0,08**	15,1±1,01
p <sub>6,3</sub>		<0,01	<0,001	<0,01

**Примітки:** 1. \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,001 відносно «здорової кінцівки»;

2. n<sub>КІ</sub> – кількість обстежених, яким визначали ΔКІ

Виявлені істотні відмінності між хворими з вітальними (нормо- та гіперпластичні) та авітальними типами хибних суглобів за показниками мінеральної щільності (табл. 1). Групи хворих з нормо- та гіперпластичним типами за середнім Т-показником здорової кінцівки достовірно не відрізнялись від групи осіб з консолидованими переломами. Різниця між Т-показниками здорової та ураженої кінцівки була найменшою при гіперпластичному типі – у межах 15–16% та дещо більшою при нормопластичному типі – у межах 30–38%. Середній ΔКІ у цих групах становив біля 10%. У той же час, у хворих з гіпопластичним та атрофічним типом реєструвалось системне зниження МЩКТ, про що свідчать нижчі середні Т-показники здорової кінцівки, ніж в осіб з консолидованими переломами і у хворих з нормопластичним типом. При авітальних типах хибних суглобів більш глибокими були і локальні зміни МЩКТ. ΔКІ в цих групах виявився в 1,3–1,4 рази вищим, ніж при нормопластичному типі.

Результати ранжирування Т-показника здорової кінцівки показали, що в групі осіб з консолидованими переломами лише в 4,2% з них виявляються ознаки системного остеопорозу (Т < -2,5 SD), у 35,4% – остеопенія (Т від -1,0 до -2,5 SD), у той час як у 60,4% осіб суттєвих змін МЩКТ не реєструвалось (Т > -1,0 SD). У групі хворих з хибними суглобами, навпаки, превалювала частка осіб з остеопенічним синдромом (70,6%), частка з нормальними значеннями Т-показника була майже втричі меншою (21,6%), виявлялась стійка тенденція до зростання частки осіб, у яких визначали системний остеопороз.

Більш істотні відмінності між групами осіб з консолидованими переломами та хибними суглобами виявляли при аналізі результатів ранжиру-

вання різниці кортикальних індексів. Так, у 76,2% осіб з консолидованими переломами не реєструвалось різниці за кортикальними індексами здорової та ураженої кінцівок, ознаки локального зниження мінеральної щільності виявлені в 23,8% осіб. У той же час, у 72,7% хворих з хибними суглобами виявляли локальні ознаки втрати кісткової маси в ділянці пошкодження, з них частка осіб з остеопорозом сягала 31,6%, що втричі перевищувало таку в групі порівняння.

Типологічний аналіз засвідчив, що поширеність системного і локального остеопенічного синдрому та остеопорозу серед хворих з гіпопластичним і, особливо, атрофічним типом хибних суглобів є достовірно вищою, ніж серед хворих з вітальними типами хибних суглобів. При цьому, частота порушень МЩКТ при нормо- та гіперпластичному типах була співставною.

Встановлено, що підвищення рівня ГЦ в сироватці крові є негативною детермінантою МЩКТ (табл. 2). Так, у групі з оптимальним рівнем ГЦ середні рівні Т-показника здорової кінцівки становили -1,14±0,07 SD, в той час як у групі з гранично високим та високим рівнем ГЦ вони були достовірно вищими на 25,4 та 46,5%, відповідно, що вказує на системність процесу. Слід відзначити, що у хворих з рівнем ГЦ < 10 мкмоль/л різниця між Т-показниками здорової та ураженої кінцівки виявилась найменшою і склала 37,2±6,95%, а у хворих з аберантними рівнями показника, особливо за умов ГГЦ, вона зростала до 49,8±5,45% та 50,5±4,65%. Аналіз показника ΔКІ засвідчив, що ступінь локальних порушень МЩКТ у ділянці хибного суглобу у хворих з оптимальними рівнями ГЦ був достовірно меншим (на 70,4 та 22,0%), ніж у хворих з гранично високими та високими рівнями ГЦ.

**Таблиця 2.** Показники мінеральної щільності кісткової тканини залежно від рівня гомоцистеїну в сироватці крові у хворих з хибними суглобами довгих кісток

Характеристика групи		Показники мінеральної щільності кісткової тканини		
		Т-показник здорової кінцівки	Т-показник ураженої кінцівки	ΔКІ, %
1	Оптимальний рівень ГЦ (<10 мкмоль/л), n=28	-1,14±0,07	-1,55±0,11*	8,45±0,91
2	Гранично високий рівень ГЦ (10-15 мкмоль/л), n=53	-1,43±0,08	-1,95±0,09**	11,8±1,03
p <sub>1,2</sub>		<0,05	<0,05	<0,05
3	ГГЦ (>15 мкмоль/л), n=72	-1,67±0,06	-2,37±0,07**	14,4±0,63
p <sub>3,1</sub>		<0,001	<0,001	<0,001
p <sub>3,2</sub>		<0,01	<0,01	<0,05

**Примітка:** \* – p < 0,05, \*\* – p < 0,001 відносно «здорової кінцівки».

Результати ранжирування Т-показника здорової кінцівки показали, що в групі хворих з оптимальними рівнями ГЦ у 53,6% осіб суттєвих змін МЩКТ не реєструвалось ( $T > -1,0$  SD), у 46,4% були ознаки остеопенії (Т від -1,0 до -2,5 SD), а осіб з системним остеопорозом не виявлено. В групах хворих з аберантними рівнями ГЦ, особливо, з ГЦ, помітно превалювала частка осіб з остеопенічним синдромом (79,2 та 84,7%, відповідно), а частка з нормальними значеннями Т-показника була меншою в 3,5 та 9,6 рази, ніж серед осіб з рівнем ГЦ < 10 мкмоль/л. В групах хворих з гранично високими та високими рівнями ГЦ зустрічалось відповідно 5,7 та 9,7% пацієнтів з ознаками системного остеопорозу.

Більш істотні відмінності між групами хворих з нормальними та аберантними рівнями ГЦ виявлялись при аналізі результатів ранжирування різниці кортикальних індексів. У 44,2% пацієнтів з ГЦ мав місце локальний остеопороз кісткових сегментів в ділянці хибного суглобу, а частка осіб з ДКІ < 10% була меншою в 4,2 рази, ніж серед хворих з оптимальними рівнями ГЦ.

Таким чином, у хворих з хибними суглобами довгих кісток підвищення в сироватці крові рівнів гомоцистеїну негативно впливає на структурно-

функціональний стан кісткової тканини та асоціюється з розвитком системного та локального остеопенічного синдрому й остеопорозу.

#### Висновки:

1. У хворих з хибними суглобами довгих кісток середня різниця Т-показників здорової та ураженої кінцівки дорівнювала  $44,4 \pm 3,15\%$ , а різниця кортикальних індексів у ділянці ушкодження (ДКІ) була у 2,4 рази вищою, ніж у осіб з консолидованими переломами.

2. Поширеність системного і локального остеопенічного синдрому та остеопорозу серед хворих з гіпопластичним і, особливо, атрофічним типом хибних суглобів є достовірно вищою, ніж серед хворих з вітальними типами. Частота порушень МЩКТ при нормо- та гіперпластичному типах хибних суглобів була співставною.

3. Підвищення рівня ГЦ в сироватці крові є негативною детермінантою МЩКТ і супроводжувалось збільшенням частки осіб з остеопенічним синдромом та ознаками системного остеопорозу. У 44,2% пацієнтів з ГЦ мав місце локальний остеопороз кісткових сегментів в ділянці хибного суглобу, а частка осіб з ДКІ < 10% була меншою в 4,2 рази, ніж серед хворих з оптимальними рівнями ГЦ.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Влияние механизма травмы на состояние периостальных источников остеорепаляции / В.Г. Климовицкий, В. М. Оксонец, В. Ю.Черныш, А. Г. Попандуполо // Травма. – 2008. – Т. 9. – №4. – С. 390–395.
2. Горидова Л.Д. Репаративная регенерация кости в различных условиях / Л. Д. Горидова, Н. В. Дедух // Травма, 2009. – Т. 10. – №1. – С. 88–91.
3. Гюльназарова С.В. Оссеин-гидроксиапатитный комплекс в лечении больных с псевдоартрозами бедра и костей голени, осложненными системным остеопорозом / С. В. Гюльназарова, О. О. Кузнецов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2006. – № 2. – С. 21–24.
4. Дедух Н.В. Препараты кальцит и витамины D3 в профилактике, лечении остеопороза и остеопоротических переломов / Н. В. Дедух // Український медичний

альманах. – 2005. – Т. 8. – №2. – С. 44–48.

5. Cysteine, homocysteine and bone mineral density: a role for body composition? / A.K. Elshorbagy, C.G. Gjesdal, E. Nurk [et al.] // Bone. – 2009. – Vol. 44, № 5. – P. 954–958.

6. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone / M. Herrmann, A. Tami, B. Wildemann [et al.] // Bone. – 2009. – Vol. 44, №3. – P.467–475.

7. L-arginine prevents bone loss and bone collagen breakdown in cyclosporin A-treated rats / Fiore C. E., Pennisi P., Cutuli V. M. [et al.] // Eur J Pharmacol. – 2000. – Vol. 408, №3. – P. 323–326.

8. Yilmaz N. Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in post-menopausal osteoporosis / N. Yilmaz, E. Eren // Aging Clin Exp Res., 2009. – Vol. 21. – P. 353–7.

**Безсмертний Ю.О.** Структурно-функціональний стан кісткової тканини при порушеннях репаративного остеогенезу на фоні гіпергомоцистеїнемії // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 1. – С. 126–128.

В статті представлені результати дослідження структурно-функціонального стану кісткової тканини у 153 хворих з хибними суглобами довгих кісток та у осіб з консолидованими переломами. Поширеність системного і локального остеопенічного синдрому та остеопорозу серед хворих з хибними суглобами була достовірно вищою, ніж серед хворих з консолидованими переломами. Гіпергомоцистеїнемія є негативною детермінантою мінеральної щільності кісткової тканини і асоціювалась зі збільшенням частки осіб з остеопенічним синдромом та ознаками системного остеопорозу.

**Ключові слова:** гіпергомоцистеїнемія, кісткова тканина, репаративний остеогенез, мінеральна щільність, остеопороз.

**Бессмертный Ю.А.** Структурно-функциональное состояние костной ткани при нарушениях репаративного остеогенеза на фоне гипергомоцистеинемии // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 1. – С. 126–128.

В статье представлены результаты исследования структурно-функционального состояния костной ткани у 153 больных с ложными суставами длинных костей и у лиц с консолидированными переломами. Распространенность системного и локального остеопенического синдрома и остеопороза среди больных с ложными суставами была достоверно выше, чем среди лиц с консолидированными переломами. Гипергомоцистеинемия является отрицательной детерминантой минеральной плотности костной ткани и ассоциировалась с увеличением доли лиц с остеопеническим синдромом и признаками системного остеопороза.

**Ключевые слова:** гипергомоцистеинемия, костная ткань, репаративный остеогенез, минеральная плотность, остеопороз.

**Bessmertnyi Y.A.** The structural and functional state of bone tissue in violation of reparative osteogenesis at hyperhomocysteinemia // Український медичний альманах. – 2013. – Том 16, № 1. – С. 126–128.

The results of study of the structural and functional state of bone tissue in 153 patients with pseudarthrosis of long bones and in those with consolidated fractures. The prevalence of systemic and local osteopenic syndrome and osteoporosis in patients with pseudarthrosis was significantly higher than among those with consolidated fractures. Hyperhomocysteinemia is a negative determinant of bone mineral density and was associated with an increase in the proportion of persons with osteopenic syndrome and systemic osteoporosis.

**Keywords:** hyperhomocysteinemia, bone tissue, reparative bone osteogenesis, bone mineral density, osteoporosis.

Надійшла 27.11.2012 р.  
Рецензент: проф. В.І.Лузін