

## ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У СПІНАЛЬНИХ ХВОРИХ З ГЕТЕРОТОПІЧНОЮ ОСИФІКАЦІЄЮ

**В дослідженні** визначали зміни маркерів ремоделювання кісткової тканини у хворих з травматичною хворобою спинного мозку та їх відмінності у пацієнтів з гетеротопічною осифікацією та без гетеротопічної осифікації. У пацієнтів з травматичною хворобою спинного мозку зареєстроване значне підвищення маркерів ремоделювання кісткової тканини, як маркерів резорбції так і маркерів формування. Підвищення маркерів формування кісткової тканини було значно вищим у хворих з гетеротопічними осифікатами у порівнянні з хворими з травматичною хворобою спинного мозку без гетеротопічної осифікації, найбільша різниця спостерігалась за рівнем N-телопептиду проколагену I типу.

**Ключові слова:** кісткова тканина, ремоделювання, спинальні хворі

### Вступ

Кількість травматичних ушкоджень хребта та спинного мозку збільшується з кожним роком. Покращення якості та доступності ранньої хірургічної допомоги збільшує виживання пацієнтів з тяжкими ушкодженнями спинного мозку, а отже проблема ускладнень спинальної травми набуває все більшої актуальності. Одним з найскладніших ускладнень з точки зору, як діагностики, так і подальшого ведення хворого є гетеротопічна осифікація (ГО).

Згідно визначення, наведеного в Wikipedia, ГО – це формування трабекулярної кісткової тканини за межами скелету. У хворих з травматичним пошкодженням спинного мозку частота розвитку цього ускладнення варіює: 16-53% пацієнтів за даними Rehabilitation Institute of Chicago [9], 13% за даними Hospital Nacional de Paraplejicos, Toledo [2] та 8% за Swiss Paraplegic Centre, Nottwil. До значного обмеження рухів в суглобах призводить від 10-20% [3] до 30% [9] з цих випадків. Така різниця в показниках зумовлена застосуванням різних методів діагностики та різних діагностичних критеріїв.

Формування гетеротопічної осифікації у спинальних хворих може бути пов'язаним з м'язово-скелетною травмою, оперативним втручанням, але можливе утворення осифікатів спонтанно, таку осифікацію відносять до ідіопатичної [10, 11, 12, 13]. Поширеність нетравматичних осифікатів у хворих з пошкодженням спинного мозку менша порівняно з вторинними і складає 6-15% [14, 5].

Безпосередні причини виникнення осифікатів не відомі, але серед пацієнтів зі спонтанними гетеротопічними осифікатами переважають хворі з ураженням на рівні шийного та середньогрудного відділів хребта, з градацією А та В за шкалою ASIA. Серед інших ускладнень травматичної хвороби спинного мозку за результатами вивчення літератури не знайдено специфічних чинників ризику ГО, але виділені проблеми, які найчастіше зустрічаються у пацієнтів з ГО на тлі спинальної травми. До них відносяться наявність трофічних ран, високий рівень спастичності, інфекційні ускладнення з боку сечовивідного тракту та конкременти нирок та сечового міхура, хоча, можливо, все це є проявами триваючого стиснення спинного мозку.

Діагностика ГО базується перш за все на клінічних проявах. ГО характеризується твердим набряком, почервонінням та значним обмеженням обсягу рухів в уражених суглобах, іноді діагностується локальне підвищення температури, що частіше розцінюється як тромбофлебіт чи артрит [2]. ГО завжди розвивається нижче рівня ушкодження спинного мозку, частіше в кульшових суглобах (70-97%). Можливий розвиток ГО і в інших ділянках тіла, зокрема навколо колінних, ліктьових, плечових суглобів та паравертебрально (нижче рівня травми) [8]. Спектр клінічних проявів ГО поширюється від незначних змін на рентгенограмах, які є випадковою знахідкою до вираженого обмеження обсягу рухів. У більшості випадків ГО мінімальна і діагностується тільки при активному пошуку. Проте, в 20-30% пацієнтів з травматичною хворобою спинного мозку (ТХСМ) клініка ГО істотна і супроводжується обмеженням рухів в суглобах, а в 3-8% з пацієнтів з ТХСМ розвивається анкілоз суглобів [2, 8]. Хоча ГО, може розвиватися навіть через декілька років після ТХСМ, але, зазвичай, початок розвитку зустрічається між 1 та 6 місяцем після травми спинного мозку. Перші ознаки розвитку ГО часто з'являються вже в перші 3 тижні, а саме – зменшення об'єму рухів в суглобах та периартикулярний набряк м'яких тканин. У хворих з частково збереженою чутливістю першим симптомом може бути біль в ураженій ділянці. Також можливий розвиток еритеми, що інколи супровод-

жується субфібрилітетом. На тлі розвитку ГО підвищується спастичність, з'являється обмеження руху в кульшових суглобах, що погіршує можливості сидіння й взагалі якість життя хворого та ставить під загрозу ефективність реабілітаційних заходів [7]. Існують дані, що ГО викликає компресією судинних структур і сусідніх периферичних нервів, що вже в свою чергу викликає розвиток анкілозу та нейротрофічних порушень.

На сьогоднішній день не знайдено рекомендацій щодо діагностики та профілактики гетеротопічної осифікації у спінальних хворих.

Рутинні лабораторні дослідження не відіграють визначної ролі в діагностиці та моніторингу ГО. Звертають увагу високі цифри ШОЄ, але це не специфічний показник [6]. Рівень кальцію вірогідно не змінюється. Лужна фосфатаза (ЛФ) є чутливим, але також неспецифічним, індикатором ГО. Під час формування ГО рівень ЛФ значно збільшений, як тільки осифікація припинялась, рівень ферменту повертався до норми. Взагалі, рівень ЛФ починає підвищуватися в середньому за 7 тижнів перед тим, як з'являються перші клінічні ознаки і досягає пікового рівня за 3 тижні до появи клініки. З того часу, рівень ЛФ поступово зменшуються і досягає норми в термін близько 5 місяців. Проте, масивне утворення кістки може призводити до тривалого збільшення рівня ЛФ, тоді як незначна ГО може не супроводжуватись змінами рівня ЛФ взагалі. Крім того, нормалізація рівнів ЛФ не є адекватним доказом стабілізації процесу остеогенезу. Також визначено, що концентрація в сечі гідроксипроліну відповідає рівню ЛФ у цього контингенту хворих. Але цей показник підвищений майже у всіх хворих з травматичним пошкодженням спинного мозку, що не дозволяє використовувати його в якості діагностики ГО. На сьогоднішній день доступними стали нові маркери формування кісткової тканини, такі як остеокальцин та пропептид колагену I типу.

### Мета дослідження

Визначити зміни маркерів ремоделювання кісткової тканини у хворих з травматичною хворобою спинного мозку та їх відмінності у пацієнтів з гетеротопічною осифікацією та без гетеротопічної осифікації.

### Об'єкт та методи дослідження

Було обстежено 11 пацієнтів з травматичною хворобою спинного мозку – група I, (ранг А та В за шкалою ASIA) з осифікатами (4 хворих, віком від 23 до 34 років, середній вік  $27,6 \pm 4,1$ ) та без осифікатів (7 хворих, віком від 21 до 28 років,

середній вік  $26,2 \pm 3,8$  років), а також 12 здорових осіб відповідного віку та статі – група II, (середній вік  $30,6 \pm 6,03$ ).

### Методи дослідження

1. Неврологічне обстеження;
2. Шкала ASIA – визначення ступеня пошкодження спинного мозку [1].
3. Рентгенографія колінних та кульшових суглобів.
4. Визначення маркерів ремоделювання кісткової тканини в периферичній крові: остеокальцин, N-телопептид проколагену I типу, C-телопептид зшивок колагену I типу, методом електрохемолюмінісцентного аналізу "ECLIA" на імуноферментному аналізаторі "Elecsys".
5. Статистичні методи обробки отриманих результатів.

Хворі в обох підгрупах основної групи були співставні за віком, тривалістю травматичної хвороби спинного мозку, ступенем неврологічних проявів. Всім хворим були визначені маркери формування кісткової тканини (остеокальцин, N-телопептид проколагену I типу (tP1NP)), і резорбції кісткової тканини (C-телопептид зшивок колагену I типу (v-CTX)).

Наявність осифікатів підтверджена клінічно та рентгенологічно.



Рис. 1. Рентгенографія правого кульшового та правого колінного суглобів. Хворий С. 28 років. Тривалість травматичної хвороби спинного мозку 8 міс

Результати дослідження маркерів ремоделювання кісткової тканини представлена в таблицях 1 та 2.

Таблиця 1.

**Маркери ремоделювання кісткової тканини у хворих з травматичною хворобою спинного мозку**

Маркер	Група I	Група II	Нормативні значення
Остеокальцин, нг/мл	40,6±9,8*	24,9±2,03	11-43
tP1NP, нг/мл	185,6±48,2*	49,3±5,1	20-100
в-СТХ, нг/мл	1,46±0,23*	0,45±0,04	<0,873

Примітка: \* – p<0.001

Таблиця 2.

**Маркери ремоделювання кісткової тканини у спінальних хворих з осифікатами (підгрупа I), та без осифікатів (підгрупа II)**

Маркер	Підгрупа I	Підгрупа II	t	p
Остеокальцин, нг/мл	28,9±4,2	60,8±19,2	1,86	0,09
tP1NP, нг/мл	122,4±21,7	296,3±105,2	2,1	0,06
в-СТХ, нг/мл	1,41±0,27	1,63±0,36	0,84	0,42

Результати дослідження показали, що у пацієнтів з травматичною хворобою спинного мозку рівень ремоделювання кісткової тканини вірогідно вище, ніж у здорових осіб. При цьому підвищуються як маркери формування – остеокальцин та N-телопептид проколагену I типу, так і маркери резорбції кісткової тканини – С-телопептид зшивок колагену I типу. Сироваткові рівні маркерів tP1NP та в-СТХ значно перевищують нормативні значення, а рівень остеокальцину наближається до верхньої межі норми. В підгрупі пацієнтів з осифікатами зареєстроване значне, але не вірогідне підвищення маркеру формування кісткової тканини tP1NP, що обумовлено малою кількістю пацієнтів, але, навіть за таких умов різниця наближається до достовірної. При цьому, суттєвих відмінностей в рівнях маркерів резорбції між підгрупами I групи не спостерігалось. Отже спінальна травма викликає прискорення кісткового ремоделювання, як формування, так і резорбції, а утворення осифікатів супроводжується значним підвищенням, що перевищує в декілька разів нормативні значення, рівня маркеру формування – сироваткового N-телопептид проколагену I типу.

**Висновки**

У пацієнтів з травматичною хворобою спинного мозку зареєстроване значне підвищення маркерів ремоделювання кісткової тканини, як маркерів резорбції так і маркерів формування

Підвищення маркерів формування кісткової тканини було значно вищим у хворих з гетеротопічними осифікатами у порівнянні з хворими з травматичною хворобою спинного мозку без гетеротопічної осифікації, найбільша різниця

спостерігалась за рівнем N-телопептиду проколагену I типу.

**Література**

1. Белова А.Н. Нейрореабілітація: Руководство для врачей. – М.: Антидот, 2000. – С. 172-180, 347-404.
2. Корж А.А., Дедух Н.В., Гетеротопическая осификация (взгляд на проблему) // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2004. – № 4. – С. 89-93.
3. Повреждение позвоночника и спинного мозга / Под.ред. Полищука Н.Е., Коржа Н.А., Фищенко В.Я. – К.: Книга плюс, 2001. – 388 с.
4. Bravo-Payno P., Esclarin A., Arzoz T. et al. Incidence and risk factors in the appearance of heterotopic ossification in spinal cord injury. // Paraplegia. – 1992. – Vol. 30(10). – P. 740-745.
5. Drigotait N., Kriščiūnas A. Complications after spinal cord injuries and their influence on the effectiveness of rehabilitation. // Medicina (Kaunas). – 2006. – Vol. 42 (11). – P. 877-880.
6. Estrores I.M., Harrington A., Banovac K. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with heterotopic ossification after spinal cord injury. // J Spinal Cord Med. – 2004. – Vol. 27(5). – P. 434-437.
7. Fuller D.A., Mark A., Keenan M.A. Excision of heterotopic ossification from the knee: a functional outcome study. // Clin Orthop Relat Res. – 2005. – Vol. 438. – P. 197-203.
8. Kaplan F.S., Glaser D.L., Hebela N. et al. Heterotopic ossification // J Am Acad Orthop Surg. – 2004. – Vol. 12(2). – P. 116-25.
9. Lal S., Hamilton B.B., Heinemann A. et al. Risk factors for heterotopic ossification in spinal cord injury. // Arch Phys Med Rehabil. – 1989. – Vol. 70(5). – P. 387-90.
10. Lane J.E., Dean R.J., Foulkes G.D. et al. Idiopathic heterotopic ossification in the intensive care setting. // Postgrad Med. J. – 2002. – Vol. 78 (922). – P.494-495.
11. McAfee P.C., Cunningham B.W., Devine J. et al. Classification of heterotopic ossification (HO) in artificial disk replacement. // J. Spinal. Disord. Tech. – 2003. – Vol. 16 (4). – P.384-389.
12. Schara K., Herman S. Heterotopy bone formation in total hip arthroplasty: predisposing factors, classification and the significance for clinical outcome. // Acta Chir. Orthop. Traumatol. Cech. – 2001. – Vol. 68 (2). – P. 105-108.
13. Stannard J.P., Wilson T.C., Sheils T.M. et al. Heterotopic ossification associated with knee dislocation // Arthroscopy. – 2002. – Vol. 18(8). – P.835-839.

14. Vanden Bossche L., Vanderstraeten G. Heterotopic ossification: a review. // J Rehabil Med. – 2005. – Vol. 37(3). – P. 129-136.

## Резюме

*Поворозюк В.В., Быстрицкая М.А.*

### Особенности ремоделирования костной ткани у спинальных больных с гетеротопической осификацией

В исследовании определяли изменения маркеров ремоделирования костной ткани у больных с травматическим заболеванием костного мозга и их отличий у пациентов с гетеротопической осификацией и без гетеротопической осификации.

У пациентов с травматическим заболеванием костного мозга зарегистрировано значительное повышение маркеров ремоделирования костной ткани, как маркеров резорбции, так и маркеров формирования. Повышение маркеров формирования костной ткани было начительно более высоким у больных с гетеротопическими осификатами сравнительно с больными с травматическим заболеванием спинного мозга без гетеротопической осификации, наибольшая разница наблю-

далась на уровне N-телопептида проколагена I типа.

**Ключевые слова:** костная ткань, ремоделирование, спинальные больные

## Resume

*V. V. Povoroznyuk, M.A. Bystrytska*

### Peculiarity Of Bone Turnover In Patients With Chronic Spinal Cord Injury With Heterotopic Ossification

The peculiarity of bone turnover markers in patients with chronic spinal cord injury and it's distinction in patients with and without heterotopic ossification has been determined. All patients with chronic spinal cord injury had significant increased level of bone turnover markers as well as resorption, as formation. The level of bone formation markers was significantly higher in patients with heterotopic ossification in comparison with patients with traumatic spinal cord disease without heterotopic ossification. The most noticeable difference was concerning to tP1NP.

**Key words:** bone tissue, remodeling, spinal patients