

# ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ОСТЕОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА КОНСОЛИДАЦИЮ ПСЕВДОАРТРОЗОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ И МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ ПОВРЕЖДЕННОЙ КОНЕЧНОСТИ

Гюльназарова С.В., Кузнецова О.А., Трифонова Е.Б., Зельский И.А.

*ФГУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург*

**Резюме.** 73 пациентам в возрасте от 20 до 55 лет с псевдоартрозами бедра и костей голени, осложненными иммобилизационным остеопорозом, проведено лечение методом чрезкостного остеосинтеза. В послеоперационном периоде пациенты основной группы (n=17) получали препарат остеогенон, пациенты группы сравнения (n=23) принимали препараты кальция с витамином D, 33 пациента составили контрольную группу (только хирургическое лечение). Исследовали динамику костных маркеров ремоделирования, МПК пораженной конечности методом двухфотонной рентгеновской денситометрии, сроки консолидации псевдоартрозов. В результате проведенного исследования выявлено, что пациенты с псевдоартрозами длинных костей нижних конечностей и остеопорозом в процессе хирургического лечения продолжают терять костную массу, что удлиняет сроки консолидации. Нормализация сроков сращения достигается при комбинации хирургического лечения с медикаментозной коррекцией остеопороза. Использование с этой целью остеогенона либо препаратов кальция с витамином D предотвращает потерю костной массы в послеоперационном периоде и оказывает положительное влияние на течение репаративного процесса, что проявляется сокращением сроков консолидации по сравнению с контрольной группой. Кроме того, остеогенон способствует увеличению МПК оперированной конечности.

**Ключевые слова:** иммобилизационный остеопороз, минеральная плотность костной ткани, псевдоартроз, чрезкостный остеосинтез.

**Введение.** Псевдоартрозы (ПС) являются тяжелыми последствиями переломов длинных костей конечностей, которые приводят к значительным нарушениям функции опорно-двигательного аппарата. Чаще всего страдают лица работоспособного возраста, вынужденные годами пребывать на инвалидности [1-4]. При ПС вследствие длительного отсутствия или снижения нагрузки на поврежденную конечность, как правило, развивается иммобилизационный остеопороз (ОП). Авторами в ранее проведенном исследовании было обнаружено снижение минеральной плотности кости (МПК) у 91,7% пациентов с ПС бедра и костей голени, при этом в 74,1% был выявлен остеопороз [5]. По данным А.В. Калашникова, остеопороз и остеопения встречаются у 88% пациентов с замедленной консолидацией переломов [6].

Наличие остеопороза увеличивает сроки консолидации костных отломков [7-10], повышает риск повторного перелома или недостаточной фиксации уже имеющегося повреждения [11, 12]. Поэтому актуальны

исследования, посвященные влиянию препаратов для лечения остеопороза на процесс консолидации переломов [13-16].

**Цель исследования:** оценить эффективность использования остеогенона и препаратов кальция с витамином D при хирургическом лечении пациентов с псевдоартрозами бедра или костей голени, осложненными иммобилизационным остеопорозом.

**Материалы и методы исследования.** Проведено проспективное рандомизированное открытое контролируемое исследование, в которое были включены пациенты с диафизарными ПС бедра либо костей голени, осложненными иммобилизационным остеопорозом.

**Критерии включения в исследование:** пациенты, не принимавшие ранее медикаменты, влияющие на МПК, а также не страдающие заболеваниями, ведущими к развитию вторичного остеопороза. В исследование не включали пациентов старше 55 лет и женщин в менопаузе, пациентов с маркерными остеопоротическими пе-

реломами и псевдоартрозами проксимального отдела бедренной кости.

Материал исследования составили 73 пациента (56 мужчин и 17 женщин) в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст  $41,3 \pm 11,4$  лет) с ПС бедра и костей голени, осложненными регионарным остеопорозом (Z-критерий от  $-2,0$  SD до  $-4,8$  SD). Давность травмы составляла в среднем  $17,4 \pm 10$  месяцев. ПС бедра были у 25 пациентов, а костей голени – у 48. У всех больных ПС сформировались в результате ранее полученных переломов при высокоэнергетической травме.

Клинически у пациентов определялась выраженная патологическая подвижность в зоне повреждения, невозможность нагрузки конечности, необходимость использования костылей при ходьбе. На рентгенограммах пораженного сегмента четко прослеживалась щель или диастаз между отломками. Концы их были истончены, неправильной формы, костномозговые каналы отломков замкнуты компактным слоем костного вещества. Рентгенологические признаки остеопороза были отмечены у всех больных: повышенная прозрачность костного рисунка, увеличение костномозгового пространства, истончение кортикального слоя обоих отломков на всем протяжении, положительный признак Kohler.

Исследование минеральной плотности кости проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) на денситометре DPX-A (LUNAR, США), исследовали МПК в поясничном отделе позвоночника ( $L_1-L_4$ ) и проксимальных отделах обоих бедер (total hip). МПК оценивали как в абсолютных значениях  $г/см^2$  (BMD), так и в величинах стандартного отклонения (SD) по Z-критерию. Исследования проводили до операции, к моменту сращения отломков и через 6, 12 и 18 месяцев после достижения консолидации ПС.

В сыворотке крови унифицированными методами изучали активность общей и костной фракций щелочной и кислой фосфатаз, концентрации свободного гидроксипролина (НОР), ионизированного кальция, неорганического фосфата, паратгормона; в суточной моче – концентрации об-

щего гидроксипролина НОР, креатинина (Cr), кальция и неорганического фосфата, C-концевых телопептидов коллагена I типа (СТП<sub>мочи</sub>). Исследования проведены до операции и в течение года после нее с интервалом в три месяца.

Оценку статистической значимости полученных данных проводили с использованием программы BIOSSTAT (версия 4.03). При анализе сроков консолидации использовали непараметрические критерии: для сравнения 3 групп применяли критерий Крускала-Уоллиса, при обнаружении различий между группами устанавливали, в чем состоят эти различия с помощью критерия Данна, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . С целью оценки динамики МПК использовали дисперсионный анализ повторных измерений. При выявлении отличий между группами применяли критерий Ньюмена-Кейлса, различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

В течение 2006-2009 гг. все пациенты были оперированы в одной клинике Уральского НИИ травматологии и ортопедии с использованием однотипного хирургического пособия: открытого чрезкостного остеосинтеза аппаратом Илизарова, без костной пластики. Фиксацию отломков обеспечивали аппаратом Илизарова до наступления консолидации.

Для распределения пациентов по группам (основная, контрольная, группа сравнения) применен метод стратификационной рандомизации. Между пациентами трех групп не было достоверных различий по полу, возрасту, локализации псевдоартроза, давности травмы.

В послеоперационном периоде пациентам основной группы ( $n=17$ ) назначали препарат остеогенон: в течение первых 3-х месяцев в дозе 6 таблеток в сутки, в следующие 3 месяца – по 3 таблетки в день. Пациентам группы сравнения ( $n=23$ ) в течение первых 3-х месяцев назначали препараты Са по 1000 мг и витамина D по 400 МЕ в сутки, в следующие 3 месяца доза была уменьшена вдвое. Таким образом, пациенты основной группы и группы сравнения получали ежедневно одинаковое количество элементарного кальция. Паци-

енты контрольной группы (n=33) данных препаратов не получали.

Послеоперационное ведение больных во всех трех группах не отличалось, за исключением вышеуказанной медикаментозной терапии. С первых-вторых суток после операции пациентам разрешали вставать, нагрузку оперированной конечности с костылями разрешали к концу первой недели с постепенным ее увеличением. Через 2-3 месяца после остеосинтеза костей голени пациенты нагружали ногу полностью, а при остеосинтезе бедра позже – через 4-5 месяцев после операции. После завершения стационарного лечения пациенты динамически наблюдались в течение всего периода фиксации костей аппаратом Илизарова, а после его демонтажа – в течение 1,5 лет.

**Результаты и обсуждение.** Изучение динамики костных маркеров ремоделирования выявило, что у пациентов контрольной группы в процессе лечения уменьшалась активность костного изофермента щелочной фосфатазы (ЩФтерм) в сыворотке крови, а также резорбтивная активность, о чем свидетельствовало снижение экскреции кальция и С-концевых телопептидов коллагена I типа в течение полугода после операции.

На фоне терапии остеогеноном у пациентов было отмечено увеличение активности костного изофермента кислой фосфатазы (КФтарт) и активности ЩФтерм с преобладанием последней, а также увеличивалась экскреция СТП<sub>мочи</sub> кальция и фосфата по сравнению с контрольной группой. У больных, получавших остеогенон, в первые 3 месяца после операции была выявлена более низкая концентрации паратиреоидного гормона по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало об анаболическом эффекте остеогенона. Очевидно, что остеогенон способствует стимуляции процессов костного ремоделирования с преобладанием в нем костеобразования, т.е. переходу из стадии «ленивой кости» к активным перестроечным процессам.

У пациентов, принимавших препараты кальция и витамина D, так же как и у больных, получавших остеогенон, было отмечено повышение активности костного

изофермента щелочной фосфатазы, носившее, однако, кратковременный характер (1-3 месяца после остеосинтеза) и увеличение активности КФтарт в течение полугода после операции. Экскреция кальция возрастала только в первые 1-3 месяца после остеосинтеза, а достоверного изменения экскреции неорганического фосфата и С-концевых телопептидов коллагена I типа в группе, принимавшей препараты кальция и витамина D, не было отмечено. Исследование в динамике концентрации паратиреоидного гормона в сыворотке крови выявило достоверно более низкую его концентрацию в течение 1-3 месяцев после операции у больных, получавших препараты кальция и витамина D, по сравнению с пациентами контрольной группы.

Сравнение метаболических показателей у пациентов, получавших препараты кальция с витамином D и остеогенон, показало, что активизация метаболической активности остеобластов у пациентов, получавших препараты кальция и витамина D, была менее продолжительной в отличие от больных, принимавших остеогенон.

В результате проведенного лечения у пациентов всех групп были ликвидированы ПС, восстановлены опороспособность и функция пораженной конечности без повторных оперативных вмешательств. Анализ сроков консолидации у пациентов разных групп выявил их достоверные различия. У пациентов, принимавших остеогенон или препараты кальция с витамином D, по сравнению с больными контрольной группы, сращение наступало в более ранние сроки (табл. 1).

Таблица 1. Сроки консолидации псевдоартрозов, осложненных остеопорозом, дни

Группа	Бедро	Голень
Контрольная	326±58, n=9	280±45, n=24
Остеогенон	214±42*, n=7	200±44*, n=10
Препараты кальция и витамина D	276±43,7*, n=9	191±32*, n=14

Примечание. \* – p<0,05 по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, применение в послеоперационном периоде остеогенона и препаратов кальция с витамином D у пациентов с псевдоартрозами бедра и костей го-

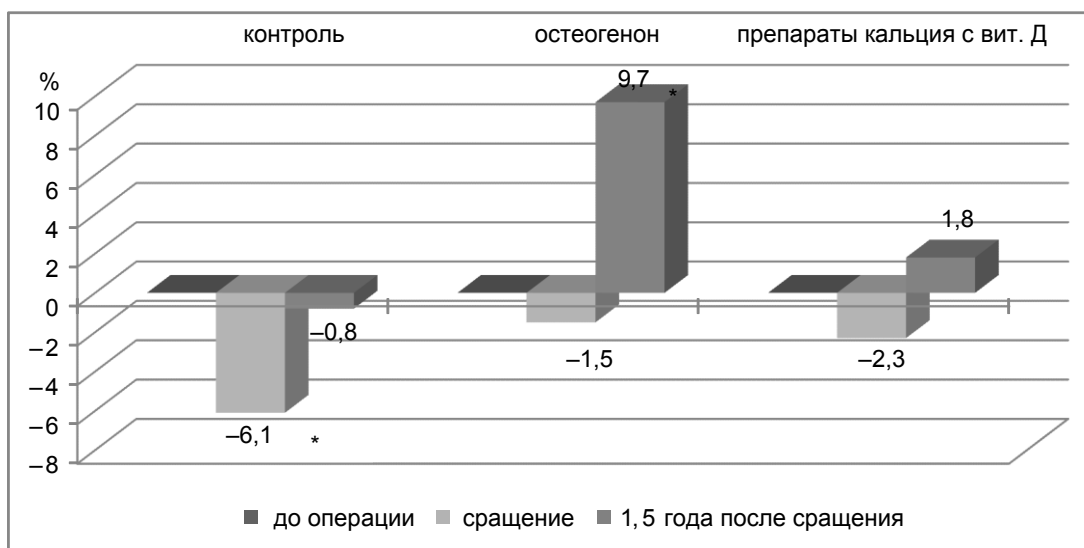


Рис. 1. Динамика МПК поврежденной конечности (total hip) у пациентов разных групп (в % от исходного показателя). Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с исходным уровнем.

лени, осложненных остеопорозом, позволило значительно сократить сроки консолидации (на 28,6–34,3%) и общую продолжительность лечения по сравнению с контрольной группой.

Изменение МПК внутри групп как у пациентов с ПС бедра, так и костей голени, имели однонаправленный характер, что позволило объединить полученные результаты по динамике МПК у больных с разной локализацией псевдоартрозов. Анализ показателей МПК контралатеральной конечности и поясничного отдела позвоночника показал, что у всех больных они достоверно не менялись как в процессе лечения, так и в течение последующих 1,5 лет наблюдения после сращения псевдоартроза. Динамика МПК поврежденной конечности имела принципиальные отличия у пациентов разных групп.

У больных контрольной группы в процессе лечения потеря МПК в оперированной конечности к моменту сращения прогрессировала, о чем свидетельствовало снижение МПК (total hip), которое составило 6,1% по сравнению с дооперационными значениями ( $p < 0,05$ ). У этих пациентов в последующем, в условиях полной функциональной нагрузки МПК поврежденной конечности постепенно увеличивалась, но и через 1,5 года лишь достигала исходных дооперационных значений. У больных, получавших препараты кальция с витамином D,

достоверного изменения МПК пораженной конечности не было отмечено как во время лечения, так и в течение последующего периода наблюдения. У пациентов, получавших остеогенон, уже через 6 месяцев после завершения лечения был отмечен прирост МПК на 5,5% ( $p = 0,011$ ), через 12 месяцев на 7,1% ( $p = 0,01$ ), а через 1,5 года минеральная плотность в пораженной конечности увеличилась на 9,7% ( $p = 0,0001$ ) относительно дооперационных значений (рис. 1).

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что пациенты с псевдоартрозами длинных костей нижних конечностей и сопутствующим остеопорозом в процессе хирургического лечения продолжают терять костную массу, что удлиняет сроки консолидации. Нормализация сроков сращения у этой категории больных достигается при комбинации хирургического лечения с медикаментозной коррекцией остеопороза. Использование с этой целью остеогенона либо препаратов кальция с витамином D предотвращает потерю костной массы в послеоперационном периоде и оказывает положительное влияние на течение репаративного процесса, что проявляется сокращением сроков консолидации по сравнению с контрольной группой. Кроме того, остеогенон способствует увеличению МПК оперированной конечности, которая в условиях полной функциональной нагрузки через 1,5 года после сращения состав-

ляет 9,7% по сравнению с фоновыми показателями. Это позволяет обоснованно рекомендовать при хирургическом лечении пациентов с несращениями костей, осложненными иммобилизационным остеопорозом, назначение вышеуказанных остеотропных препаратов для повышения эффективности оперативных вмешательств.

### Литература

1. Гюльназарова С.В., Штин В.П. Лечение ложных суставов. Теория и практика метода distraction. / Екатеринбург: изд-во Уральского государственного университета, 1992. – 143 с.
2. Зоря В.И., Ярыгин Н.В., Скляничук Е.Д., Васильев А.П. Ферментная стимуляция остеогенеза при лечении несросшихся переломов и ложных суставов костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2007. – №2. – С.80-85.
3. Piriou P., Martin J.N., Garreau de Loubresse C., Judet T. Tibia nonunion after intramedullar nailing for fracture: decortication and osteosynthesis by medial plating // Rev. Chir. Orthop. Rep. Appar. Mot. – 2005. – 91, №3. – P. 222-231.
4. Koprowski P., Golec M., Dybek W. et al. Evaluation of nonunions of the tibia diaphysis – own experience // Ortop.Traum.Rehabil. – 2007. – 9, №3. – P. 246-253.
5. Гюльназарова С.В., Кузнецова О.А. Остеопороз и остеопения у пациентов с несращениями бедра и костей голени // III Российский конгресс по остеопорозу с международным участием, Россия, г.Екатеринбург, 6-8 октября 2008 г.: тезисы докладов. – Екатеринбург: Изддом «Алфавит+», 2008. – С. 123.
6. Калашиников А.В. Расстройства репаративного остеогенеза у больных с переломами длинных костей (диагностика, прогнозирование, лечение, профилактика) / Автореф.дис... д-ра мед. наук. – Киев, 2003. – 35 с.
7. Гюльназарова С.В., Мамаев В.И., Трифонова Е.Б. и др. Об особенностях лечения ложных суставов, осложненных остеопорозом // Проблемы остеологии: научно-практический журнал. – 1999. – Т.2, №3. – С. 121-122.
8. Котельников Г.П., Яшков А.В., Панкратов С.А. Новое в лечении посттравматического локального остеопороза // Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии: тезисы II научно-практической конференции с международным участием, Москва, 12-13 февраля 2003 г. – М.: ЦИТО, 2003. – С.99-100.
9. Гюльназарова С.В. Иммобилизационный остеопороз и особенности консолидации переломов в этих условиях // Проблемы остеологии: научно-практический журнал. – 2004. – Т.7, №3-4. – С. 96-97.
10. Леонова С.Н. Остеопороз при лечении переломов // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: 3 конференция с международным участием, 14-15 февраля 2006 года: тезисы. – М., 2006. – С. 52-53.
11. Горидова Л.Д., Романенко К.К. Тактика лечения больных с переломами длинных костей на фоне остеопороза // Проблемы остеологии: научно-практический журнал. – 2001. – Т.4, №1-2. – С. 49-50.
12. Goldhahn J., Mitlak B., Aspenberg P. et al. GREES Working Group on Bone Fracture-Healing. Critical issues in translational and clinical research for the study of new technologies to enhance bone repair // J.Bone Jt.Surg.Am. – 2008. – 90 (Suppl.1). – P. 43-47.
13. Goldhahn J., Scheele W.H., Mitlak B.H. et al. Clinical evaluation of medicinal products for acceleration of fracture healing in patients with osteoporosis // Bone. – 2008. – 43. – P. 343-347.
14. Aspenberg P. Drugs and fracture repair // Acta Orthop. – 2005. – 76. – P. 241-248.
15. Bhandari M., Guyatt G.H., Swiontkowski M.F. et al. A lack of consensus in the assessment of fracture healing among orthopedic surgeons // J.Orthop. Traum. – 2002. – 16. – P.562-566.
16. Ciprano C.A., Issack P.S., Shindle L. et al. Recent advances toward the clinical application of PTH (1-34) in fracture healing // HSS J. – 2009. – Vol.5. – P.149-153.

### EFFECT OF SOME OSTEOPOROTIC DRUGS ON CONSOLIDATION OF PSEUDO-ARTHRITIS OF LONG BONES AND MINERAL DENSITY OF THE AFFECTED LIMB

Gulnazarova S.V., Kuznetsova O.A.,  
Trifonova Ye.B., Zelsky I.A.

**Summary.** 73 patients with shin and femur pseudoarthroses and immobilizing osteoporosis were treated by transosseus method. After surgery 17 patients received osteogenon, 23 – calcium with vitamin D, 33 patients composed control group (only surgical operation). In period of treatment patients with pseudoarthroses of control group continue lose of bone mass in operating leg. The use of osteogenon or calcium with vitamin D prevents of lose bone mass after surgery, positive influence on reparative process. Normalization of pseudoarthroses union time was received by combination surgery with medicamental correction of osteoporosis. This effect was evidenced by reduction of union time compare with results of control group and reliable increase of BMD in operating leg.

**Key words:** pseudoarthrosis, immobilizing osteoporosis, bone mass, transosseus method.