

© Коллектив авторов, 2003

И. И. Ивонина, А. М. Ожегов, П. Н. Шараев, Н. Г. Плахотина

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОПЕНИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ГЕМОБЛАСТОЗАХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Ижевская государственная медицинская академия, Республиканская детская клиническая больница
(главный врач В. В. Лопатин), г. Ижевск, РФ

Представлены результаты исследований наименее изученных биохимических маркеров костного ремоделирования (остеокальцин, С-концевые телопептиды в сыворотке крови, фракции оксипролина в биологических жидкостях), паратиреоидного гормона, уровней фосфора и кальция у детей и подростков с гемобластозами в периоде ремиссии с учетом критических периодов детства. Во всех группах больных, за исключением возрастного периода 7—11 лет, отмечалось снижение уровней остеокальцина и С-концевых телопептидов, что свидетельствует о подавлении процессов костного ремоделирования у наших пациентов. Даны обоснования изменениям уровней паратиреоидного гормона, фракций оксипролина в биологических жидкостях у больных гемобластозами в периоде ремиссии. Полученные данные должны способствовать выявлению групп риска по возникновению метаболических сдвигов в костной ткани у детей и подростков с гемобластозами в периоде ремиссии.

Authors studied level of bone remodeling markers, parathyroid hormone, phosphorus and calcium in serum of children and adolescents with hemoblastoses in remission counting critical period of childhood. Next minimally studied markers were determined: osteocalcine, serum C-terminal telopeptides, oxiproline fractions in biologic fluids. Decreased level of osteocalcine and C-terminal telopeptides took place in all groups of patients excluding age period 7—11 years, and it proves the depression of bone remodeling process in this category of patients. Authors substantiated changes of parathyroid hormone level and oxiproline fractions level in biological fluids in patients with hemoblastoses in remission. These data assist to select the group with high risk of metabolic disturbances in bone tissue among children and adolescents with hemoblastoses in remission.

Остеопороз — это заболевание, принявшее в последние годы характер настоящей эпидемии и поражающее все большее число людей не только зрелого и пожилого возраста, как это принято считать, но и молодых [4]. Остеопороз у молодых людей и детей, как правило, носит вторичный характер и обусловлен различной соматической патологией [9]. В последние годы достигнуты определенные успехи в понимании патофизиологических механизмов первичных и вторичных форм метаболических остеопатий [2, 3, 9]. Среди вторичных форм остеопороза особое место принадлежит изменениям костного обмена при гемобластозах у детей [8]. В патогенезе остеопении у данной категории больных, помимо известных резорбтивных эффектов глюкокортикоидов, используемых на этапе лечения, немаловажное значение принадлежит другим ятрогенным факторам, таким как применение высокодозного метотрексата и лучевой терапии [14, 15]. Остеопороз у детей с гемобластозами может быть обусловлен гиподинамией [5], нарушением процессов всасывания [7], возникающих на этапах лечения, а также являться следствием повышенной продукции опухолевыми клетками биологически активных веществ (цитокины, факторы роста, интерлейкины) [6].

Для исследования особенностей костного метаболизма очень важными являются биохимические маркеры костного ремоделирования. Последнее представляет собой весьма сложный процесс, включающий формирование кости и ее резорбцию, которые находятся под контролем и регулируются влиянием большинства системных гормонов (кальцийрегулирующие гормоны, гормон роста, половые, тиреоидные и другие гормоны), многих других факторов (ростовые факторы, интерлейкины, простагландины) [1].

Сведения о диагностике метаболических нарушений костной ткани у детей с гемобластозами немногочисленны и разрознены, встречаются в основном в зарубежной литературе [12, 13]. Целью настоящей работы явилось изучение биохимических маркеров костного метаболизма у детей с гемобластозами в периоде ремиссии.

Материалы и методы исследования

Обследовано 84 пациента (45 девочек и 39 мальчиков) с гемобластозами (острый лейкоз — 50, лимфогранулематоз — 15, неходжкинская лимфома — 19 в возрасте от 1 года 10 мес до 19 лет (медиана 10 лет). По возрасту пациенты распределились следующим образом: 2—6 лет — 19, 7—11 лет — 28,

12 лет и старше — 38 больных. У всех пациентов на момент обследования наблюдалась ремиссия продолжительностью от 1 до 162 мес (средняя длительность $49,9 \pm 4,6$ мес), у 8 детей в дальнейшем развился рецидив основного заболевания. 24 пациента (28,5%) во время обследования находились на поддерживающей терапии цитостатическими препаратами. Для лечения больных гемобластозами в острый период болезни проводили схемы полихимиотерапии (ПХТ) с использованием глюкокортикоидов в суточной дозе по преднизолону 2 мг/кг массы тела, длительностью 1,5—2 мес в зависимости от формы, стадии заболевания и используемых протоколов лечения.

Контрольную группу составили 40 практически здоровых детей и подростков (25 мальчиков и 15 девочек) аналогичного возраста: 2—6 лет — 10, 7—11 лет — 10, 12 лет и старше — 20.

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) измеряли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием периферического денситометра PIXI (фирма LUNAR, США). У пациентов исследовали минеральную плотность пяточной кости, которая косвенно отражает плотность костной ткани бедра и позвоночника. Согласно рекомендациям ВОЗ, оценку МПКТ проводили на основании Т-критерия (сравнение с нормальной пиковой костной массой для данного пола) и выражали в стандартных отклонениях (SD). Нормальную МПКТ диагностировали при значениях Т-критерия от 1,0 SD до $-1,0$ SD, остеопению (преклинический остеопороз) — от $-1,0$ SD до $-2,5$ SD, клинически выраженный остеопороз — при SD менее $-2,5$.

В качестве показателя костного формирования у больных и здоровых детей и подростков определяли остеокальцин (ОК) в сыворотке крови с помощью иммуноферментной тест-системы «N-MID_{TM} Osteocacin One Step Elisa KIT» (фирма Osteometer, Дания).

Для оценки костной резорбции у детей и подростков основной и контрольной групп изучали фракции оксипролина в сыворотке крови и моче с расчетом коэффициента отношения свободного оксипролина (СО) и пептидсвязанного оксипролина (ПСО) — СО/ПСО по методикам, предложенным П. Н. Шараевым с соавт. [11] и уровень С-концевых телопептидов. Количественное определение в сыворотке крови С-концевых телопептидов-соединений (Cross-Linked), проводили с использованием коммерческой тест-системы «Serrum CrossLaps One Step Elisa» иммуноферментным методом, основанным на использовании двух высокоспецифичных антител к определенной последовательности в молекуле коллагена.

Паратиреоидный гормон (ПТГ) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора DSL-10-8000 ACTIVE I-PTH, основанным на использовании двух моноклональных антител, каждое из которых взаимодействует с эпитопами в N-терминальной части интактного человеческого ПТГ.

Измерение ОК, С-концевых телопептидов, ПТГ в сыворотке крови производили на ИФА-системе «Мульти-скан» (DigiScan, Австрия).

Для суждения в какой-то мере о состоянии процессов минерализации костного матрикса у обследованных нами детей и подростков проводили определение концентрации кальция (Ca) и фосфора (P) в сыворотке крови

с помощью специальных наборов реактивов на биохимическом анализаторе «Humalyzer-2000» (Германия).

Результаты и их обсуждение

Проведенный клинический анализ показал, что у 6 больных (7,1%) основной группы в периоде ремиссии после проведенной ПХТ имелись переломы, неадекватные травме; 10 пациентов (11,9%) жаловались на «тяжесть» в ногах, боли в мышцах голени, преимущественно в вечернее время; 3 больных отмечали боли в области позвоночника в состоянии покоя. При оценке физического развития пациентов данной группы выявлено, что нормальный рост имели 77,4% больных, высокий (>90-го перцентиля) — 9,5%, низкий (<10-го перцентиля) — 13,1%. Нормальная масса тела зарегистрирована у 70,3%, высокая — у 10,7%, а низкая — у 19,0% больных. Показатели физического развития у лиц контрольной группы несколько отличались: нормальный рост имели 92,5% ($p < 0,001$), высокий — 7,5% ($p > 0,05$); нормальная масса тела отмечена у 92,5% ($p < 0,001$), низкая — у 2,5% ($p < 0,001$) и высокая — у 5% ($p > 0,05$).

При исследовании МПКТ у 25 пациентов старше 14 лет остеопороз был выявлен у 3 (12,0%), остеопенический синдром — у 11 (44,0%), у 11 больных (44,0%) показатели МПКТ оказались нормальными. Среди 14 больных со сниженной МПКТ у 11 в прошлом проводилась ПХТ по современным протоколам с высокой «цитостатической нагрузкой» (BFM-OML-91, BFM-OLL-90, BFM-NHL-90, DAL-HD-90), 3 пациентов получили непрограммное лечение, отличающееся более низкими суммарными дозами глюкокортикоидов и цитостатических препаратов. Больные со сниженной МПКТ имели более низкие показатели физического развития (у 4 масса тела была ниже 10-го перцентиля, у 2 — рост ниже 10-го перцентиля) в отличие от пациентов, у которых значение МПКТ не отличалось от здоровых людей. Среди пациентов с нормальными показателями МПКТ у 5 масса тела превышала 90-й перцентиль, у 3 отмечался рост выше 90-го перцентиля. Таким образом, больные с нормальными показателями МПКТ в большинстве случаев имели физическое развитие выше среднего. Необходимо также отметить, что у 5 больных с нормальными показателями МПКТ в остром периоде болезни проведена менее агрессивная ПХТ (так называемое непрограммное лечение).

Таким образом, снижение МПКТ отмечено у 56% обследованных пациентов, большинство из которых получили современную агрессивную ПХТ и имеют более низкие показатели физического развития.

Анализ результатов исследования биохимических маркеров костного ремоделирования показал, что у больных гемобластозами, независимо от формы заболевания, в периоде ремиссии содержание ОК (маркер остеосинтеза) в сыворотке крови соответствует показателям контрольной группы без учета возрастных особенностей (табл. 1), а концентрация С-концевых телопептидов (маркер костной резорб-

Таблица 1

Концентрация маркеров костного ремоделирования и паратиреоидного гормона в сыворотке крови у больных гемобластозами

Биохимические параметры	Больные гемобластозами (n = 63)	Контрольная группа (n = 40)	p
Остеокальцин, нг/мл	125,91 ± 9,02	124,57 ± 9,78	>0,05
С-концевые телопептиды, рМ	9221,52 ± 527,8	15165,78 ± 1324,8	<0,001
ПТГ, пг/мл	8,23 ± 1,71	15,31 ± 2,98	<0,001

ции) достоверно снижена ($p < 0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы, при этом выявлена прямая корреляция средней силы между этими показателями ($r = 0,52$; $p < 0,01$).

У больных выявлены низкие показатели базальной секреции ПТГ ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой (табл. 1), что, по данным литературы, нехарактерно для стероидного остеопороза [9]. Однако, другие авторы [2, 10] не находят изменений уровня ПТГ в сыворотке крови больных со стероидным остеопорозом. Снижение содержания ПТГ у больных гемобластозами, находящихся в ремиссии, мы расцениваем как компенсаторную реакцию организма, направленную на восстановление минерального состава кости и, в целом, на подавление костной резорбции, о чем свидетельствует прямая корреляция средней силы между уровнями ПТГ и С-концевых телопептидов ($r = 0,56$; $p < 0,01$).

В процессе роста ребенка показатели костного ремоделирования изменяются в зависимости от того или иного возрастного периода (полуростовой скачок, пубертатный ростовой скачок) [1]. Исходя из этого, мы провели сравнительный анализ полученных данных по возрастным группам. Дети и подростки контрольной и основной групп были разделены с учетом следующих возрастных периодов: 1-й — 2—6 лет, 2-й — 7—11 лет, 3-й — 12 лет и старше.

Как видно из данных рисунка, у больных 1-й группы выявлено снижение уровня ОК ($p < 0,05$) и С-концевых телопептидов ($p < 0,001$) по сравнению со здоровыми детьми аналогичного возраста. Известно, что у детей данного возраста в норме отмечается полуростовой скачок, который, по данным литературы [1], характеризуется повышением уровней ОК и С-концевых телопептидов и, в целом, процессов костного ремоделирования. Все вышесказанное свидетельствует о торможении процессов костного ремоделирования, наблюдаемого у больных этой возрастной группы, что в дальнейшем может привести к дефициту пиковой костной массы и, в целом, к развитию остеопенического синдрома. Во 2-й

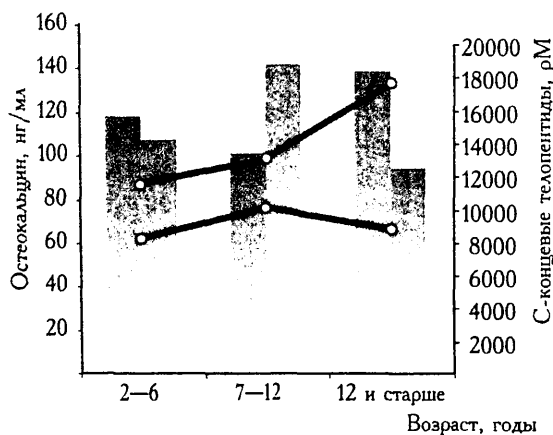


Рисунок. Сравнительная характеристика возрастных особенностей биохимических маркеров костного ремоделирования у детей и подростков с гемобластозами.

□ здоровые, □ больные гемобластозами, — здоровые, — больные гемобластозами.

группе больных отмечено повышение уровня ОК ($p < 0,001$) и тенденция к снижению С-концевых телопептидов ($p > 0,05$), что свидетельствует о дисбалансе процессов костного ремоделирования с усилением остеосинтеза и подавлением деструкции коллагена, необходимого для обновления кости, так как новая кость всегда образуется на месте резорбтивной части костного матрикса.

В 3-й группе пациентов (12 лет и старше) (пубертатный ростовой скачок) отмечено достоверное снижение ОК ($p < 0,05$) и С-концевых телопептидов ($p < 0,001$), а также выявлена прямая сильная корреляция между указанными показателями ($r = 0,9$, $p < 0,001$). Пониженный уровень ОК в этом критическом периоде детства свидетельствует о подавлении остеосинтеза, а сниженный уровень С-концевых телопептидов отражает подавление деградации коллагена и, в целом, свидетельствует о торможении процесса костного ремоделирования у наблюдаемых больных.

Анализ взаимосвязи между биохимическими маркерами костного ремоделирования и дозой глюкокортикоидов, метотрексата, проведением лучевой и поддерживающей цитостатической терапии, а также длительностью ремиссии не выявил каких-либо достоверных корреляций. На основании этого можно предположить, что остеопенический синдром у больных носит полиэтиологичный характер.

Анализируя результаты исследования оксипролина в биологических секретах больных, нами было выявлено, что содержание СО и ПСО в сыворотке крови и моче достоверно повышено по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 2). Соотношение СО/ПСО в крови имело тенденцию к снижению, а в моче было достоверно повышено, но при этом не

Таблица 2

Концентрация свободного и пептидсвязанного оксипролина в биологических секретах у больных гемобластозами

Биохимические параметры	Дети с гемобластозами (n = 84)	Контрольная группа (n = 40)	p
СО сыворотки, мкмоль/л	47,21 ± 1,65	27,13 ± 1,23	<0,001
ПСО сыворотки, мкмоль/моль	45,99 ± 1,83	25,13 ± 1,62	<0,001
СО/ПСО сыворотки	1,06 ± 0,03	1,09 ± 0,03	>0,05
СО мочи, мкмоль/л	44,46 ± 1,24	33,7 ± 1,31	<0,001
ПСО мочи, мкмоль/л	366,62 ± 7,5	316,73 ± 6,92	<0,001
СО/ПСО мочи	0,12 ± 0,004	0,11 ± 0,004	<0,001

было выявлено различий у детей и подростков с наличием или отсутствием остеопенического синдрома по данным денситометрического исследования.

Анализ взаимосвязи между биохимическими маркерами костного метаболизма и фракциями оксипролина у больных гемобластозами показал, что какие-либо корреляции отсутствуют. Известно, что СО отражает процессы дегградации коллагена, ПСО — одновременно степень распада и биосинтеза, т.е. информирует о скорости биологического оборота этого белка [11]. Значительное увеличение СО и ПСО в биологических секретах у больных гемобластозами свидетельствует об интенсивном распаде коллагена в организме. Повышение соотношения СО/ПСО мочи за счет большего увеличения содержания СО свидетельствует о нарушении динамического равновесия между распадом и биосинтезом коллагена в сторону превалирования процессов его дегградации и в целом о снижении биологического оборота данного белка. Отсутствие достоверных различий в содержании метаболитов коллагена у детей с остеопеническим синдромом и без нарушенной МПКТ позволяет нам сделать заключение о неспецифичности оксипролина как маркера костной резорбции. По-видимому, деполимеризация коллагена у пациентов с гемобластозами обусловлена вовлечением в патологический процесс соединительной ткани внутренних органов, так как у большинства больных в периоде ремиссии наблюдалась различная инфекционная и соматическая патология — инфекции дыхательных путей, вирусные гепатиты, гастроудодениты и др.

При исследовании фосфорно-кальциевого обмена у больных гемобластозами изменений уровня фосфора и общего кальция в сыворотке крови выявлено не было.

Выводы

1. По результатам рентгеновской денситометрии снижение МПКТ диагностировано у 56% пациентов с гемобластозами в периоде ремиссии: остеопения выявлена у 44% больных, остеопороз — у 12%. Среди возможных причин, способствующих развитию остеопороза у наших пациентов, следует выделить агрессивные современные схемы ПХТ и низкую массу тела.

2. У детей и подростков с гемобластозами, находящихся в ремиссии, вторичный остеопороз протекает на фоне нормального остеосинтеза и сниженной остеодеструкции. Причем у больных в возрасте 2—6 лет и 12 лет и старше отмечается подавление как процесса остеосинтеза, так и торможение остеодеструкции, что в дальнейшем приводит к развитию остеопенического синдрома, при этом резкое торможение процессов костного ремоделирования у детей до 7 лет приводит к развитию дефицита пиковой костной массы.

3. Снижение содержания ПТГ у детей и подростков с гемобластозами в периоде ремиссии является компенсаторной реакцией организма, направленной на восстановление минерального состава кости.

4. Механизмы развития остеопороза у детей и подростков с гемобластозами, находящихся в ремиссии, гетерогенны, о чем свидетельствует отсутствие корреляции между маркерами костного ремоделирования и дозой глюкокортикоидов, метотрексата, проведением лучевой и поддерживающей цитостатической терапии.

5. Не обнаружено достоверных различий в содержании метаболитов коллагена у больных с остеопеническим синдромом и без нарушения МПКТ, что по-видимому, свидетельствует о неспецифичности оксипролина как маркера костной резорбции. Наблюдаемые повышенный распад коллагена и снижение скорости биологического оборота данного белка, вероятно, обусловлены наличием у детей инфекционной и соматической патологии, а не являются следствием костной деструкции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А. А., Щеплягина Л. А., Баканов М. И. и др. // Рос. пед. журнал. — 2002. — № 3. — С. 7—12.
2. Гельцер Б. И., Кочеткова Е. А., Волкова М. В. и др. // Остеопороз и остеопатии. — 2001. — № 2. — С. 9—12.
3. Емельянов А. В., Шевелев С. Э., Мурзин Б. А., Амосов В. И. // Тер. архив. — 2000. — № 5. — С. 58—59.
4. Коровина Н. А., Творогова Т. М., Репина Е. А. и др. // Детская больница. — 2002. — № 1 (7). — С. 17—20.
5. Лесняк О. М. // Клин. мед. — 1998. — № 3. — С. 4—7.
6. Любимова Н. В., Кушлинский Н. Е. // Вопр. онкологии. — 2001. — Т. 47, №1. — С. 18—33.
7. Майорова О. А., Румянцев А. Г. // Рос. пед. журнал. — 2001. — № 6. — С. 44—48.
8. Ремизов О. В. // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 1. — С. 40—42.

9. Риггз Л. Б., Мелтон Л. Дж. Остеопороз: Пер. с англ. — М.; СПб., 2000. — 560 с.
10. Скринникова И. А. // Остеопороз и остеопатии. — 2001. — № 2. — С. 34—38.
11. Шараев П. Н., Бутолин Е. Г., Ибатов Н. И. // Бюлл. exper. биол. и мед. — 1998. — № 3. — С. 304—306.
12. Arikoski P., Komulainen J., Riihonen P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, № 9. — P. 3174—3181.
13. Crofton P. M., Ahmed S. F., Wade J. S. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, № 12. — P. 3121—3129.
14. Lequin M. H., Van Der Shuis M., Van Rijn R. R. et al. // J. Clin. Densitom. — 2002. — Vol. 5, № 2. — P. 167—173.
15. Nysom K., Holm K., Michaelsen K. F. et al. // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16, № 12. — P. 3752—3760.
-