

Клюшин Н.М., Леончук Д.С., Лунева С.Н., Рахматулина А.А., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОМИЕЛИТОМ ПЛЕЧА И ГОЛЕНИ

ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова», Минздрава РФ, 640014, Курган, Россия

Хронический остеомиелит длинных трубчатых костей сопровождается рядом метаболических нарушений в организме пациента, в том числе минерального обмена. Степень этих нарушений до оперативного вмешательства и контроль в процессе остеосинтеза, имеют важное значение для выбора оптимальной методики, контроля восстановительных процессов и прогноза исхода заболевания. Поэтому целью нашей работы было проведение сравнительного анализа интенсивности процессов минерального обмена в сыворотке крови больных хроническим остеомиелитом плеча и голени. В образцах сыворотки крови 24 пациентов (у 18 остеомиелит костей голени и у 6 – плеча) с остеомиелитом длинных костей конечностей определяли динамику показателей электролитов, активности кислой и щелочной фосфатаз, а также рассчитывали корреляционные связи между содержанием общего кальция, неорганического фосфата и фосфатазным индексом. Показатели минерального обмена у больных остеомиелитом плеча и остеомиелитом голени имеют статистически значимые различия в сроки до операции и на 2-3 сутки после операции. На 21 сутки после проведения оперативного вмешательства активность ферментов костного ремоделирования, содержание общего кальция и фосфатов, корреляционные связи с индексом фосфатаз не имеют существенных отличий. У больных хроническим остеомиелитом верхних и нижних конечностей особенности минерального обмена нивелируются в процессе лечения методом чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза. Впервые изучены сравнительные особенности минерального обмена у больных с остеомиелитом плеча и больных с остеомиелитом голени в разные сроки после проведения оперативного вмешательства. Выявлены корреляционные связи между электролитами и индексом минерализации и установлены особенности репаративной регенерации на разных сроках лечения у больных с остеомиелитом плеча и остеомиелитом голени.

Ключевые слова: остеомиелит; минеральный обмен; щелочная фосфатаза; кислая фосфатаза.

Для цитирования: Клюшин Н.М., Леончук Д.С., Лунева С.Н., Рахматулина А.А., Матвеева Е.Л., Гасанова А.Г. Сравнительная оценка минерального обмена у пациентов с остеомиелитом плеча и голени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (8): 482-486. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-8-482-486>

Klyushin N.M., Leonchuk D.S., Luneva S.N., Rakhmatulina A.A., Matveeva E.L., Gasanova A.G.

COMPARATIVE ASSESSMENT OF MINERAL METABOLISM IN SHOULDERS AND CRURA IN PATIENTS WITH OSTEOMYELITIS

Federal State Institution "Russian Scientific Center "Restorative Traumatology and Orthopaedics" acad. G. A. Ilizarov "Ministry of Health of the Russian Federation, Russia

Chronic osteomyelitis in long tubular bones is generally aggravated by metabolic imbalance in patients' organisms affecting mineral metabolism. It is critically important that the extent of this imbalance should be determined prior to surgical intervention to choose optimal methodology, proper monitoring of recovery and adequate prognostication of final results. With this in mind a comparative assessment has been carried out to shed light on the intensity of mineral metabolism in the blood serum of patients suffering from osteomyelitis in their shoulders and crura. Dynamics of how indices of electrolytes and activity of acidic and alkaline phosphatases vary have been studied in blood serum samples in 24 patients, 18 patients suffering from osteomyelitis in crura bones and 6 – in shoulders. In addition, correlations between total calcium, inorganic phosphate and phosphatase index have been computed. The mineral metabolism indices which were exhibited by the patients having shoulder osteomyelitis and by the patients with crura osteomyelitis are statistically meaningful differences prior to surgery and 2-3 days after surgery. 21 days after surgical intervention the activity of osseous remodeling enzymes, content of total calcium and phosphates as well as the correlations with the phosphatase index show no significant differences. These specific features of mineral metabolism turn out to level out in the process of treating chronic osteomyelitis in upper and lower limbs with transosseous compression-distraction osteosyntheses.

It has been the first study aimed at discovering comparative characteristics of mineral metabolism in patients with shoulder osteomyelitis and the ones with crura osteomyelitis at different times following surgical intervention. The study looks into correlations between the electrolytes and the mineralization index and shows specific traits exhibited by patients who suffering from osteomyelitis in shoulder and crura went through reparative regeneration at different periods of treatment.

Key words: osteomyelitis; mineral metabolism; alkaline phosphatase; acid phosphatase.

For citation: *Klyushin N.M., Leonchuk D.S., Luneva S.N., Rakhmatulina A.A., Matveeva E.L., Gasanova A.G. Comparative assessment of mineral metabolism in shoulders and crura in patients with osteomyelitis. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2020; 65 (8): 482-486 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2020-65-8-482-486>*

For correspondence: *Gasanova A.G.*, Junior Researcher, Laboratory of Biochemistry; e-mail: gasanova.08@mail.ru

Information about authors:

Klyushin N.M., <http://orcid.org/0000-0003-1876-2882>;

Leonchuk D.S., <http://orcid.org/0000-0002-3747-343>;

Luneva S.N., <https://orcid.org/0000-0002-0578-1964>;
Rakhmatulina A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0294-2398>;
Matveeva E.L., <http://orcid.org/0000-0002-7444-2077>;
Gasanova A.G., <http://orcid.org/0000-0001-7734-2808>.

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Received 27.01.2020
Accepted 27.03.2020

Развитие хронического остеомиелита является достаточно частым (до 15%) осложнением в лечении патологии длинных трубчатых костей [1], а 78% больных остеомиелитом составляют лица трудоспособного возраста [2]. Наиболее часто (54,5%) поражаются кости голени, что связано с анатомическими особенностями сегмента и частотой тяжелых открытых переломов этой локализации [3]. Остеомиелит верхних конечностей наблюдается в 9% случаев [4]. У больных остеомиелитом наблюдается также различный состав микроорганизмов [1]. У больных хроническим остеомиелитом нижних конечностей гнойный процесс характеризуется большим видовым разнообразием бактерий и более длительным течением гнойной инфекции по сравнению с поражением верхних конечностей. Интенсивность восстановительных процессов у больных хроническим остеомиелитом находят отражение в показателях минерального обмена. Поэтому целью нашего исследования явилось проведение сравнительного анализа интенсивности процессов минерального обмена в сыворотке крови больных хроническим остеомиелитом плеча и голени.

Материал и методы. В работе исследованы биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с остеомиелитом разной локализации. Были обследованы 24 пациента в возрасте от 21 до 63 лет, находившихся на стационарном лечении в отделениях Центра гнойной остеологии ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава РФ. Критериями включения являлись пациенты, не получавшие медикаментозного лечения, которое оказывало бы влияние на обменные процессы в костной ткани, и пациенты, в анамнезе которых отсутствуют заболевания, влияющие на уровень минеральной плотности костей. Первую группу составили пациенты с хроническим остеомиелитом костей голени в возрасте $41,11 \pm 3,11$ лет ($n=18$). Ко второй группе были отнесены пациенты с хроническим остеомиелитом плеча ($n=6$), возраст которых составлял $49,5 \pm 6,91$ лет. Перед проведением данного исследования было получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова». Работа проводилась в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденной Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Пациенты дали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство и публикацию полученных результатов.

Исследовали сыворотку крови, взятой у пациентов в дооперационном периоде, на 2-3-и и 21-е сутки после оперативного вмешательства. Взятие крови осуществляли в вакуумные пробирки утром натощак. Сыворотку получали из венозной крови центрифугированием при

частоте вращения 1500 об/мин в течение 10 мин после инкубации при комнатной температуре 30 мин. Материал исследовали в тот же день, либо хранили в морозильной камере при $t = -70^{\circ}\text{C}$ до начала проведения анализа. Активность ферментов костного ремоделирования – щелочной и кислой фосфатазы, а также концентрации общего кальция, неорганического фосфата, в сыворотке крови измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (Япония), используя наборы реагентов фирмы «Витал Девелопмент Корпорэйшн» (Россия). Рассчитывалось соотношение ЩФ/КФ – индекс фосфатаз (индекс минерализации) [5-7].

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием уровня значимости (p), равным 0,05. Достоверность различий между двумя несвязанными выборками определяли по W - критерию Вилкоксона для независимых выборок. Корреляционный анализ проводили путем расчета коэффициента Пирсона.

При статистической обработке результатов исследования был использован интеграторный модуль AtteStat 1.0 для программы MicrosoftExcel.

Результаты и обсуждение. Для оценки состояния минерального обмена использовали определение основных физиологических констант сыворотки крови содержание – кальция (Ca), и фосфора (PO_4), которым принадлежит наибольшая физиологическая роль в поддержании электролитного гомеостаза, а также биохимические маркеры формирования и резорбции кости, характеризующие соответственно функции остеобластов и остеокластов. К маркерам формирования кости относят щелочную фосфатазу, костный изофермент которой локализован главным образом в остеобластах и принимает непосредственное участие в образовании ядер кристаллизации костной ткани. Кислая фосфатаза — фермент, секретируемый остеокластами, повышении активности которых сопровождается усилением резорбции костной ткани. Анализ результатов отношения активности этих ферментов позволяет судить о преобладании фаз резорбции и регенерации при репаративном остеогенезе.

Полученные результаты исследования приведены в табл. 1.

Все показатели минерального обмена у больных остеомиелитом до проведения оперативного вмешательства соответствуют референсным интервалам. Кроме того, мы не выявили достоверных различий в показателях активности ферментов костного ремоделирования и основных остеотропных минералов у больных с разной локализацией остеомиелитного процесса.

Корреляционный анализ обозначил значимые связи фосфатазного индекса с показателями минерального обмена (табл. 2).

Мы отметили отсутствие корреляции содержания фосфатов с индексом фосфатаз. Значимая корреляци-

Таблица 1

Показатели минерального обмена у больных остеомиелитом длинных трубчатых костей до операции

Показатель	Голень	Плечо	Норма
Кальций, ммоль/л	2,38 (2,32;2,43)	2,44 (2,29;2,53)	2,02-2,60
Фосфор, ммоль/л	1,22 (1,12;1,31)	1,30 (1,24;1,36)	0,87-1,45
Щелочная фосфатаза, Е/л	83,9 (75,08;95,05)	86,7 (84,0;99,6)	До 117
Кислая фосфатаза, Е/л	3,75 (3,13;4,65)	3,70 (2,80;4,50)	До 4
Щелочная фосфатаза / Кислая фосфатаза	24,29 (17,83;29,83)	20,62 (18,67;33,35)	До 29,3

Примечание. Здесь и в табл. 3,5 указаны значения медианы, в скобках приведены значения 25-го и 75-го перцентилей.

Таблица 2

Показатель корреляционной связи индекса фосфатаз (Щелочная фосфатаза/Кислая фосфатаза) с показателями кальция и фосфора в сыворотке крови пациентов в дооперационный период

Показатель	Коэффициент корреляции	Значимость корреляции
Голень		
Кальций	0,015331	0,951856
Фосфор	-0,28532	0,251107
Плечо		
Кальций	0,855121	0,029964
Фосфор	0,396624	0,436261

онная связь отмечена нами только для показателя содержания кальция у больных с остеомиелитом плеча, в отличие аналогичного показателя у больных с остеомиелитом голени, что детерминировано особенностями минерального гомеостаза и регуляцией костного ремоделирования костях верхних и в нижних конечностях.

Анализ результатов исследования сыворотки крови больных на 2-3-и сутки после операции приведен в табл. 3.

При исследовании образцов сыворотки крови на 2-3 сутки после операции мы не обнаружили достоверных изменений в концентрациях неорганического фосфата и общего кальция и активности щелочной фосфатазы у

больных обеих групп исследования. Однако активность кислой фосфатазы была статистически значимо (на 45%) снижена в группе больных с остеомиелитом плеча, что приводило к увеличению значения интегрального показателя индекса фосфатаз, который в 1,8 раза превышал таковой в группе больных с остеомиелитом голени. Это свидетельствовало о том, что процессы костной резорбции на 2-3 сут после операции значительно преобладали у больных с гнойным процессом в верхней конечности.

Однако показатели корреляционных связей не выявили статистически достоверных высоких коэффициентов корреляции у больных обеих групп, что говорит об отсутствии значимых связей между системными регуляторами кальций-фосфатного обмена после проведения оперативного вмешательства как на плече, так и на голени (табл. 4).

Биохимические исследования сыворотки крови на 21-й день после оперативного вмешательства показали отсутствие значимых различий фосфорно-кальциевого баланса у пациентов с остеомиелитом плеча и остеомиелитом голени. Однако, достоверное возрастание в обеих группах значений активности кислой фосфатазы при возвращении к референсным значениям индекса минерализации (щелочная фосфатаза/кислая фосфатаза), говорит о переходе минерального обмена в стадию костного ремоделирования на этом сроке у пациентов обеих групп исследования. Анализ результатов исследования приведен в табл. 5.

Таблица 3

Показатели минерального обмена у больных остеомиелитом длинных трубчатых костей на 2-3 сутки после операции

Показатель	Голень	Плечо	Норма
Кальций, ммоль/л	2,31 (2,26;2,40)	2,26 (2,23;2,31)	2,02-2,60
Фосфор, ммоль/л	1,08 (0,98;1,23)	1,07 (1,05;1,13)	0,87-1,45
Щелочная фосфатаза, Е/л	70,80 (61,95;83,40)	73,45 (72,83;84,65)	До 117
Кислая фосфатаза, Е/л	4,05 (3,43;5,08)	2,55 (1,85;3,55)	До 4
Щелочная фосфатаза / Кислая фосфатаза	17,97 (15,05;24,21)	32,22 (20,80;41,75)*	До 29,30

Примечание. * - $p \leq 0,05$; различия между показателями статистически значимы в группах сравнения.

Таблица 4

Показатель корреляционной связи индекса фосфатаз (щелочная фосфатаза/кислая фосфатаза) с показателями кальция и фосфора в сыворотке крови пациентов на 2-3 сутки после операции

Показатель	Коэффициент корреляции	Значимость корреляции
Голень		
Кальций	-0,38845	0,11115
Фосфор	-0,24489	0,32737
Плечо		
Кальций	-0,67228	0,14350
Фосфор	-0,57630	0,23125

Показатели минерального обмена у больных остеомиелитом длинных трубчатых костей на 21-е сутки после операции

Показатель	Голень	Плечо	Норма
Кальций, ммоль/л	2,45 (2,38;2,49)	2,35 (2,35;2,41)	2,02-2,60
Фосфор, ммоль/л	1,37 (1,27;1,41)	1,05 (1,00;1,32)	0,87-1,45
Щелочная фосфатаза, Е/л	83,90 (80,43;94,13)	93,80 (89,55;106,7)*	До 117
Кислая фосфатаза, Е/л	4,90 (4,43;5,75)*	4,40 (4,15;4,55)*	До 4
Щелочная фосфатаза/Кислая фосфатаза	18,01 (15,13;18,83)	24,05 (21,72;24,76)*	До 29,30

Примечание. * - $p \leq 0,05$; статистически значимые различия в показателях на сроках 2-3-и и 21 сутки после операции.

Таблица 6

Показатель корреляционной связи индекса фосфатаз (щелочная фосфатаза/кислая фосфатаза) с показателями кальция и фосфора на 21-е сутки после операции

Показатель	Коэффициент корреляции	Значимость корреляции
Голень		
Кальций	0,64434	0,16724
Фосфор	0,13633	0,79677
Плечо		
Кальций	0,68025	0,52375
Фосфор	-0,33333	0,60151

Разнонаправленность и отсутствие значимых корреляционных связей между показателями электролитов и индексом фосфатаз в группах сравнения говорит об отсутствии значимых факторов в регуляции минерального обмена, детерминированных концентрацией кальция и фосфора на стадии костного ремоделирования на 21-е сут после операции как у больных с остеомиелитом плеча, так и у больных с остеомиелитом голени (табл. 6).

Выводы.

В дооперационном периоде у больных остеомиелитом плеча и голени остеомиелитом голени отсутствуют различия в показателях минерального обмена и активности ферментов костного ремоделирования. Однако, у больных с остеомиелитом плеча существует тесная корреляционная связь между показателями содержания общего основного остеотропного электролита – общего кальция – и индексом минерализации, в то время когда у больных остеомиелитом голени такой связи не обнаружено.

На 2-3-и сутки после проведения оперативного вмешательства у больных остеомиелитом плеча статистически значимо снижается активность кислой фосфатазы и возрастает индекс фосфатаз, что говорит о преобладании процессов костной резорбции по сравнению с группой больных остеомиелитом голени. Корреляционные связи между индексом фосфатаз и содержанием основных электролитов отсутствуют в обеих группах сравнения.

На 21-е сутки после проведения оперативного вмешательства у пациентов с остеомиелитом плеча и остеомиелитом голени отсутствуют различия в показателях минерального обмена, повышение активности кислой фосфатазы и снижение индекса минерализации свидетельствуют о переходе процесса в стадию костного ремоделирования.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Блатун Л.А. Современные возможности антимикробной терапии раневых инфекций мягких тканей и остеомиелита. *Антибиотики и химиотерапия*. 2002; 47(9): 31-6.
- Шевцов В.И., Попова Л.А., Лапынин А.И. Проблема лечения хронического остеомиелита. *Гений ортопедии*. 2009; 1: 116-20.
- Стогов М.В., Леончук Д.С., Ключин Н.М., Тушина Н.В. Лабораторные критерии мониторинга патологического процесса больных с хроническим остеомиелитом голени на этапах восстановительного лечения. *Гений ортопедии*. 2017; 23(3): 346-50.
- Науменко З.С., Розова Л.В., Годовых Н.В., Ключин Н.М. Сравнительная характеристика возбудителей хронического остеомиелита в зависимости от локации гнойного процесса. *Гений ортопедии*. 2010; 4: 55-8.
- Хлусов А.И., Шевцова Н.М., Хлусова М.Ю., Зайцев К.В., Шаркеев Ю.П., Пичугин В.Ф., Легостаева Е.В. Концепция «ниша – рельеф» для стволовых клеток как основа биомиметического подхода к инженерии костной и кровяной тканей. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. 2011; 4(2): 55-64.
- Карлов А.В., Хлусов И.А. Влияние продуктов деградации титановых имплантатов с модифицированной поверхностью на активность щелочной и кислой фосфатаз в культуре клеток костного мозга. *Гений ортопедии*. 2002; 4: 89-92.
- Левицкий А.П., Ступак Е.П., Фурдычко А.И. Биохимические изменения в пародонте крыс с аллоксановым диабетом и их коррекция лизоцимом. *ВІСНИК ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2013; 13; 2(42): 205-8.
- Мельников С.А., Накоскин А.Н., Лунева С.Н. Исследование влияния препарата неколлагеновых белков костной ткани свиньи на изменения биохимических маркеров остеогенеза при сращении перелома голени у лабораторных мышей. *Фундаментальные исследования*. 2014; 5:511-4.
- Ueng S.W.N., Yuan L., Lin S., Liu S., Chan E., Chen K., Lee M.S. *In vitro* and *in vivo* analysis of a biodegradable poly(lactide-co-glycolide) copolymer capsule and collagen composite system for antibiotics and bone cells delivery(Article). *Orthopaedic Research*. 2011; 70(6): 1503-9.
- Sanchez C.J., Ward C.L., Romano, D.R., Hurtgen, B.J., Hardy, S.K., Woodbury, R.L., Trevino, A.V., Rathbone, C.R., Wenke, J.C. Staphylococcus aureus biofilms decrease osteoblast viability, inhibits osteogenic differentiation, and increases bone resorption in vitro(Article). *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013; 14: 187.
- Трифонов Е.Б. Закономерности костного ремоделирования после чрезкостного остеосинтеза при сниженной минеральной плотности костной ткани. *Гений ортопедии*. 2011; 4: 117-21.

REFERENCES

- Blatun L.A. Modern possibilities of antimicrobial therapy of wound infections of soft tissues and osteomyelitis. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2002; 47(9): 31-6. (in Russian)
- Shevtsov V.I., Popova L.A., Lapynin A.I. The problem of treatment of chronic osteomyelitis. *Geniy ortopedii*. 2009; 1: 116-20. (in Russian)
- Stogov M.V., Leonchuk D.S., Klyushin N.M., Tushina N.V. Laboratory criteria for monitoring the pathological processes of patients with chronic lower leg osteomyelitis at the stages of

- rehabilitation treatment. *Geniy ortopedii*. 2017; 23(3): 346-50. (in Russian)
4. Naumenko Z.S., Rozova L.V., Godovykh N.V., Klyushin N.M. Comparative characteristics of pathogens of chronic osteomyelitis depending on the location of the purulent process. *Geniy ortopedii*. 2010; 4: 55-8. (in Russian)
 5. Khlusov A.I., Shevtsova N.M., Khlusova M.Ju., Zaitsev K.V., Sharkeev Yu.P., Pichugin V.F., Legostaeva E.V. The concept of “niche – relief” for stem cells as the basis of a biomimetic approach to the engineering of bone and hematopoietic tissues. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya*. 2011; 4(2): 55-64. (in Russian)
 6. Karlov A.V., Khlusov I.A. The effect of degradation products of titanium implants with a modified surface on the activity of alkaline and acid phosphatases in bone marrow cell culture. *Geniy ortopedii*. 2002; 4: 89-92. (in Russian)
 7. Levickiy A.P., Stupak E.P., Furdychko A.I. Biochemical changes in the periodontium of rats with alloxan diabetes and their correction with lysozyme. *VICHIK VDNZU «Ukrains'ka medichna stomatologichna akademiya»*. 2013; 13; 2(42): 205-8.
 8. Mel'nikov S.A., Nakoskin A.N., Luneva S.N. Study of the effect of the preparation of non-collagenic proteins of pig bone tissue on changes in biochemical markers of osteogenesis during fusion of the tibia fracture in laboratory mice. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 5: 511-4. (in Russian)
 9. Ueng S.W.N., Yuan L., Lin S., Liu S., Chan E., Chen K., Lee M.S. *In vitro* and *in vivo* analysis of a biodegradable poly(lactide-co-glycolide) copolymer capsule and collagen composite system for antibiotics and bone cells delivery(Article). *Orthopaedic Research*. 2011; 70(6): 1503-9.
 10. Sanchez C.J., Ward C.L., Romano D.R., Hurtgen B.J., Hardy S.K., Woodbury R.L., Trevino A.V., Rathbone C.R., Wenke, J.C. *Staphylococcus aureus* biofilms decrease osteoblast viability, inhibits osteogenic differentiation, and increases bone resorption *in vitro*(Article). *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2013; 14: 187.
 11. Trifonova E.B. Patterns of bone remodeling after transosseous osteosynthesis with reduced bone mineral density. *Geniy ortopedii*. 2011; 4: 117-21.

Поступила 27.01.20

Принята к печати 27.03.20