БИОМАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ, СПОСОБНЫХ К ПЕРЕДВИЖЕНИЮ
© В.М. Кенис, С.Л. Богданова, Т.Н. Прокопенко, А.В. Сапоговский, Т.И. Киселева

ФГБУ «Научно-исследовательский детский ортопедический институт им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Кенис В.М., Богданова С.Л., Прокопенко Т.Н., и др. Биомаркеры метаболизма костной ткани у детей с церебральным параличом, способных к передвижению // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2019. – Т. 7. – Вып. 4. – С. 79-86. https://doi.org/10.17816/PTORS7479-86

Поступила: 16.10.2019 Одобрена: 15.11.2019 Принята: 09.12.2019

Обоснование. Системному остеопорозу придают большое значение в патогенезе ортопедических нарушений у пациентов с детским церебральным параличом. Мы предположили, что у детей с детским церебральным параличом, способных к ходьбе, существуют особенности костного метаболизма, которые могут проявляться изменениями лабораторных параметров по сравнению с пациентами с ортопедическими заболеваниями без неврологического фона.

Цель — выявление особенностей метаболизма костной ткани на основании определения его биомаркеров у больных детским церебральным параличом, способных к ходьбе, по сравнению с пациентами с ортопедической патологией без неврологического фона.

Материалы и методы. Мы оценивали концентрацию кальция, фосфора, маркера костной резорбции β-crossLaps, остеокальцина, витамина D, С-концевого пропептида коллагена I типа и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови 50 пациентов с детским церебральным параличом в возрасте от 6 до 12 лет с уровнями моторных функций по шкале GMFCS I–III. Контрольную группу составили 50 пациентов с плоско-вальгусными деформациями стоп.

Результаты. Активность щелочной фосфатазы в группе детей с детским церебральным параличом составила 170,25 ± 59,35 ЕД/л, а в контрольной — 145,58 ± 46,29 ЕД/л; концентрация С-концевого пропептида коллагена I типа в группе пациентов с ДЦП была выше, чем в контрольной (324,01 ± 174,10 и 269,68 ± 240,98 соответственно). Концентрация β-crossLaps, остеокальцина, кальция и витамина D в основной группе была ниже, чем у детей с плоскостопием без общего неврологического фона.

Заключение. Изменения биомаркеров обмена костной ткани у детей с церебральным параличом, способных к самостоятельному передвижению, характеризуются параллельным повышением активности процессов остеорезорбции и остеорепарации, что позволяет обосновать возможность комбинированного применения препаратов, активизирующих костный анаболизм или являющихся его субстратом (кальций, витамин D), и препаратов, подавляющих остеорезорбцию (в частности, бисфосфонатов) для профилактики и лечения остеопороза у детей с церебральным параличом.

Ключевые слова: метаболизм костной ткани; биомаркеры; детский церебральный паралич.

BONE METABOLISM BIOMARKERS IN WALKING CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY
© V.M. Kenis, S.L. Bogdanova, T.N. Prokopenko, A.V. Sapogovskiy, T.I. Kiseleva

The Turner Scientific Research Institute for Children’s Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kenis VM, Bogdanova SL, Prokopenko TN, et al. Bone metabolism biomarkers in walking children with cerebral palsy. Pediatric Traumatology, Orthopedics and Reconstructive Surgery. 2019;7(4):79-86. https://doi.org/10.17816/PTORS7479-86

Received: 16.10.2019 Revised: 15.11.2019 Accepted: 09.12.2019

Background. Osteoporosis is an important factor in the pathogenesis of orthopedic manifestations in children with cerebral palsy. It was previously demonstrated that children with cerebral palsy have specific changes in bone metabolism, which can cause changes in laboratory parameters compared with other orthopedic patients without neurological backgrounds.
Aim. The aim of this study was to assess bone metabolism biomarkers in children with cerebral palsy, identifying distinguishing characteristic patterns in comparison with patients with orthopedic pathology without neurological backgrounds.

Materials and methods. This study evaluated the concentrations of calcium, phosphorus, β-cross laps, osteocalcin, vitamin D, CICP, and alkaline phosphatase in the blood serum of 50 children with cerebral palsy aged between 6 to 12 years with GMFCS levels I–III. The control group consisted of 50 patients with plano-valgus deformities of the feet.

Results. The alkaline phosphatase activity in the group of children with cerebral palsy was 170.25 ± 59.35 u/L, while in the control group it was 145.58 ± 46.29 u/L; the CICP concentration in the study group was higher than in the control group (324.01 ± 174.10 and 269.68 ± 240.98, respectively). The concentration of β-cross laps, osteocalcin, calcium, and vitamin D in the study group was lower than in children with flat feet.

Conclusions. This study demonstrated multidirectional changes in the biomarkers of bone metabolism that are characteristic of walking children with cerebral palsy. These changes are characterized by a corresponding increase in the activity of osteoresorption and osteoreparation. This makes it possible to justify the combined use of metabolites and metabolic activators (calcium and vitamin D) and drugs that suppress osteoresorption (bisphosphonates) for the prevention and treatment of osteoporosis in children with cerebral palsy.

Keywords: bone metabolism; biomarkers; cerebral palsy.
минеральной костной ткани различалась на стороне пареза и на интактной стороне, несмотря на минимальные различия в нагрузке [17]. Авторы предположили, что не только характер нагрузки, но и более существенные факторы, связанные с основным неврологическим заболеванием, определяют изменение минеральной плотности костной ткани у детей с ДЦП.

В качестве гипотезы мы предположили, что у пациентов с ДЦП, способных к ходьбе, существуют особенности костного метаболизма, которые могут проявляться изменениями лабораторных параметров по сравнению с пациентами с ортопедическими заболеваниями без неврологического фона. Для проверки этой гипотезы было решено обследовать группу больных ДЦП, способных к ходьбе и с деформациями опорно-двигательного аппарата, которые могут встречаться среди пациентов с ортопедической патологией, не имеющих в качестве основного диагноза неврологического заболевания. В качестве такой деформации нами была принята плоско-вальгусная деформация стоп. Деформации стоп — наиболее частое ортопедическое проявление ДЦП и одно из основных показаний к хирургическому лечению при данном заболевании. Плоско-вальгусная деформация стоп, в свою очередь, является наиболее частым вариантом деформации стоп при ДЦП. В этой связи мы сочили возможным сравнить показатели костного метаболизма у пациентов с ДЦП, имеющих деформации стоп и способных к ходьбе (уровни по шкале GMFCS I–III), с соответствующими показателями у больных тяжелыми формами плоскостопия.

Целью настоящего исследования было выявление особенностей метаболизма костной ткани на основании определения его биомаркеров у больных ДЦП, способных к ходьбе, по сравнению с пациентами с ортопедической патологией без неврологического фона.

Материалы и методы

Основную группу составили 50 пациентов с ДЦП в возрасте от 6 до 12 лет (средний возраст — 9,4 года). Все пациенты по тяжести основного заболевания могли ходить (уровни GMFCS: I — 8; II — 17; III — 25 пациентов соответственно). Контрольную группу составили 50 детей в возрасте от 5 до 13 лет (средний возраст — 8,3 года) с плоско-вальгусными деформациями стоп (гипермобильное плоскостопие с укорочением ахиллова сухожилия — 22; тарзальные коалиции — 12; врожденные аномалии развития — 7; вторичные и постравматические деформации — 9 пациентов соответственно). Критерием исключения из исследования являлось выполнение ортопедических операций в течение предыдущих двух лет, а также сопутствующие неврологические и соматические заболевания, требующие постоянного медикаментозного лечения (в том числе эпилепсия).

С целью определения биомаркеров метаболизма костной ткани при поступлении до начала оперативного лечения пациентам в рамках общего обследования проводили дополнительный забор 3 мл венозной крови. Родители пациентов были
проинформированы о дополнительном обследовании, от них было получено соответствующее информированное согласие.

Методы лабораторного анализа. Концентрация кальция общего, фосфора и активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови определяли при помощи колориметрическо-фотометрического теста на анализаторе AU 480. Нормативные значения кальция общего у детей 2–12 лет составляли 2,2–2,7 ммоль/л; фосфора у детей дошкольного возраста — 1,45–2,1 ммоль/л, школьного возраста — 1,45–1,78 ммоль/л; активности щелочной фосфатазы у детей 1–14 лет — 60–400 ЕД/л.

Концентрации β-CrossLaps, остеокальцина, витамина D, CICP определяли с помощью электрохемилюминесцентного иммунотеста. Референтные значения для этих показателей рассчитаны для детей различных возрастов [18].

Статистический анализ данных осуществляли в программном комплексе IBM SPSS Statistics v. 23. Нормальность распределения проверяли на основании расчета критерия Колмогорова – Смирнова. Полученные данные характеризовались нормальным распределением во всех группах. Данные описательной статистики представлены в формате M ± S, где M — среднее, S — стандартное отклонение. Ширина распределения составила 95 % доверительного интервала. Параметры в группах исследования оценивали при помощи t-критерия для независимых выборок, при этом критерий Ливиня свидетельствовал о равных дисперсиях, что позволило использовать t-критерий. Значимыми различиями считали значения p ≤ 0,05.

Результаты

Результаты сравнительного анализа данных в двух группах пациентов представлены в таблице.

Как видно из таблицы, минеральный обмен у больных с ДЦП характеризуется разнонаправленными изменениями по сравнению с пациентами контрольной группы (детями с плоскостопием). Эти изменения представлены как усилением процессов остеорезорбции, так и активизацией остеорепарации. Так, активность щелочной фосфатазы в группе больных ДЦП составила 170,25 ± 59,35 ЕД/л, а в контрольной — 145,58 ± 46,29 ЕД/л; концентрация CICP в группе пациентов с ДЦП были выше, чем в контрольной группе (324,01 ± 174,10 и 269,68 ± 240,98 соответственно), однако последний показатель не достигал в нашем исследовании статистически

| Параметр | Диагноз | Значение | t-Критерий для равенства средних | значимость двусторонняя |
|---------|---------|----------|--------------------------------|--------------------------|
| Щелочная фосфатаза, ЕД/л | ДЦП | 170,25 ± 59,35 | 2,086 | 0,042* |
| | Плоскостопие | 145,58 ± 46,29 | | |
| Фосфор, ммоль/л | ДЦП | 1,51 ± 0,16 | 0,282 | 0,779 |
| | Плоскостопие | 1,50 ± 0,24 | | |
| Кальций, ммоль/л | ДЦП | 2,50 ± 0,09 | 2,069 | 0,043* |
| | Плоскостопие | 2,56 ± 0,05 | | |
| Витамин D, нг/мл | ДЦП | 38,98 ± 15,34 | 1,785 | 0,080 |
| | Плоскостопие | 50,26 ± 24,40 | | |
| β-CrossLaps, нг/мл | ДЦП | 1,37 ± 0,59 | 2,023 | 0,048* |
| | Плоскостопие | 1,78 ± 0,74 | | |
| Остеокальцина, нг/мл | ДЦП | 65,01 ± 25,98 | 1,444 | 0,047* |
| | Плоскостопие | 76,47 ± 36,92 | | |
| CICP, нг/мл | ДЦП | 324,01 ± 174,10 | 0,519 | 0,606 |
| | Плоскостопие | 269,68 ± 240,98 | | |

Примечание. ДЦП — детский церебральный паралич, CICP — С-концевой пропептид коллагена I типа. *t-критерий менее 0,05.
значимого различия. Напротив, концентрация β-crossLaps, остеокальцина, кальция и витамина D в основной группе была ниже, чем у детей с плоскостопием без общего неврологического фона (за исключением последнего показателя различия статистически достоверны).

Обсуждение

Нарушения минерального обмена, способные привести к вторичным изменениям со стороны опорно-двигательного аппарата, описаны при многих ортопедических заболеваниях, не связанных напрямую с первичной патологией обмена. Патогенез этих нарушений не вполне изучен. Механический фактор, связанный с особенностями нагрузки (снижение ее общей интенсивности, ограничение высокоинтенсивных видов, в частности, занятий спортом, механическая перегрузка отдельных структур опорно-двигательного аппарата, сопряженная с деформациями), наиболее часто обсуждается в качестве вероятного патогенетического механизма. У детей с нейроортопедическими заболеваниями наиболее вероятным фактором, приводящим к нарушению минерализации костной ткани, считаются снижение общей двигательной активности, или так называемую остеопению от бездействия, характеризующуюся снижением костного анаболизма. Тем не менее исследования показали, что использование препаратов, активирующих костный анаболизм или являющихся субстратами костеобразования (кальций, витамин D), не приводит к нормализации минеральной плотности костной ткани у пациентов с ДЦП. По этой причине большинство исследований, приводящих к нарушению минерализации костной ткани у пациентов с ДЦП, концентрируются на стимуляции костного анаболизма путем комбинированного использования соответствующих фармакологических агентов.

Следовательно, биологические процессы, которые отражают изученные нами биомаркеры костного обмена, невозможно свести к простой формуле усиления процессов катаболизма или ослабления процессов анаболизма. В связи с этим вероятной стратегией воздействия на костный метаболизм у больных с ДЦП должно быть сочетание стимуляции костного анаболизма и ослабления катаболического процесса.

Факторами, затрудняющими интерпретацию полученных нами данных, можно считать относительно небольшую выборку, ограниченный характер основной группы (дети с нарушениями по GMFCS I–III уровней, способные к передвижению). Вследствие этого мы не сравнивали антропометрические параметры пациентов основной и контрольной групп, хотя это могло в определенной степени повлиять на результаты.

Референтные значения биомаркеров определены для детей различных возрастов, однако следует отметить их довольно широкий разброс, встречающийся в литературе, и отсутствие четких популяционных нормативов. В рамках настоящего исследования мы не ставили цели определения нормативов вышеописанных биомаркеров. Основным результатом была сравнительная оценка изменений отмеченных биомаркеров в группах больных с ДЦП и пациентов, имеющих схожую ортопедическую патологию, но без неврологического фона. Поскольку исследование проводили в рамках одной лаборатории, мы сочили отсутствие собственной референтной популяционной базы несущественным фактором.

Тем не менее общая тенденция, выявленная в настоящем исследовании, вполне определенно свидетельствует о том, что нарушения обмена, способные негативно сказываться на мине-
ральной плотности костной ткани и приводить к ухудшению ее механических свойств, наблюдаются у большинства детей с ортопедическими заболеваниями, и в первую очередь с нейроортопедической патологией.

Изменения механической нагрузки, характерные для пациентов как с первичной ортопедической патологией, так и с ортопедическими проявлениями ДЦП, не объясняют всего комплекса происходящих изменений. Вероятно, дальнейшие исследования с использованием более специфичных и чувствительных показателей костного обмена, а также с учетом более детализированных групп пациентов позволят установить конкретный вклад ортопедических и неврологических факторов в изменение костного метаболизма и патогенез остеопороза у пациентов с ДЦП.

Заключение

Состояние костной ткани ребенка, включая ее прочностные характеристики, зависит как от исходных свойств костной ткани, определяющихся особенностями ее метаболизма, так и от внешних механических факторов, действующих на растущую кость. Особенностью нейроортопедических заболеваний являются нарушения, развивающиеся в обоих фундаментальных компонентах этой системы. Мы продемонстрировали разнонаправленные изменения биомаркеров обмена костной ткани, характерные для детей с церебральным параличом, способных к самостоятельному передвижению. Выявленные изменения заключаются в параллельном повышении активности процессов остеорезорбции, остеорепарации. Это позволяет обосновать возможность комбинированного применения препаратов, активизирующих костный анаболизм или препаратах, подавляющих остеорезорбцию (в частности, бисфосфонатов) для профилактики и лечения остеопороза у пациентов с ДЦП.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках НИР по выполнению Государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А18-118122690159-9.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этическая экспертиза. Исследование выполнено в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации с поправками Минздрава России, одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России (протокол № 7 от 22.08.2013).

Законные представители пациентов дали согласие на обработку персональных данных и их публикацию.

Вклад авторов

В.М. Кенис — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание статьи.

С.Л. Богданова — лабораторное исследование, написание соответствующего раздела статьи.

Т.Н. Прокопенко — отбор и клиническое обследование пациентов, обработка данных.

А.В. Сапоговский — статистическая обработка материала, написание соответствующего раздела статьи.

Т.И. Киселева — отбор и клиническое обследование пациентов.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Литература

1. Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможности профилактики // РМЖ. – 2003. – Т. 11. – № 27. – С. 1554–1556. [Shcheplyagina LA, Moiseeva TY. Problemy osteoporoza v pediatrii: vozmozhnosti profilaktiki. RMZh. 2003;11(27):1554-1556. (In Russ.)]

2. Ward LM, Konji VN, Ma J. The management of osteoporosis in children. Osteoporos Int. 2016;27(7):2147-2179. https://doi.org/10.1007/s00198-016-3515-9.

3. Sees JP, Sitoula P, Dabney K, et al. Pamidronate treatment to prevent reoccurring fractures in children with cerebral palsy. J Pediatr Orthop. 2016;36(2):193-197. https://doi.org/10.1097/BPO.0000000000000421.

4. Marrani E, Giani T, Simonini G, Cimaz R. Pediatric osteoporosis: diagnosis and treatment considerations. Drugs. 2017;77(6):679-695. https://doi.org/10.1007/s40265-017-0715-3.

5. Bachrach LK. Consensus and controversy regarding osteoporosis in the pediatric population. Endocr Pract. 2007;13(5):513-520. https://doi.org/10.4158/EP13.5.513.

6. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al. Special report on the 2007 adult and pediatric Position Development Conferences of the International Society for Clinical Densitometry. Osteoporos Int. 2008;19(10):1369-1378. https://doi.org/10.1007/s00198-008-0689-9.

7. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С., и др. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Спе-
Сведения об авторах

Владимир Маркович Кенис* — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по развитию и внешним связям, руководитель отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург.
https://orcid.org/0000-0002-7651-8485. E-mail: kenis@mail.ru.

Светлана Леонидовна Богданова — заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург.
https://orcid.org/0000-0003-3737-4519. E-mail: svetlanabogdanova1969@mail.ru.

Татьяна Николаевна Прокопенко — врач-педиатр консультативно-диагностического центра ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург.
https://orcid.org/0000-0002-0498-2510. E-mail: prokopenkotn@mail.ru.

Vladimir M. Kenis* — MD, PhD, D.Sc., Professor, Deputy Director of Development and International Relations, Head of the Department of Foot Pathology, Neuroorthopedics and Systemic Diseases. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0002-7651-8485. E-mail: kenis@mail.ru.

Svetlana L. Bogdanova — MD, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0003-3737-4519. E-mail: svetlanabogdanova1969@mail.ru.

Tatyana N. Prokopenko — MD, Pediatrician of the Consultative and Diagnostic Center of The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0002-0498-2510. E-mail: prokopenkotn@mail.ru.
Андрей Викторович Сапоговский — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. https://orcid.org/0000-0002-5762-4477. E-mail: sapogovskiy@gmail.com.

Татьяна Ильинична Киселева — врач — травматолог-ортопед отделения патологии стопы, нейроортопедии и системных заболеваний ФГБУ «НИДОИ им. Г.И. Турнера» Минздрава России, Санкт-Петербург. https://orcid.org/0000-0003-1886-3544. E-mail: orthokis@mail.ru.

Andrei V. Sapogovskiy — MD, PhD, Research Associate of the Department of Foot Pathology, Neuroorthopedics and Systemic Diseases. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0002-5762-4477. E-mail: sapogovskiy@gmail.com.

Tatyana I. Kiseleva — MD, Orthopedic and Trauma Surgeon of the Department of Foot Pathology, Neuroorthopedics and Systemic Diseases. The Turner Scientific Research Institute for Children's Orthopedics, Saint Petersburg, Russia. https://orcid.org/0000-0003-1886-3544. E-mail: orthokis@mail.ru.