

Способ прогнозирования нарушения регенерации костной ткани при переломах длинных костей конечностей в послеоперационном периоде

А. М. Миromanов, С. А. Усков

A technique for prediction of bone tissue regeneration disorder for limb long bone fractures in the postoperative period

A. M. Miromanov, S. A. Uskov

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Читинская государственная медицинская академия, г. Чита (ректор — заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор А. В. Говорин)

Проведено исследование содержания в сыворотке крови показателя лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии, уровня ростового фактора TGFβ1 и показателей микроциркуляторного русла у 86 больных с переломами длинных костей конечностей в послеоперационном периоде. На основании полученных данных разработан способ прогнозирования нарушения регенерации костной ткани. Установлено, что предлагаемый способ позволяет диагностировать развитие замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей на стадии доклинических проявлений.

Ключевые слова: переломы длинных костей конечностей; послеоперационный период; регенерация; прогноз.

Blood serum content of lymphocyte-and-thrombocyte adhesion value, TGFβ1 growth factor level and microcirculatory bed values in 86 patients with fractures of long bones in the postoperative period have been studied. The technique for predicting bone tissue regeneration disorder has been developed on the basis of the data obtained. The technique proposed has been established to allow diagnosing the development of delayed consolidation of limb long bones at the stage of preclinical manifestations.

Keywords: fractures of limb long bones; postoperative period; regeneration; prediction.

Актуальность проблемы замедленной консолидации, в том числе и развитие ложных суставов, в травматологии определяется значительной частотой возникновения, трудностью лечения и высоким уровнем инвалидности [4, 11]. Замедленное сращение переломов костей конечностей составляет от 15 до 50% от всех травм опорно-двигательного аппарата, а частота развития ложных суставов даже при современных методах лечения достигает 30% [16]. Известно, что переломы длинных костей оказывают неблагоприятный эффект на Т-клеточное звено иммунной системы и вызывают развитие иммунодефицита, проявлением которого является нарушение репаративной регенерации тканей [6, 15]. Доказано, что кровяные пластинки являются не только участниками гемостаза, но и осуществляют трофическую и репаративную функции, секретируя в окружающую среду ряд ростковых факторов [1, 18, 19]. Миграция клеток и продукция цитокинов в месте повреждения кости меняет ее структуру. Так, известно, что ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-8 повышают функцию остеокластов и остеокластоподобных клеток, и, наоборот, присутствие TGFβ тормозит эту активность и усиливает рост фибробластов и синтез коллагена. Этот факт играет существенную роль в ремоделировании структуры костных балок [17, 18, 19]. Установлено, что Т-лимфоциты являются непосредственными участниками клеточного и гуморального иммунитета и способны образовывать агрегаты с кровяными пластинками. Этот феномен, по-

лучивший название лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия (ЛТА), является объективным показателем, отражающим тесную взаимосвязь иммунитета и гемостаза, являющихся составными частями единой интегральной клеточно-гуморальной системы защиты организма, в которых цитокины выполняют роль связующего звена [2, 6]. Состояние микроциркуляции конечностей в значительной степени определяет поддержание жизнеспособности поврежденных тканевых структур, течение воспалительных и репаративных процессов. Объективная регистрация микроциркуляторных расстройств важна для оценки системных и регионарных нарушений гемодинамики, что является критерием жизнеспособности тканей [10]. Известно, что практически любая травма, хирургическая операция оказывают неблагоприятный эффект как на микроциркуляторные показатели, так и на иммунную систему, что вызывает развитие различных осложнений, в том числе и нарушение репаративных процессов костной ткани [4, 15]. Поэтому определение факторов и механизмов, приводящих к развитию местных и системных осложнений, является важным в выборе правильной тактики лечения больного [12, 13].

Цель исследования — на основании оценки некоторых показателей иммунной системы и микроциркуляции у больных с закрытыми переломами длинных костей конечностей разработать способ прогнозирования нарушения регенерации костной ткани.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-иммунологическое обследование 86 пациентов с закрытыми переломами длинных костей конечностей, лечившихся стационарно. Первую группу составили 34 пациента с неосложненным течением послеоперационного периода (без нарушения регенерации костной ткани в посттравматическом периоде — консолидация переломов). Вторая группа ($n = 32$) — с осложненным течением переломов в послеоперационном периоде (развитие несращений переломов). Третью группу составили 20 пациентов с несращениями длинных костей конечностей. Полученные данные сравнивались с результатами исследований, проведенных на 20 здоровых донорах в возрасте от 18 до 40 лет.

В работе с закрытыми и открытыми переломами использовалась классификация М. Е. Мюллера [14]. Закрытые переломы располагались на нижних конечностях и соответствовали 32A2 (у 3 больных), 33C2 (у 2), 41C2 (у 4), 42A2 (у 15 пациентов) и 42C1 (у 10 больных) типу. Открытые переломы также отмечались на нижних конечностях и отвечали IO2, MT2, NT1 (у 12 пациентов), IO3, MT2, NT1 (у 16) и IO4, MT3, NT1 (у 4 больных) типу. Всем больным с закрытыми переломами при поступлении проводилась открытая репозиция отломков с последующим функциональным металлоостеосинтезом пластинами или штифтами, пациентам с открытыми переломами проводилась первичная хирургическая обработка (ПХО), наложение аппаратов наружной фиксации и адекватное дренирование. Пациенты первой и второй групп были сопоставимы по возрасту, нозологическим формам и распространенности патологического процесса. Больные с закрытыми и открытыми переломами длинных костей конечностей объединены в одну группу в связи с отсутствием достоверности различий между изучаемыми параметрами данных групп. При анализе несращений применяли классификацию В. М. Аршина [9]. По данной классификации у 2 больных отмечен несросшийся перелом бедренной кости, у 5 — несросшийся перелом большеберцовой кости, в 5 случаях зафиксировано развитие гипотрофического ложного сустава бедренной кости, у 4 больных зарегистрировано развитие гипотрофического и у 4 гипертрофического ложного сустава большеберцовой кости в условиях металлоконструкций. В данной группе всем пациентам также проводилось

оперативное лечение — удаление металлоконструкций, обнажение зоны псевдоартроза, вскрытие костномозговых каналов, сопоставление отломков, фиксация металлоконструкциями и адекватное дренирование. При гиповаскулярных ложных суставах применяли костную аутопластику. В раннем послеоперационном периоде применялась традиционная консервативная терапия (антибактериальные средства, дезагреганты, местное медикаментозное лечение и др.).

Определение концентрации TGF β 1 в сыворотке крови выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа по стандартной методике с использованием тест-систем R&D Systems, Inc. (USA).

Лимфоциты выделяли из цельной гепаринизированной крови на градиенте плотности урографин-фикол (плотность 1,077). Исследование показателя ЛТА проводили по методу Ю. А. Витковского и др. [3].

Лазерное доплеровское флоуметрическое исследование кровотока конечностей проводили с помощью аппарата ЛАКК-02 (Россия). ЛДФ-граммы регистрировали в течение 7–10 минут. Датчик устанавливали по передней поверхности проксимальной части I межплюсневового промежутка пораженной конечности. Расчет компонентов регуляции сосудистого тонуса (максимальные амплитуды нейрогенного, миогенного и дыхательного компонентов) осуществляли с помощью компьютерной программы, поставляемой производителем оборудования в комплекте [7]. Перед исследованиями испытуемые не принимали пищу или напитки, не курили.

Исследования проводились при поступлении, в последующем на вторые, пятые и десятые сутки после оперативного вмешательства.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Biostatistics». Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). Анализ данных между группами пациентов в разные сроки посттравматического периода проводили с помощью критерия Ньюмена-Кейлса. Для сравнения показателей пациентов с осложненным и неосложненным течением переломов длинных костей конечностей использовали критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что у пациентов с неосложненным послеоперационным течением содержание TGF β 1 в первые сутки травмы повышалось в 2,7 раза в сравнении с контролем и оставалось неизменным на вторые и пятые сутки после операции. К 10 суткам уровень TGF β 1 снижался по сопоставлению с днем поступления в 1,3 раза, но оставался выше относительно контрольной группы в 2 раза ($p < 0,001$) (табл. 1). Показатель ЛТА при поступлении увеличивался на 204,9% по сравнению с контролем и не изменялся на вторые сутки после оперативного вмешательства. Уменьшение показателя ЛТА зарегистрировано на пятые сутки после операции в 2,8 раза по сравнению с 1 сутками и в 1,4 раза по сравнению

с контролем. На 10 сутки послеоперационного периода показатель ЛТА не отличался от показателей контрольной группы. Показатели микрокровотока в первые сутки после травмы значительно отличались относительно контрольных значений: так, AmaxN, AmaxM и AmaxD снижались в 4,7, 2,6 и 2,1 раза соответственно (табл. 1). На вторые сутки после оперативного вмешательства изучаемые параметры не отличались от показателей первых суток. На пятый день после операции отмечалось повышение максимальных амплитуд компонентов сосудистого тонуса как относительно первых суток травмы, так и вторых суток после оперативного лечения. В данный период AmaxN оставался ниже контроля, тогда

Примененные виды остеосинтеза в зависимости от локализации переломов

Группы		I группа (n = 34)	II группа (n = 32)	
Показатель	Дни исследования	Контроль (n = 20)	77,0±4,8	
TGFβ1 (пг/мл)		при поступлении	206,4±12,6*	201,9±11,9*
		2 сутки	203,5±10,8*	197,2±11,5*
		5 сутки	200,7±14,5*	169,8±15,1*
		10 сутки	158,2±11,5*/**/****/****	128,6±12,4*/**/****/****
		ЛТА (%)	Контроль (n = 20)	14,4±1,1
при поступлении			29,5±1,7*	29,6±3*
2 сутки			32,7±2*	33,2±2,7*
5 сутки			10,6±1,3*/**/****	10,2±1,4*/**/****
10 сутки			13,5±1,6**/****/#	9,3±0,5*/**/****/#
AmaxN		Контроль (n = 20)	0,33±0,07	
		при поступлении	0,07±0,01*	0,08±0,02*
		2 сутки	0,09±0,01*	0,09±0,01*
		5 сутки	0,17±0,02*/**/****	0,13±0,03*
		10 сутки	0,31±0,05**/****/****	0,27±0,02**/****/****
AmaxM		Контроль (n = 20)	0,21±0,05	
		при поступлении	0,08±0,01*	0,07±0,02*
		2 сутки	0,09±0,01*	0,08±0,01*
		5 сутки	0,13±0,01	0,12±0,02
		10 сутки	0,2±0,04**/****/****	0,15±0,01**/****
AmaxD		Контроль (n = 20)	0,15±0,03	
		при поступлении	0,07±0,01*	0,08±0,01*
		2 сутки	0,07±0,01*	0,07±0,01*
		5 сутки	0,12±0,01**/****	0,11±0,02
		10 сутки	0,14±0,02**/****	0,11±0,02

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контролем; ** — достоверность различий с 1 сутками; *** — достоверность различий со 2 сутками после операции; **** — достоверность различий с 5 сутками после операции; # — достоверность различий с I группой.

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контролем; ** — достоверность различий с 1 сутками; *** — достоверность различий со 2 сутками после операции; **** — достоверность различий с 5 сутками после операции; # — достоверность различий с I группой.

Таблица 2

Показатель TGFβ1, ЛТА, AmaxN, AmaxM и AmaxD у больных с ложными суставами длинных костей конечностей (n = 20) (M±SD)

Показатели	Контроль (n = 20)	Дни исследования			
		при поступлении	2 сутки после операции	5 сутки после операции	при выписке
TGFβ1 (пг/мл)	77,0±4,8	127,2±13,1*	195,9±11,2*/**	180,6±10,7*/**	165,8±9,2*/**
ЛТА (%)	14,4±1,1	9,3±0,5*	16,1±0,9**	3,7±0,2*/**/****	14±1**/****
AmaxN	0,33±0,07	0,21±0,03	0,09±0,02*/**	0,14±0,02*	0,26±0,05****
AmaxM	0,21±0,05	0,15±0,02	0,08±0,02*	0,12±0,03	0,18±0,02
AmaxD	0,15±0,03	0,11±0,02	0,07±0,01	0,11±0,02	0,13±0,02

Примечание: * — достоверность различий по сравнению с контролем; ** — достоверность различий с 1 сутками; *** — достоверность различий с 2 сутками после операции; **** — достоверность различий с 5 сутками после операции.

как AmaxM и AmaxD не отличались от контрольных показателей. В дальнейшем изучаемые параметры микроциркуляции постепенно нормализовывались и к десятым суткам не отличались от контрольных значений. В данной группе при контрольном осмотре пациентов через 2–3 месяца отмечена консолидация переломов.

Во второй группе больных уровень TGFβ1 и параметры микроциркуляции не отличались от показателей первой группы во все дни исследования (табл. 1). Показатель ЛТА также не отличался от показателей первой группы в первые сутки после травмы, вторые и пятые сутки после оперативного лечения и только на десятые сутки после операции отмечалось снижение

показателя ЛТА в 1,5 раза как по сопоставлению с контролем, так и в сравнении с группой неосложненного течения (табл. 1). При динамическом наблюдении за пациентами (через 2, 3, 6 и 12 месяцев) регистрировалось отсутствие признаков консолидации отломков, а в 11 случаях отмечено формирование ложного сустава.

Отмечено, что у больных с ложными суставами (третья группа) исследуемые показатели ЛТА, TGFβ1 и параметры микрокровотока не отличались от таковых параметров второй группы, выполненных на десятые сутки после оперативного вмешательства (табл. 1, 2).

Повышение TGFβ1 как при неосложненном, так и при осложненном течении переломов связано с осо-

Значения уровня TGFβ1, показателя ЛТА и параметров микроциркуляции в развитии замедленной консолидации у пациентов с переломами длинных костей конечностей на 10-е сутки посттравматического периода (M ± SD)

Группы	TGFβ1, пкг/мл	ЛТА, %	Параметры микроциркуляции			К	Исход
			AmaxN	AmaxM	AmaxD		
I (n = 34)	158,2 ± 11,5*	13,5 ± 1,6**	0,31 ± 0,05	0,2 ± 0,04	0,14 ± 0,02	1,85 ± 0,4*/**	благоприятный
II (n = 32)	128,6 ± 12,4*	9,3 ± 0,5*/**	0,27 ± 0,02	0,15 ± 0,01	0,11 ± 0,02	0,87 ± 0,03**	неблагоприятный
III (n = 20)	77 ± 4,8	14,4 ± 1,1	0,33 ± 0,07	0,21 ± 0,05	0,15 ± 0,02	1,0 ± 0,01	норма

Примечание: * — различия достоверны по сравнению с контролем; ** — различия достоверны между I и II группами; I — группа больных без нарушения регенерации костной ткани в посттравматическом периоде; II — группа больных с развитием замедленной консолидации в посттравматическом периоде; III — группа здоровых лиц.

бым участием этой биологически активной молекулы в усилении роста фибробластов и синтеза коллагена [18, 19].

Исследование параметров микрокровотока и показателя ЛТА при переломах длинных костей конечностей позволяет контролировать течение репаративного процесса в послеоперационном периоде и предвидеть возможность развития нарушения регенерации костной ткани на стадии доклинических проявлений [5, 8].

Учитывая полученные данные, нами предложено рассчитывать коэффициент нарушения регенерации костной ткани при переломах длинных трубчатых костей по формуле: $K = P_1 \times P_2 \times P_3$, где P_1 — относительное содержание цитокина TGFβ1 по формуле:

$$P_1 = \frac{TGF\beta 1_p}{TGF\beta 1_n},$$

где TGFβ1_p — содержание ростового фактора больного; TGFβ1_n — среднее значение здоровых лиц; P_2 — относительное содержание показателя ЛТА по формуле:

$$P_2 = \frac{ЛТА_p}{ЛТА_n},$$

где ЛТА_p — показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии больного; ЛТА_n — показатель лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии здоровых людей; P_3 — относительный показатель состояния микроциркуляции по формуле:

$$P_3 = \frac{(A \max N_p \times A \max M_p) / A \max D_p}{(A \max N_n \times A \max M_n) / A \max D_n},$$

где AmaxN_p — максимальная амплитуда нейрогенного компонента поврежденной конечности больного, AmaxM_p — максимальная амплитуда миогенного компонента поврежденной конечности пациента, AmaxD_p — максимальная амплитуда дыхатель-

ного компонента поврежденной конечности больного; AmaxN_n, AmaxM_n, AmaxD_n — показатели максимальной амплитуды нейрогенного, миогенного и дыхательного компонентов у здоровых лиц.

Значение коэффициента (К) трактуют следующим образом: при К больше 0,9 прогнозируют благоприятное течение репаративного процесса, а если К меньше 0,9 — прогнозируют развитие замедленной консолидации (ложного сустава) (табл. 3).

Предложенный способ прогнозирования нарушения регенерации костной ткани апробирован у 42 пациентов с переломами длинных костей конечностей (для оценки клинической эффективности коэффициента).

Установлено, что у 34 пациентов коэффициент регистрировался на цифрах 1,4 ± 0,02. В данной группе у 32 пациентов отмечено благоприятное течение позднего посттравматического периода (отсутствие признаков замедленной консолидации), в 2 случаях зафиксировано формирование ложного сустава. У 8 больных коэффициент составил 0,54 ± 0,08. При контрольных рентгенографиях в 1, 2, 3, 6 и 12 месяцах у 1 пациента осложнений не отмечено (консолидация перелома), в 4 эпизодах зарегистрировано развитие замедленной консолидации и в 3 случаях — формирование ложного сустава.

В результате чувствительность предлагаемого способа прогнозирования составляет 94,1 %, точность — 92,8 %, специфичность — 87,5 %.

Таким образом, исследование уровня TGFβ1, показателя ЛТА и показателей микроциркуляции (максимальных амплитуд нейрогенного, миогенного и дыхательного компонентов) на десятые сутки послеоперационного периода при переломах длинных трубчатых костей с вычислением коэффициента по предлагаемой формуле позволяет прогнозировать возможность развития замедленной консолидации (ложных суставов).

ЛИТЕРАТУРА

- Баркаган З. С., Момот А. П. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Вестн. гематологии. 2005. № 2. С. 5–14.
- Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Патогенетическое значение лимфоцитарно-тромбоцитарной адгезии // Мед. иммунология. 2006. Т. 8, № 5–6. С. 745–752.
- Витковский Ю. А., Кузник Б. И., Солпов А. В. Феномен лимфоцитарно-тромбоцитарного розеткообразования // Иммунология. 1999. № 4. С. 35–37.
- Гурин Н. Н. Лечение ложных суставов, осложненных остеомиелитом. СПб., 2004. 272 с.
- Значение параметров микрокровотока в диагностике замедленной консолидации переломов длинных трубчатых костей / А. М. Мироманов [и др.] // Вестн. эксперимент. и клин. хирургии. 2011. № 1. С. 101–106.
- Кузник Б. И., Цыбиков Н. Н., Витковский Ю. А. Единая клеточно-гуморальная система защиты организма // Тромбоз, гемостаз и реология. 2005. № 2. С. 3–16.

7. Крупаткин А. И., Сидоров В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. 256 с.
8. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия у пациентов с осложненным течением переломов длинных трубчатых костей / А. М. Мироманов [и др.] // Цитокины и воспаление. 2010. № 4. С. 103–104.
9. Ортопедия: нац. рук. / под ред. С. П. Миронова, Г. П. Котельникова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 832 с.
10. Оценка микроциркуляции при заболеваниях и травмах конечностей в процессе лечения по Илизарову / В. И. Шевцов [и др.] // Методология флоуметрии: сб. ст. М., 1999. С. 99–108.
11. Павлов Д. В., Новиков А. Е. Интрамедуллярный остеосинтез при лечении несросшихся переломов и ложных суставов большеберцовой кости // Травматология и ортопедия России. 2009. № 2. С. 106–111.
12. Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях / В. К. Островский [и др.] // Клин. лаб. диагностика. 2006. № 6. С. 50–53.
13. Послеоперационная динамика уровня цитокинов в крови в зависимости от использованных вариантов общей анестезии / И. З. Катиашвили [и др.] // Цитокины и воспаление. 2005. Т. 4, № 4. С. 27–34.
14. Руководство по внутреннему остеосинтезу: пер. с нем. / М. Е. Мюллер [и др.]. М.: Ad Marginem, 1996. 750 с.
15. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии / Б. И. Кузник [и др.]. Новосибирск: Наука, 2008. 311 с.
16. Ферментная стимуляция остеогенеза при лечении несросшихся переломов и ложных суставов костей конечностей / В. И. Зоря [и др.] // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. 2007. № 2. С. 80–87.
17. Фрейдли И. С. Иммунная система и ее дефекты: рук. для врачей. СПб., 1998. 113 с.
18. Browder T., Folkman J., Pirie-Shepherd S. The hemostatic system as a regulator of angiogenesis // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275, No 3. P. 1521–1524.
19. Folkman J., Browder T., Palmblad J. Angiogenesis research: guidelines for translation to clinical application // Thromb. Haemost. 2001. Vol. 86, No 1. P. 23–33.

Рукопись поступила 16.05.11.

Сведения об авторах:

1. Мироманов Александр Михайлович — ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и ВПХ, к. м. н.; e-mail: miromanov_a@mail.ru.
2. Усков Сергей Анатольевич — ГОУ ВПО Читинской государственной медицинской академии, аспирант кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ; e-mail: usa1122@yandex.ru.