

Заживление оскольчатых переломов костей голени при использовании комплекса минералов «Мицеллат» (экспериментальное исследование)

Л.О. Марченкова, Е.Н. Горбач, Н.А. Кононович, М.А. Степанов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия

Comminuted tibial fracture healing by the use of the mineral complex Micellate (experimental study)

L.O. Marchenkova, E.N. Gorbach, N.A. Kononovich, M.A. Stepanov

Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopaedics, Kurgan, Russia

Цель. Изучение в экспериментальных условиях влияния мицеллата на процессы репаративной регенерации при моделировании и заживлении оскольчатых переломов костей голени. **Материалы и методы.** В работе проанализированы результаты исследований, проведенных на 20 беспородных собаках, которым моделировали оскольчатые переломы костей голени. Для стимуляции остеогенеза использовали комплекс минералов «Мицеллат». **Результаты.** Установлено, что мицеллат действует избирательно, восполняя недостаток минеральной составляющей костной ткани. Формирующийся регенерат перестраивается в органотипическую кость в более короткие сроки. **Заключение.** После детального изучения механизмов действия и клинической апробации препарат может найти применение как при коррекции остеопении и остеопороза, развивающихся в процессе консолидации переломов, так и для профилактики переломов, обусловленных потерей минерального компонента костной ткани в результате нарушения обменных процессов.

Ключевые слова: голень, оскольчатые переломы, остеогенез, стимуляция, мицеллат

Purpose Experimental study of the effect of Micellate on the processes of reparative regeneration on the model of comminuted tibial fractures. **Materials and methods** The paper analyzes the results of studies carried out on 20 mongrel dogs in whom comminuted tibial fractures were modeled. To stimulate osteogenesis, a complex of minerals called Micellate was used. **Results** It was found that Micellate acts selectively and restores the lack of the bone tissue mineral component. The regenerate remodels into an organotypic bone in a shorter time. **Conclusion** After a detailed study of the mechanisms of action and clinical trials, the preparation might find application both in the correction of osteopenia and osteoporosis that develop in the process of fracture consolidation, and for the prevention of fractures caused by the loss of the mineral component of bone tissue as a result of metabolic disturbances.

Keywords: tibia, comminuted fractures, osteogenesis, stimulation, Micellate

ВВЕДЕНИЕ

Неуклонный рост интенсивности жизненного процесса в связи с бурным развитием технического прогресса неизбежно приводит к росту числа и утяжелению травматических повреждений скелета. Среди таких повреждений особое место отводится оскольчатым переломам, сопровождающимся формированием нескольких разобщенных костных фрагментов со значительным разрушением содержимого костномозгового канала и представляющим большие трудности в плане репозиции и дальнейшей фиксации [1, 2]. Одним из негативных факторов в данном случае является достаточно длительный срок консолидации, что, в свою очередь, при любом варианте остеосинтеза ограничивает регулярную адекватную нагрузку на конечность, результатом чего является потеря минералов кости, нарушение в метаболизме кальция и других элементов [3, 4, 5]. При возвращении к адекватной нагрузке возможно восстановление минералов кости, однако это происходит далеко не всегда. Даже при успешной, на первый взгляд, консолидации может существенно страдать качество кости [6].

С учетом вышеизложенного неизбежно встает вопрос о способах коррекции состояния, сопровождающегося снижением минеральной составляющей костной ткани как на этапе консолидации, так и в более отда-

ленный постоперационный период. На сегодняшний день разработано и применяется большое количество лекарственных препаратов и биологически активных добавок для коррекции остеопении и остеопороза любого генеза [7]. Однако решить проблему до конца не удастся в силу как объективных, так и субъективных причин: уменьшение потребления пищевого кальция населением, несбалансированность элементов в составе препаратов, содержание микроэлементов в лекарственных средствах и БАДах в таких формах, когда их усвояемость составляет всего 5–10 %, что, естественно, не может компенсировать потребности организма. Все это обуславливает необходимость поиска новых подходов в решении данного вопроса. Одним из вариантов добавок нового поколения, обеспечивающих поддержание минерального гомеостаза организма, является группа препаратов углекислых солей различных минералов в мицеллярной форме (микрочастицы размером 10^{-8} и менее со сверхвысокой сорбционной способностью), выпускаемых под общим названием «Мицеллат».

Цель настоящего исследования – изучение влияния мицеллата на процессы репаративной регенерации при моделировании и заживлении оскольчатых переломов костей голени в условиях эксперимента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнено две серии опытов (контрольная и опытная) на 20 беспородных собаках обоего пола в возрасте от 2-х до 10 лет. Для проведения эксперимента использовали мицеллат в двух формах: марка «О» (мицеллат углекислого кальция со следами солей микроэлементов в соотношениях, присущих морской воде) и марка «А» (мицеллат углекислого кальция, дополнительно обогащенный магнием, железом, цинком, хромом в микродозах). Животным опытной серии препарат назначали по разработанному регламенту:

а) капли под язык: по 2–3 капли марки «А», два раза в день утром и вечером за 15–20 минут до кормления, в течение первых 15 дней после начала лечения перелома;

б) добавление в состав питьевой воды: по 5–7 капель марки «А» на 1 литр питьевой воды при тщательном перемешивании в течение всего периода эксперимента, начиная с первого дня;

в) компрессы: на влажную поверхность кожи (без волосяного покрова) в области перелома наносили 3–4 капли марки «О». Накрывали полиэтиленовой пленкой на 15–20 минут, остатки раствора после компресса удаляли влажной салфеткой, курс 10 дней, первые пять дней два раза в день, последние пять дней – один раз в день;

г) обработка мест выхода спиц: наносили одну каплю марки «А» на место входа и выхода каждой спицы сразу после ее установки и дальше один раз в неделю в течение месяца.

В опытной серии никаких антимикробных средств не использовали. В контрольной серии животных лечили по общепринятой методике: антибактериальная терапия, обработка мест входа и выхода спиц бактерицидными средствами.

У собак обеих серий (контроль – $n = 10$, опыт – $n = 10$) с помощью специального устройства модели-

ровали ударные открытые крупно- и мелкооскольчатые переломы с полным смещением отломков костей голени. После чего конечность шинировали лонгетой.

Через сутки после перелома в условиях операционной наркотизированным животным проводили закрытый чрескостный остеосинтез поврежденных костей аппаратом Илизарова, состоящим из четырех опор. Каждый фрагмент (проксимальный и дистальный) фиксировали двумя парами перекрещивающихся спиц, закрепленных в натянутом состоянии к соответствующим опорам. Во всех случаях достигали полной репозиции перелома. Содержание, кормление, уход и эвтаназию экспериментальных животных осуществляли в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей.

В работе использованы клинический, рентгенологический, гистологический и статистический методы исследования.

Клинический осмотр животных осуществляли ежедневно в течение всего периода эксперимента. Оценивали общее состояние, функцию конечности, состояние мягких тканей в зоне перелома. Объем мягких тканей травмированной конечности измеряли мерной лентой и по формуле Лэлл. = $\pi \times (D1 + D2) / 2$, где $\pi = 3,14$, а $D1$ и $D2$ – толщина мягких тканей голени в прямой и боковой проекции, определенные по рентгенограммам.

Рентгенографические исследования проводили в день операции, через 7, 14, 21, 28, 35, 42, 49, 65, 90 и 120 суток после оперативного вмешательства.

Гистологические исследования проводили при помощи метода световой микроскопии на большом исследовательском микроскопе («Opton», Германия). Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На следующие сутки после моделирования перелома у всех животных наблюдался отек, увеличивая объем мягких тканей от 4 до 11 %. При этом в обеих сериях максимальные значения показателей наблюдались в течение первых семи дней после операции, постепенно снижаясь до исходных значений в контрольной серии к 21-м суткам фиксации, в опытной – к 14 суткам. В дальнейшем до момента снятия аппарата развивалась атрофия мягких тканей, характерная для животных обеих серий, с постепенным нивелированием до дооперационных значений к трем месяцам после снятия аппарата. Опорная функция конечности начинала восстанавливаться к концу первой недели после операции, сохраняясь в течение всего периода эксперимента.

При местном применении мицеллата вокруг спицевых отверстий наблюдалось образование корочек, более выраженных в области спиц, находящихся ближе к месту перелома. После их удаления определялись практически неизменные кожные покровы обычной окраски и тургора. Что касается заживления раневых поверхностей, то при использовании мицеллата этот процесс протекал более длительно, чем при стандартной терапии.

Рентгенологические признаки консолидации перелома в обеих сериях появлялись к 14 суткам эксперимента. Однако при использовании мицеллата в большинстве случаев отсутствовали признаки резорбции

костных отломков, в то время как в контроле они определялись достаточно четко.

Через 30 суток эксперимента на рентгенограммах в опытной серии в зоне перелома наблюдались тени формирующегося регенерата, по интенсивности приближающиеся к интенсивности костномозговой полости. Осколки были соединены между собой периостальными тенями. Признаков резорбции костных отломков не определялось (рис. 1, а). На данном этапе после проведения клинической пробы и оценки состоятельности регенерата аппарат демонтировали.

В контрольной серии рентгенологически линия перелома хорошо визуализировалась. На отломках имелись обширные периостальные тени шириной от 2 до 7 мм, распространяющиеся на расстоянии 30–50 мм от зоны перелома, но не перекрывающие ее. Сращение формировалось лишь к 49 суткам фиксации (рис. 1, б).

В зависимости от типа перелома сроки сращения в опытной серии составили: тип А3 (поперечный) – 21 сутки, тип В2 (клиновидные) 30–35 суток, тип С2 (сегментарные) – 35–49 суток. В контрольной серии сращение переломов типов В и С происходило не ранее 49 суток. Средние сроки сращения в опытной серии составили 40,1 суток, в контрольной – 49 суток.

Через месяц после снятия аппарата (рис. 2) в обеих сериях опытов линия перелома на рентгенограммах

практически не просматривалась, на большеберцовой кости имелись плотные ампулообразные утолщения надкостницы (периостальный регенерат). Плотность регенерата была приближена к плотности отломков.

В целом рентгенологическая картина в обеих сериях была схожей. Однако общий срок эксперимента в опытной серии был на 19 суток короче.

При гистологическом исследовании на светооптическом уровне выявлены определенные отличия у животных опытной и контрольной серии. Так, в контрольной серии к концу периода фиксации между отломками наблюдалась костно-волокнуто-соединительнотканно-хрящевое сращение (рис. 3, а). В интермедиарной области регенерата преобладал гиалиновый хрящ с участками волокнистой соединительной ткани (рис. 3, б).

Периостальная область была представлена участками среднетростчатой губчатой кости, прерывающейся небольшими по площади островками волокнистой соединительной ткани (рис. 3, в). Сформировавшиеся периостальные напластования обеспечивали органное объединение отломков. В эндостальной области наблюдались участки рыхлой волокнистой соединительной ткани, волокнистого и гиалинового хряща, а также крупнопетливой губчатой кости (рис. 3, г). В межтрабекулярных промежутках к этому периоду формировался студенистый и красный костный мозг.

мечалась значительная порозность костных отломков. Периостально образованные костные напластования распространялись на 1,7–3,2 см вдоль отломков в проксимальном и дистальном направлениях.

В опытной серии к окончанию периода фиксации в зоне перелома наблюдалось костное или преимущественно костное, с небольшими участками волокнистого и хрящевого компонентов, сращение, обеспеченное смыканием периостальных напластований и образованием эндостальной костной мозоли (рис. 4, а). В случае полного костного сращения в интермедиарной зоне наблюдали компактизирующуюся мелкоячеистую губчатую кость (рис. 4, б), в области периоста – губчатую кость мелко- и среднеячеистой структуры (рис. 4, в). Эндостальная область регенерата состояла из сети трабекул, образованных ретикулофиброзной костной тканью. В межтрабекулярных промежутках формировался красный костный мозг (рис. 4, г).

При формировании преимущественно костного сращения периостальная муфта была представлена мелко- и среднетростчатой губчатой костью с включением гиалинового хряща. В интермедиарной зоне определялась крупно- и среднетростчатая сеть трабекул ретикулофиброзного строения. В эндостальных отделах формировались грубоволокнистые костные трабекулы с небольшими участками рыхлой соединительной и хрящевой ткани.

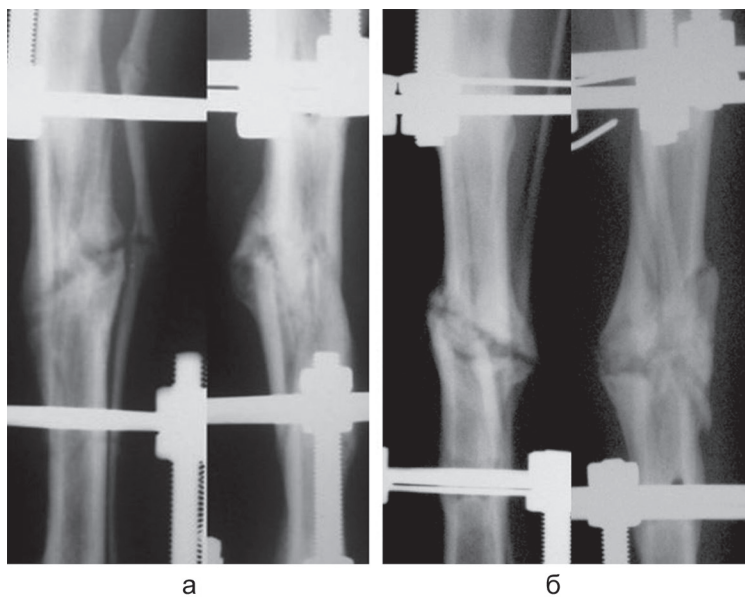


Рис. 1. Фрагменты рентгенограмм костей голени собак, окончание периода фиксации: а – опытная серия, фиксация 30 суток, б – контрольная серия, фиксация 49 суток

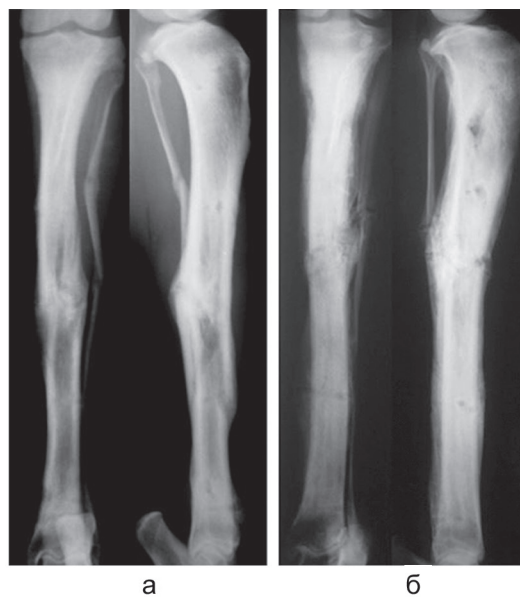


Рис. 2. Рентгенограммы голени собак: а – опытная серия, фиксация 30 суток, без аппарата 30 суток (общий срок эксперимента 60 суток); б – контрольная серия, фиксация 49 суток, без аппарата 30 суток (общий срок эксперимента 79 суток)

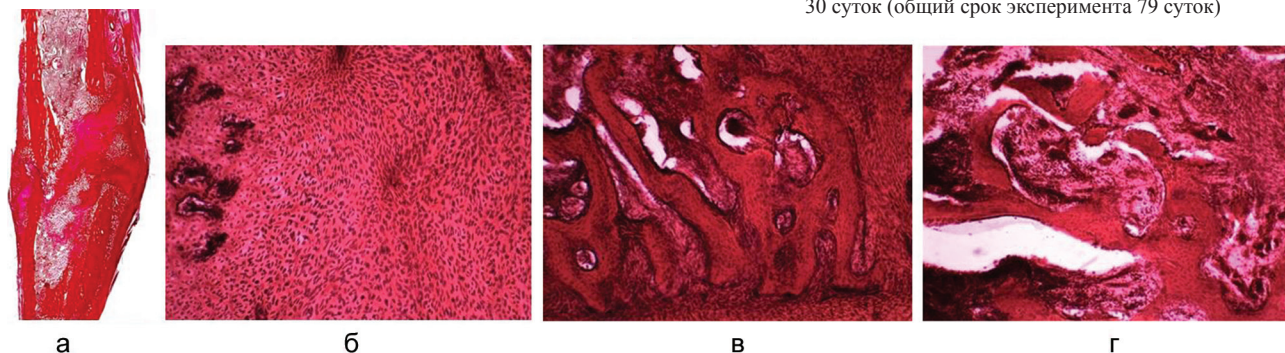


Рис. 3. Особенности гистоструктурного строения регенератов диафизов контрольной серии к окончанию периода фиксации: а – гистотопограмма продольного распила регенерата диафиза большеберцовой кости (контроль). Окраска по Ван-Гизону. Увеличение – 1,5; б – участки волокнистого и гиалинового хряща в интермедиарной области; в – периостально образованная ретикулофиброзная костная ткань; г – участки студенистого и красного костного мозга в межтрабекулярных промежутках. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: б – 100×; в, г – 40×

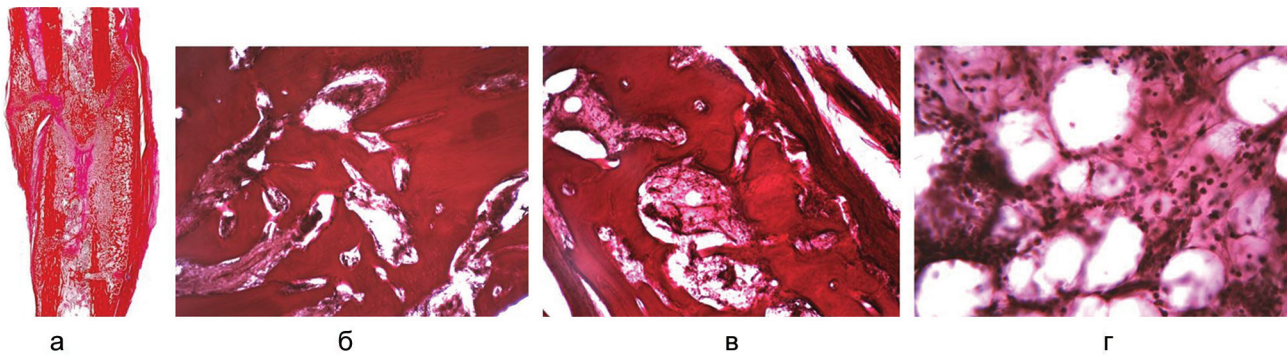


Рис. 4. Особенности гистоструктурного строения регенератов диафизов опытной серии к окончанию периода фиксации: а – гистотопограмма регенерата диафиза большеберцовой кости; б – среднепетлистая губчатая кость в интермедиарной области; в – периостально образованная грубоволокнистая костная ткань; г – участок красно-желтого костного мозга в костно-мозговой полости зоны повреждения; а – окраска по Ван-Гизону. Увеличение $\times 1,5$; б, в, г – окраска гематоксилином и эозином. Увеличение: б, в – $40\times$, г – $100\times$

Через 30 суток после снятия аппарата в контрольной серии во всех случаях начиналось формирование непрерывной корковой пластинки и костномозговой полости (рис. 5, а). Необходимо отметить, что во всех случаях отмечалась значительная порозность корковой пластинки. Интермедиарная зона состояла из участков мелко- и среднеячеистой губчатой кости (рис. 5, б). Костная мозоль, сформированная в интермедиарной и периостальной областях, включала костные отщепы и отломки, постепенная резорбция которых (рис. 5, в), в свою очередь, индуцировала процесс остеогенеза в прилегающих к ним участках. Костномозговая полость в зоне сращения была заполнена красно-желтым костным мозгом с фрагментами редкой трабекулярной сети, капиллярами синусоидного типа, полнокровными артериями небольшого диаметра, венами и артериолами.

В опытной серии у всех животных в этот период между отломками наблюдалось костное сращение (рис. 6, а), образованное компактизирующейся пластинчатой костной тканью (рис. 6, б). Корковая пластинка на всем протяжении была непрерывна. Костномозговая полость заполнена желтым костным мозгом с очажками красного в зоне перелома (рис. 6, в, г).

Через 3 месяца после снятия аппарата у животных контрольной серии область повреждения была представлена костной тканью, находящейся на стадии органотипической перестройки, с прерывистой в отдельных участках (в результате резорбции свободных осколков) корковой пластинки разной степени зрелости. На эндостальной поверхности определялись узкие цепочки трабекул, подвергающихся остеокластической резорбции.

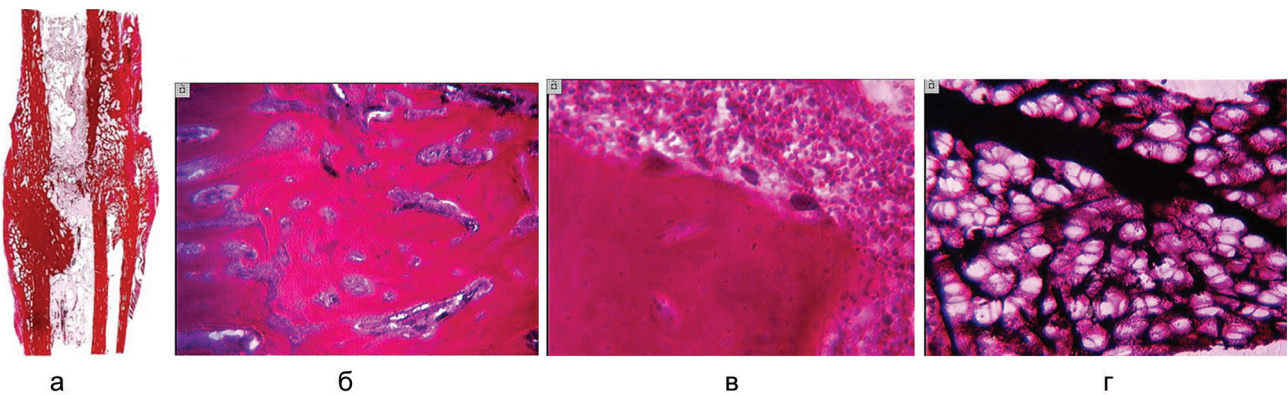


Рис. 5. Особенности гистоструктурного строения регенератов диафизов контрольной серии (I) через 30 суток после снятия аппарата: а – гистотопограмма продольного распила регенерата диафиза большеберцовой кости; б – мелкоячеистая губчатая кость в интермедиарной области регенерата; в – остеокластическая резорбция поверхности костного осколка; г – красно-желтый костный мозг и расширенные микрососуды в костномозговой полости в зоне сращения перелома; а – окраска по Ван-Гизону; б, в, г – окраска гематоксилином и эозином; а – увеличение $1,5\times$; б – увеличение $25\times$; в – увеличение $165\times$

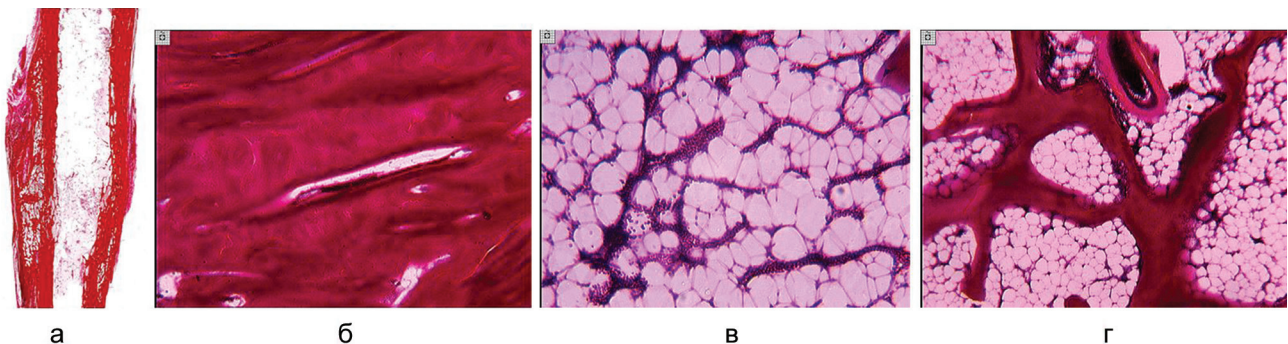


Рис. 6. Особенности гистоструктурного строения регенератов диафизов опытной серии (II) через 30 суток после снятия аппарата: а – гистотопограмма продольного распила регенерата диафиза большеберцовой кости; б – новообразованная пластинчатая костная ткань в интермедиарной области регенерата; в – желтый, с небольшими участками кроветворения, костный мозг, сформированный в костномозговом канале в проекции перелома; г – единичные костные трабекулы в костномозговой полости. Окраска: а – по Ван-Гизону, б, в, г – гематоксилином и эозином. Увеличение: а – $1,5\times$; б, в – $165\times$, г – $40\times$

У животных опытной серии непрерывная корковая пластинка имела пластинчатое строение. Зона сраще-

ния была представлена костной тканью органотипического строения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные комплексные исследования подтверждают целесообразность использования препарата «Мицеллат» при заживлении оскольчатых переломов трубчатых костей. Сбалансированный комплекс минералов в легко усваиваемой форме действует избирательно, восполняя недостаток минеральной составляющей костной ткани именно там и тогда, когда имеется потребность в этом. После детального изуче-

ния механизмов действия и клинической апробации препарат может найти применение как при коррекции остеопении и остеопороза, развивающихся в процессе консолидации переломов (резорбция концов отломков и свободно лежащих фрагментов), так и для профилактики переломов, обусловленных потерей минеральной составляющей костей в результате нарушения обменных процессов, особенно у лиц пожилого возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лернер А., Судри М. Лечение по методу Илизарова при тяжелых осложненных двухсторонних переломах нижних конечностей // Травматология и ортопедия России. 2003. № 1. С. 5-6.
2. Лечение открытых переломов голени / Д.И. Гордиенко, А.В. Скороглазов, Е.А. Литвина, В.А. Митиш // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2003. № 3. С. 75-78.
3. Giangregorio L., Blimkie C.J. Skeletal adaptations to alterations in weight-bearing activity: a comparison of models of disuse osteoporosis // Sports Med. 2002. Vol. 32, no. 7. P. 459-476.
4. Lanyon L., Skerry T. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: a hypothesis // J. Bone Miner. Res. 2001. Vol. 16, no. 11. P. 1937-1947.
5. Mosley J.R. Osteoporosis and bone functional adaptation: mechanobiological regulation of bone architecture in growing end adult bone, a review // J. Rehabil. Res. Dev. 2000. Vol. 37, no. 2. P. 189-199.
6. Felsenberg D., Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management // Clin. Ther. 2005. Vol. 27, no. 1. P. 1-11.
7. Improving evaluation and treatment for osteoporosis following distal radial fractures. A prospective randomized intervention / T.D. Rozental, E.C. Makhni, C.S. Day, M.L. Bouxsein // J. Bone Joint Surg. Am. 2008. Vol. 90, no. 5. P. 953-961. doi: 10.2106/JBJS.G.01121.

REFERENCES

1. Lerner A., Sudri M. Lechenie po metodu Ilizarova pri tiazhelykh oslozhnennykh dvukhstoronnykh perelomakh nizhnikh konechnosti [Treatment according to the Ilizarov method for severe complicated bilateral fractures of the lower limbs]. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*, 2003, no. 1, pp. 5-6. (In Russian)
2. Gordienko D.I., Skorogliadov A.V., Litvina E.A., Mitish V.A. Lechenie otkrytykh perelomov goleni [Treatment of open fractures of the leg]. *Vestn. Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova*, 2003, no. 3, pp. 75-78. (In Russian)
3. Giangregorio L., Blimkie C.J. Skeletal adaptations to alterations in weight-bearing activity: a comparison of models of disuse osteoporosis. *Sports Med.*, 2002, vol. 32, no. 7, pp. 459-476.
4. Lanyon L., Skerry T. Postmenopausal osteoporosis as a failure of bone's adaptation to functional loading: a hypothesis. *J. Bone Miner. Res.*, 2001, vol. 16, no. 11, pp. 1937-1947.
5. Mosley J.R. Osteoporosis and bone functional adaptation: mechanobiological regulation of bone architecture in growing end adult bone, a review. *J. Rehabil. Res. Dev.*, 2000, vol. 37, no. 2, pp. 189-199.
6. Felsenberg D., Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management. *Clin. Ther.*, 2005, vol. 27, no. 1, pp. 1-11.
7. Rozental T.D., Makhni E.C., Day C.S., Bouxsein M.L. Improving evaluation and treatment for osteoporosis following distal radial fractures. A prospective randomized intervention. *J. Bone Joint Surg. Am.*, 2008, vol. 90, no. 5, pp. 953-961. doi: 10.2106/JBJS.G.01121.

Рукопись поступила 01.11.2016

Сведения об авторах:

1. Марченкова Лариса Олеговна – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, ведущий специалист информационно-аналитического отдела, к. м. н.
2. Горбач Елена Николаевна – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, лаборатория морфологии, ведущий научный сотрудник, к. б. н.
3. Кононович Наталья Андреевна – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, экспериментальная лаборатория, ведущий научный сотрудник, ветеринарный врач, к. вет. н.
4. Степанов Михаил Александрович – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, экспериментальная лаборатория, ведущий научный сотрудник, ветеринарный врач, к. вет. н.

Information about the authors:

1. Larisa O. Marchenkova, M.D., Ph.D., FSBI RISC "RTO" of the RF Ministry of Health, Kurgan, Russia, Information and Analytical Department
2. Elena N. Gorbach, Ph.D. of Biological Sciences, FSBI RISC "RTO" of the RF Ministry of Health, Kurgan, Russia, Laboratory of Morphology
3. Natal'ia A. Kononovich, Ph.D. of Veterinary Sciences, FSBI RISC "RTO" of the RF Ministry of Health, Kurgan, Experimental laboratory
4. Mikhail A. Stepanov, Ph.D. of Veterinary Sciences, FSBI RISC "RTO" of the RF Ministry of Health, Kurgan, Russia, Experimental laboratory