

C-реактивный белок как прогностический маркер нарушений дистракционного остеогенеза. Предварительное сообщение

А.М. Аранович, М.В. Стогов, Н.В. Тушина, Е.А. Киреева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курган, Россия

C-reactive protein as a prognostic marker of distraction osteogenesis disorders. Preliminary results

A.M. Aranovich, M.V. Stogov, N.V. Tushina, E.A. Kireeva

Iizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Цель настоящего исследования – оценка информативности определения С-реактивного белка (СРБ) для прогноза нарушений дистракционного остеогенеза. **Материалы и методы.** Выполнен ретроспективный анализ результатов оперативного удлинения костей нижних конечностей у 39 пациентов по поводу низкого роста. Среди пациентов выделены две группы. У 13 пациентов (основная группа) к концу оперативного удлинения в области дистракционного регенерата формировались кистозные полости. У 26 пациентов формирование дистракционного регенерата происходило без осложнений (группа сравнения). **Результаты.** До начала лечения у всех пациентов в обеих группах уровень СРБ не превышал 6 мг/л. На 10-е сутки после начала дистракции у 15 пациентов группы сравнения уровень СРБ был равен и выше 6 мг/л (57,7 % от всех пациентов данной группы). В основной группе уровень С-РБ был равен и выше 6 мг/л только у 3 пациентов (23,1 % от всех пациентов данной группы). Уровень значимости отмеченных различий равен 0,041. **Обсуждение.** Ретроспективный анализ клинических данных обнаружил, что сохранение уровня СРБ в начале этапа дистракции в пределах до 6 мг/л связано с повышенной вероятностью развития кистозных полостей в регенерате к концу этапа удлинения. Данный тест приемлем для использования в клинической практике. **Заключение.** Сохранение уровня СРБ в сыворотке крови, не превышающего 6 мг/л в течение 10 суток после начала дистракции, является прогностическим признаком, свидетельствующим о высокой вероятности нарушения формирования дистракционного регенерата у пациентов при оперативном удлинении костей нижней конечности по Илизарову. **Ключевые слова:** дистракционный остеогенез, лабораторная диагностика, С-реактивный белок

The **aim** of this study was to assess the information value of the content of C-reactive protein (CRP) for predicting disorders of distraction osteogenesis. **Materials and methods** A retrospective analysis of the results of surgical lengthening of the bones of the lower extremities due to short stature was performed in 39 patients. There were two groups of patients. Thirteen patients (main group) had cystic cavities formed in the area of distraction regenerate by the end of the surgical lengthening. The formation of distraction regenerate ran without complications in 26 patients (comparison group). **Results** Before treatment, all patients in both groups had CRP levels not exceeding 6 mg/l. On the 10th day after the onset of distraction, 15 patients of the comparison group had the CRP level equal to 6 mg/l or higher than (57.7% of all patients in this group). In the main group, the CRP level was equal or higher than 6 mg/l only in 3 patients (23.1 % of all patients in the main group). The significance level of the differences was 0.041. **Discussion** A retrospective analysis of clinical data revealed that the CRP level at the beginning of the distraction stage in the range of up to 6 mg/l was associated with an increased likelihood of developing cystic cavities in the regenerate by the end of the lengthening stage. This test is acceptable for use in clinical practice. **Conclusion** Preservation of the level of CRP in the blood serum, not exceeding 6 mg/l within 10 days after the onset of distraction, is a prognostic sign indicating a high probability of disorders in the formation of distraction regenerate in the patients undergoing surgical lengthening of the lower limb bones with the Ilizarov method. **Keywords:** distraction osteogenesis, laboratory diagnostics, C-reactive protein

Контроль репарации кости при применении метода чрескостного дистракционного остеосинтеза, разработанного Г.А. Илизаровым, является одной из ключевых задач, обеспечивающей успешность оперативного лечения пациентов ортопедического профиля [1]. В этом направлении показаны возможности использования всех известных диагностических методов (рентген, физиология, УЗИ, лабораторные исследования) [2–4].

Среди задач контроля отдельно выделяется прогнозирование формирования дистракционного регенера-

та. Наиболее подходящими для этих целей являются лабораторные тесты, среди которых показана применимость иммунологических [5, 6], биохимических [7, 8], гематологических показателей [9], показателей гемостаза [10], факторов роста [11–14]. Тем не менее, протокол применения предложенных технологий разработан в настоящее время достаточно слабо [2].

Цель исследования – оценка информативности определения С-реактивного белка для прогноза нарушений дистракционного остеогенеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выполнен ретроспективный анализ результатов оперативного удлинения костей нижних конечностей у 39 пациентов по поводу низкого роста. Всем пациентам проводили удлинение методом чрескостного дистракционного остеосинтеза по Илизарову.

Выполненное исследование базируется на данных ретроспективной оценки историй болезни всех пациентов с косметическим удлинением костей нижних конечностей, которым в ходе дистракции был определен

уровень С-реактивного белка в крови (всего 39 случаев). Исследование по этому признаку было сплошное – без применения критериев включения/исключения. Этим же фактом вызвана и несопоставимость сравниваемых групп по количеству пациентов.

Среди пациентов выделены две группы. У 13 пациентов (составили основную группу) к концу оперативного удлинения в области дистракционного регенерата формировались кистозные полости, что требовало допол-

С-реактивный белок как прогностический маркер нарушений дистракционного остеогенеза. Предварительное сообщение / А.М. Аранович, М.В. Стогов, Н.В. Тушина, Е.А. Киреева // Гений ортопедии. 2020. Т. 26, № 3. С. 382-384. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-3-382-384

Aranovich A.M., Stogov M.V., Tushina N.V., Kireeva E.A. C-reactive protein as a prognostic marker of distraction osteogenesis disorders. Preliminary results. *Genij Ortopedii*, 2020, vol. 26, no 3, pp. 382-384. DOI 10.18019/1028-4427-2020-26-3-382-384

нительных мер стимуляции формирования регенерата. У 26 пациентов формирование дистракционного регенерата происходило без осложнений (группа сравнения).

Обе сравниваемые группы были сопоставимы по демографическим и клиническим показателям (табл. 1). Достоверные отличия между данными показателями не зафиксированы. У всех пациентов в динамике лечения в сыворотке крови определяли концентрацию С-реактивного белка (СРБ) на автоматическом биохимическом анализаторе Hitachi/ВМ 902 (Япония)

(регистрационный № МЗ РФ 2000/564), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostics (Россия).

Оценку достоверности отличий между группами проводили с применением критерия хи-квадрат. Для его расчета, а также для определения информативности прогностического теста использовали он-лайн калькулятор - <http://medstatistic.ru/calculators/calchi.html>.

На проведение клинического исследования получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России.

Сравнительная характеристика пациентов исследуемых групп

Группа	Возраст, лет	Пол	Метод удлинения	Величина удлинения, см
Основная группа (n = 13)	25,7 ± 7,0	М/Ж: 6/7	МП/БМ: 10/3	6,38 ± 1,62
Группа сравнения (n = 26)	26,2 ± 6,3	М/Ж: 12/14	МП/БМ: 19/8	6,28 ± 1,82

Примечание: МП – монолокальный полисегментарный остеосинтез; БМ – билокальный моносегментарный остеосинтез.

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ

До начала лечения у всех пациентов в обеих группах уровень СРБ не превышал 6 мг/л (табл. 2). В результате ретроспективной оценки обнаружено, что в ходе лечения уровень СРБ статистически значимо между группами отличался на 10-е сутки после начала дистракции. В частности, у 15 пациентов группы сравнения на данном сроке уровень СРБ был равен и выше 6 мг/л (57,7 % от всех пациентов данной группы), тогда как в основной группе уровень СРБ был выше 6 мг/л только у 3 пациентов (23,1 % от всех пациентов данной группы). Уровень значимости отмеченных различий равен 0,041.

Полученные данные говорят о том, что сохранение в пределах нормы уровня СРБ в первые десять дней дис-

тракции является прогностически значимым признаком, свидетельствующим о возможном последующем формировании кистозных полостей в дистракционном регенерате. Нормированное значение оценки силы связи (коэффициент Пирсона) между фактором риска (низкий уровень СРБ до 10-х суток дистракции) и исходом (формирование кисты дистракционного регенерата) составляет 0,440. Такая связь, согласно рекомендациям [15], оценивается как относительно сильная. Прогностическая значимость положительного результата данного теста, выраженная в расчете отношения шансов (ОШ ± стандартная ошибка), составляет 4,545 ± 0,769 (95 %-й ДИ: 1,007–20,508), при точке разделения 6 мг/л.

Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови обследованных пациентов

Группа	Me (min-max)		Число пациентов с СРБ ≥ 6 мг/л /общее число пациентов	
	до лечения	10-е сутки дистракции	до лечения	10-е сутки дистракции
Основная группа	0 (0÷6)	0(0÷42)	0/13	3/13*
Группа сравнения	0 (0÷6)	6 (0÷30)	0/26	15/26

Примечание: Me (min-max) – медиана (минимальное-максимальное зафиксированное значение показателя); * – достоверность различий с группой сравнений при p = 0,041.

Таблица 2

ОБСУЖДЕНИЕ

К настоящему времени показано, что перспективность применения лабораторных тестов в практике травматологии и ортопедии связана с тем, что лабораторные признаки можно отнести к ранним доклиническим предикторам патологических изменений костной ткани [16–18]. Так, имеются исследования, которые демонстрируют возможную ценность определения показателей воспалительного ответа, в том числе и СРБ, в качестве прогностических тестов формирования дистракционного регенерата [9, 19]. Однако предложенные тесты базируются исключительно на экспериментальных данных без клинических приложений.

Определенным недостатком большинства из предложенных для прогноза нарушений образования дистракционного регенерата лабораторных тестов является отсутствие расчетных значений их информативности. Так, чувствительность теста в представленных выше работах определена только для показателей иммунограммы [6].

В данной работе нами в качестве возможного лабораторного теста для прогноза формирования дистракционного регенерата был выбран СРБ как наиболее доступный и часто используемый в клинической практике маркер воспалительного ответа. В результате

ретроспективного анализа клинических данных мы действительно обнаружили, что сохранение уровня данного маркера в начальном периоде этапа дистракции в пределах до 6 мг/л прогнозирует повышенную вероятность развития кистозных полостей в регенерате к концу этапа удлинения. Наличие такой взаимосвязи, простота и доступность теста, а также достаточно приемлемая его прогностическая ценность (значения ОШ), по нашему мнению, делает вполне обоснованным его использование в клинической практике в комплексе с другими исследованиями.

Важно отметить, что обнаруженная нами связь между уровнем воспалительного ответа и формированием дистракционного регенерата демонстрирует, что полноценный остеогенез возможен только при наличии определенного уровня раннего воспалительного ответа, который обеспечивает дальнейшую репарацию кости, в том числе и такую её разновидность как дистракционный остеогенез.

Несомненно, объем выборки и рассчитанные на её основе данные нуждаются в дальнейшей клинической верификации. Возможно, что в результате этого изменятся количественные характеристики ценности теста, однако, по

нашему мнению, выбор СРБ в качестве теста-предиктора нарушений формирования дистракционного регенерата достаточно обоснован уже сейчас. Тем более, что для повышения прогностической точности данный тест может быть применен в комплексе с УЗ-исследованием [20]. Такое комплексное применение диагностических методов

позволит в дальнейшем с высокой вероятностью прогнозировать развитие кистозных полостей дистракционного регенерата, что позволит выработать специальные технологии ранней профилактики развития данного осложнения, которые к настоящему времени, по изученным нами литературным данным, практически не разработаны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сохранение уровня СРБ в сыворотке крови, не превышающего 6 мг/л в течение первых 10 суток после начала дистракции, является прогностическим признаком, свидетельствующим о высокой

вероятности нарушения формирования дистракционного регенерата у пациентов при оперативном удлинении костей нижней конечности по Илизарову.

Финансирование. Статья выполнена в рамках темы «Оптимизация лечебного процесса у больных с ортотравматологической патологией осложненной и неосложненной гнойной инфекцией, разработка новых патогенетически обоснованных (целесообразных) способов хирургического лечения, направленных на комплексное восстановление анатомо-функционального состояния конечности, общего гомеостаза и стойкое подавление гнойно-воспалительных явлений» государственного задания на осуществление научных исследований и разработок ФГБУ «НМИЦ ТО им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России.

ЛИТЕРАТУРА

1. Губин А.В., Борзунов Д.Ю. Парадигма Илизарова // Гений ортопедии. 2012. № 4. С. 5-9.
2. Прогнозирование и контроль течения дистракционного остеогенеза. Аналитический обзор / А.М. Аранович, М.В. Стогов, Е.А. Киреева, Т.И. Менщикова // Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 3. С. 400-406.
3. Долганова Т.И., Новиков К.И., Колесникова Э.С. Диагностическая значимость подографии при планировании косметического удлинения голени // Фундаментальные исследования. 2014. № 7-3. С. 482-486.
4. Менщикова Т.И., Борзунов Д.Ю., Долганова Т.И. Ультразвуковое сканирование дистракционного регенерата при полилокальном удлинении отломков у больных с дефектами длинных костей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2014. № 3. С. 20-24.
5. Белохвостикова Т.С., Михалевиц И.М. Иммунологическое прогнозирование нарушений регенерации костной ткани // Сибирское медицинское обозрение. 2018. № 3 (111). С. 98-104.
6. Леонова С.Н., Камаева А.Л., Рехов А.В. Применение новых технологий в гнойной остеологии // Acta Biomedica Scientifica. 2011. № 4-1 (80). С. 110-114.
7. Динамика биохимических показателей сыворотки крови у пациентов с посттравматическими укорочениями костей конечности в процессе лечения методом Илизарова / М.А. Ковинька, М.В. Стогов, Н.В. Тушина, Ф.Ф. Гофман // Гений ортопедии. 2011. № 4. С. 35-38.
8. Талашова И.А., Кононович Н.А., Тушина Н.В. Биохимические маркеры костеобразования и воспаления у собак при удлинении костей голени по Илизарову // Ветеринария Кубани. 2016. № 5. С. 21-24.
9. Базарный В.В. Лабораторный мониторинг дистракционного костеобразования // Клиническая лабораторная диагностика. 1999. № 6. С. 16-17.
10. Способ оценки течения дистракционного остеосинтеза : пат. 2291452 С1 Рос. Федерация : МПК G01N 33/49 G01N 33/50 / Аранович А.М., Трофимова Е.В., Новиков К.И. ; патентообладатель ФГУН «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Федер. агентства по здравоохранению и социальному развитию. № 2005122345/15 ; заявл. 14.07.2005 ; опубл. 10.01.2007.
11. Compton J., Fragomen A., Rozbruch S.R. Skeletal Repair in Distraction Osteogenesis: Mechanisms and Enhancements // JBJS Rev. 2015. Vol. 3, No 8. P: 01874474-201508000-00002. DOI: 10.2106/JBJS.RVW.N.00107.
12. Dhaliwal K., Kunchur R., Farhadieh R. Review of the cellular and biological principles of distraction osteogenesis: An in vivo bioreactor tissue engineering model // J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg. 2016. Vol. 69, No 2. P. e19-e26. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.11.003.
13. Stogov M.V., Luneva S.N., Novikov K.I. Growth factors in human serum during operative tibial lengthening with the Ilizarov method // J. Orthop. Res. 2013. Vol. 31, No 12. P. 1966-1970. DOI: 10.1002/jor.22454.
14. Stogov M.V., Tushina N.V., Emanov A.A. Serum Concentration of Growth Factors in Dogs under Different Conditions of Distraction Osteogenesis // Bull. Exp. Biol. Med. 2015. Vol. 160, No 2. P. 213-215. DOI: 10.1007/s10517-015-3131-2.
15. Rea L.M., Parker R.A. Designing and Conducting Research: A Comprehensive Guide. 4th Edition. CA, San Francisco: Jossey-Bass. 2014. 352 p.
16. Hip and Knee Section, Diagnosis, Laboratory Tests: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections / T.W. Bauer, H. Bedair, J.D. Creech, C. Deirmengian, H. Eriksson, G. Fillingham, G. Grigoryan, N. Hickok, V. Krenn, V. Krenn, S. Lazarinis, L. Lidgren, J. Lonner, S. Odum, J. Shah, A. Shahi, N. Shohat, M. Tarabichi, A. W-Dahl, M.D. Wongworawat // J. Arthroplasty. 2019. Vol. 34, No 2S. P. S351-S359. DOI: 10.1016/j.arth.2018.09.019.
17. Laboratory Tests for Diagnosis of Chronic Periprosthetic Joint Infection Can Help Predict Outcomes of Two-Stage Exchange / M.K. Dwyer, C. Damsgaard, J. Wadibia, G. Wong, D. Lazar, E. Smith, C. Talmo, H. Bedair // J. Bone Joint Surg. Am. 2018. Vol. 100, No 12. P. 1009-1015. DOI: 10.2106/JBJS.17.00599
18. Reference markers of bone turnover for prediction of fracture: a meta-analysis // A. Tian, J. Ma, K. Feng, Z. Liu, L. Chen, H. Jia, X. Ma // J. Orthop. Surg. Res. 2019. Vol. 14, No 1. P. 68. DOI: 10.1186/s13018-019-1100-6.
19. Прогноз длительности созревания дистракционного регенерата / Н.В. Тушина, М.В. Стогов, Н.А. Кононович, А.А. Еманов // Травматология и ортопедия России. 2012. № 1 (63). С. 49-54.
20. Менщикова Т.И., Аранович А.М. Оценка активности репаративного остеогенеза дистракционного регенерата большеберцовой кости с помощью современных ультразвуковых сканеров // Гений ортопедии. 2011. № 4. С. 101-105.

Рукопись поступила 29.06.2020

Сведения об авторах:

1. Аранович Анна Майоровна, д. м. н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
2. Стогов Максим Валерьевич, д. б. н., ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия, Email: stogo_off@list.ru
3. Тушина Наталья Владимировна, ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия
4. Киреева Елена Анатольевна, к. б. н., ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган, Россия

Information about the authors:

1. Anna M. Aranovich, M.D., Ph.D., Professor, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation
2. Maksim V. Stogov, Ph.D. of Biological Sciences, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation, Email: stogo_off@list.ru
3. Natalia V. Tushina, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation
4. Elena A. Kireeva, Ph.D. of Biological Sciences, Ilizarov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation