

Обоснование возможности улучшения кровообращения в конечности в условиях искусственной стимуляции остеогенеза

В.И. Шевцов, В.Д. Шатохин, А.А. Свешников, Л.А. Смотрова

Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова, г. Курган (Генеральный директор — академик РАМТН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ В.И. Шевцов)

Изучали состояние кровообращения в конечности экспериментальных животных (собак) и проводили наблюдения у больных в условиях искусственной стимуляции остеогенеза после отщипа кортикального фрагмента кости и последующего перемещения его с целью утолщения голени. Для диагностики кровотока использовали комплекс радионуклидных методов, позволявший определить скорость магистрального кровообращения в конечности, объём крови, циркулирующей в капиллярах, величину тканевого кровотока. Исследования выполняли на сканере и гамма-камере. Установили, что в процессе distraction происходит существенное ускорение кровообращения, которое сохраняется на величинах выше нормы до 3-х лет после утолщения большеберцовой кости. Результаты важны в процессе лечения больных эндартериитом и атеросклерозом сосудов нижних конечностей.

Ключевые слова: остеосинтез, остеогенез, стимуляция кровообращения.

Поиск эффективных способов улучшения кровообращения в конечности у больных с облитерующими заболеваниями артерий является одной из важнейших задач. Довольно часто отсутствие высокочувствительных и необременительных для больного методик обследования лишает врача возможности точно охарактеризовать состояние сосудов конечности с тем, чтобы по ходу лечения а не субъективно, а научно обоснованно, на основе большого практического опыта, вносить необходимые коррективы и судить о преимуществах того или иного спосо-

ба. В процессе работы мы уделили существенное внимание радионуклидным методам, отличающимся высокой точностью и универсальностью. Благодаря им углубился и расширился характер проводимых обследований при изучении состояния кровообращения и минерализации костной ткани.

Цель нашей работы состояла в изучении кровообращения в конечности в условиях искусственной стимуляции остеогенеза в процессе утолщения голени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В процессе утолщения голени мы наблюдали 45 больных в возрасте 40-60 лет. Эффективность улучшения кровообращения изучена также в экспериментах на 12 собаках при нарушенном кровотоке в голени.

Для характеристики периферического кровообращения исследовали:

1. Время движения крови по сосудам (локтевая вена - стопа).
2. Время накопления и смешивания радиофармпрепарата (РФП) в капиллярах (увеличение его указывало на уменьшение и замедление тока крови в конечности).
3. Объём крови в капиллярном русле (по высоте плато на кривой накопления РФП в ткани).
4. Объёмную скорость кровотока в капиллярах по времени выведения ^{133}Xe из ткани.

В клинике для этих целей использовали альбумин человеческой сыворотки. Для метки его элюат получали из генератора $^{99\text{m}}\text{Tc}$ активностью 3,7-7,4 ГБк. Величина вводимой активно-

сти при исследовании кровообращения и костной ткани на сканере составляла 29,6-44,4 МБк, на гамма-камере 165-370 МБк. Тканевой кровоток в мышцах определяли с ^{133}Xe .

Изучение пространственного распределения меченого соединения (сканирование), а также подсчет числа импульсов (радиометрия) проводили на сканере и гамма-камере. Детектор располагали над стопами и регистрировали появление и нарастание активности в сосудах и тканях. С помощью отечественной установки УР-1-3 проводили также регистрацию появления РФП в области дистальных фаланг пальцев, плюневых костей, второй клиновидной и ладьевидной костей. Начальная часть кривых накопления РФП в тканях отражала смешивание и установление постоянной величины в капиллярах. Изменения объёма крови характеризовали результаты радиометрии.

Значительно расширил возможности получения информации эмиссионный фотонный компьютерный томограф фирмы "Сименс". С его

помощью мы собирали ранее полностью теряющуюся информацию: после введения РФП на столе прибора с помощью компьютера сразу же регистрировали время его перемещения в сосудистом русле через каждую секунду. Затем проводили скintiграфию и скинтиметрию. Строили профильные кривые, отражающие различие кровотока по длине конечностей. Кривые указывали, во сколько раз или на сколько процентов изменен объем крови в капиллярах.

Исследования мышечного кровотока методически выполнялись следующим образом: вначале больной отдыхал при комнатной температуре 15 мин. Затем ложился на каталку на спину, ноги размещал горизонтально. Обе ноги обследовали одновременно.

Свободно диффундирующий в тканях радионуклид ^{133}Xe - вводили в переднюю большеберцовую мышцу на глубину 1 см в объеме 0,2-0,3 мл, активностью 1,8 МБк. Сразу же к месту инъекции подводили детектор радиографической установки УР-1-3 и записывали кривую выведения активности. Число миллилитров крови, протекающей через мышцу, вычисляли по формуле [1]:

$$MK = \frac{0,693}{T_{1/2}} \cdot 0,7 \cdot 100 \text{ мл на } 100 \text{ г ткани/мин}$$

где $T_{1/2}$ - период полувыведения изотопа.

Получали представление об объеме капиллярного кровотока.

В связи с тем, что клиренс ^{133}Xe находится в прямой зависимости от состояния мышечного кровотока существует и вторая формула, используемая при графической регистрации выведения: 161Д (Д - величина спада кривой на экспоненте в мм/мин). Объем кровотока выражается в мл на грамм ткани в минуту.

По времени выведения ^{133}Xe и установлению равновесия с кровью капилляров (плато на кривой накопления) после внутривенно введенного меченого альбумина судили о скорости капиллярного кровотока. При физической нагрузке она ускорялась. При наложении жгута или повышении венозного давления - резко уменьша-

лась. Оценка состояния костной ткани проводилась со следующими препаратами: пирофосфатом (ТСК-7 фирмы "CIS", Франция), дифосфатом (этой же фирмы), а также "технефором" (фирма "Диамед", Москва). Их метили по ^{99m}Tc и вводили за 3 часа до исследования. Затем производили сканирование и радиометрию в симметричных точках больной и здоровой конечностей для выяснения различий в накоплении.

Количественная оценка содержания минеральных веществ (СМВ) в скелете. Точный метод обследования предложили Cameron и Sorenson [2]. Он был назван фотонной абсорбциометрией.

В клиническую практику аппарат начал внедряться за рубежом с 1975 года, в России - А.А.Свешниковым - с 1976 года.

Однофотонная абсорбциометрия использована нами для определения СМВ в костях, окруженных небольшим количеством мягких тканей (лучевая кость, кости стопы). В связи с тем, что они также поглощают фотоны, эффект компенсировался исследованием в постоянном объеме, создаваемом специальной полиэтиленовой манжетой, заполненной водой и накладывавшейся вокруг исследуемого места. Прошедшие через кость фотоны регистрировались детектором и информация передавалась на компьютер.

Прибор выдавал данные о среднем содержании минеральных компонентов, приходящихся на один см толщины (г/см) и ширины (см) кости. Для сравнения результатов у различных больных вычисляли так называемый "костный индекс", то есть отношение указанных величин в г/см². Лучевая нагрузка составляла 0,02-0,1 mSv.

Двухфотонная абсорбциометрия применялась для обследования костей, окруженных большой мышечной массой, и проводилась на дихроматическом костном денситометре (модель 2601 фирмы "Норланд", США). Он выдавал данные о том, какая площадь просканирована, о ширине кости, сколько в ней минералов (в г/см, либо в г/см² или в граммах).

Достоверность результатов оценивали по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдения в эксперименте. Утолщение голени у собак выполняла кандидат медицинских наук Н.В. Петровская. Прооперировано 12 беспородных собак обоего пола массой 12-15 кг. Животные были разбиты на две группы. Первая (контрольная) - без нарушения внутрикостного кровоснабжения, вторая (опытная) - с нарушением его после повреждения а. nutritia.

Изменения капиллярного кровотока. До опе-

рации распределение ^{99m}Tc -ДТПА в мышечной ткани правой и левой конечности (рис. 1) составляло $100 \pm 6,8\%$.

"Материнская" костная ткань. Уже на 1-й день после операции в месте отщипа отмечалось усиление кровообращения. У собак первой группы - $190 \pm 9,4\%$ и значительно меньше ($140 \pm 6,4\%$, $P < 0,05$) - во второй. Над отделенным фрагментом эти величины составляли соответ-

ственно $170 \pm 11,6\%$ ($P < 0,05$) и $136 \pm 8,2\%$ ($P < 0,05$). С началом distraction у животных 1-й группы кровообращение непрерывно нарастало и достигало к 7-му дню $400 \pm 23,1\%$ ($P < 0,05$; рис. 2). К 14-му дню - увеличивалось до $430 \pm 23,8\%$ (рис. 3 и 4). С 15-го дня величина капиллярного кровотока начинала постепенно замедляться на 9,8% за каждый день наблюдения. В дальнейшем в течение всего периода фиксации происходило очень медленное снижение (рис. 4). Быстрее кровоток уменьшался в течение 3-х месяцев после снятия аппарата. На 90-й день величина РФП составляла - $193 \pm 19,4\%$ ($P < 0,05$). На 150-й - $160 \pm 15,6\%$ ($P < 0,05$). Нормализация произошла на 240-й день.

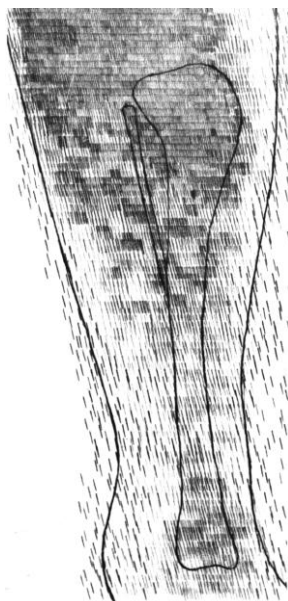


Рис. 1. Кровообращение в конечности здоровой собаки (сканограмма).

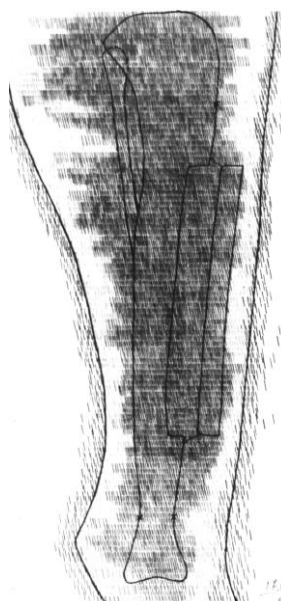


Рис. 2. Существенное ускорение кровообращения в конечности на 7-й день distraction (сканограмма).

У животных 2-й группы в течение первых 7 дней distraction прирост кровотока более низкий (7,8% за день). С 8-го дня происходило прямолинейное нарастание, которое продолжалось весь период distraction и фиксации (рис. 4). Величина РФП на фиксации составляла $430 \pm 21,3\%$ ($P < 0,05$). После снятия аппарата уровень кровотока нормализовался очень медленно. Его абсолютная величина была значительно выше, чем у животных 1-й группы (рис. 4).

Ускорение кровообращения сохранялось до 2-х лет после окончания лечения (рис. 5).

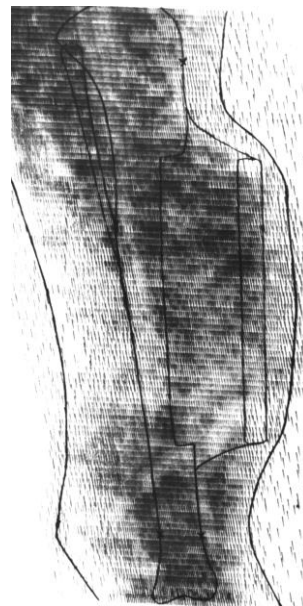


Рис. 3. Тенденция к ослаблению интенсивности кровообращения на 14-й день distraction (сканограмма).

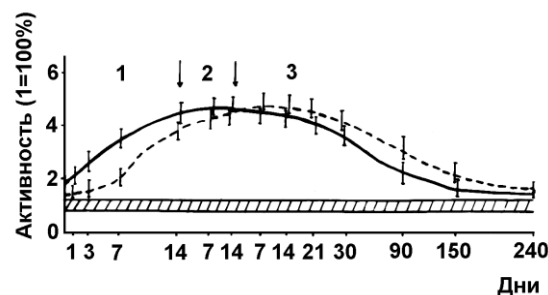


Рис. 4. Динамика капиллярного кровотока в "материнской" костной ткани при утолщении голени в условиях нормального (--) и нарушенного (- -) кровотока. Обозначения: 1-distraction, 2-фиксация, 3-после снятия аппарата

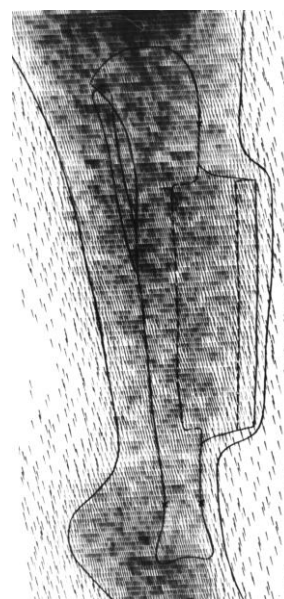


Рис. 5. Кровообращение в голени собаки через 2 года после утолщения (сканограмма).

Регенерат. У контрольной группы животных с первых дней и до 10-го дня distraction кровообращение ускорялось очень интенсивно. В подопытной - отмечено ослабление.

К моменту окончания дистракции величина кровотока в первой группе животных составляла $430 \pm 10,3\%$ ($P < 0,001$), в то время как во 2-й группе - $380 \pm 9,8\%$ ($P < 0,001$). Максимальные величины - $438 \pm 14,2\%$ ($P < 0,001$) - в первой группе отмечены в конце фиксации, во второй - только на 7-14 дни после снятия аппарата.

В последующий период происходила нормализация капиллярного кровообращения, оно было выше у собак 2-й группы.

Костный фрагмент. У животных первой и второй групп в перемещаемом фрагменте существенных различий не наблюдалось. Кровоток в процессе дистракции постепенно восстанавливался. Его величина была несколько ниже ($375 \pm 21,8\%$, $P < 0,05$), чем в материнской ткани и формирующемся регенерате.

2. Наблюдения у больных. Успешные результаты утолщения кости в эксперименте позволили предложить новые методики стимуляции кровообращения у больных. Их сущность сводится к отщеплению и дистракции фрагмента большеберцовой кости в поперечном направлении.

Операции выполняли как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. В первые 3 дня больные находились в послеоперационных палатах. Со 2-го дня самостоятельно вставали и передвигались. Этому способствовали малая травматичность оперативного вмешательства, сохранение целостности кожных покровов, а также большей части питающих кость сосудов.

Наблюдения проводили до начала лечения (рис. 6), на 7, 14, 21 дни дистракции и далее ежемесячно до снятия аппарата.

Со 2-го дня дистракции отщепленного костного фрагмента содержание РФП возрастало во всей большеберцовой кости: в участках, прилежащих к остеотомии, на $312 \pm 10,9\%$ ($P < 0,05$), в более удаленных - $173 \pm 7,1\%$ ($P < 0,05$). Состояние капиллярного кровотока на 7-й день дистракции показано на рис. 7.

В месте формирования регенерата обменные процессы непрерывно нарастали: на 14-й день меченого пирофосфата было $417 \pm 16,7\%$ ($P < 0,01$), на 30-й день - $710 \pm 21,9\%$ ($P < 0,001$). Значительно ускорено и капиллярное кровообращение ($398 \pm 14,2\%$, $P < 0,001$; рис. 8). С переходом на режим фиксации величина пирофосфата составляла $294 \pm 11,7\%$ ($P < 0,05$). Снижается и интенсивность кровообращения ($208 \pm 8,7\%$, $P < 0,05$; рис. 9). Перед снятием аппарата в сформированном регенерате величина РФП - $210 \pm 8,6\%$ ($P < 0,05$). В дальнейшем накопление очень медленно уменьшалось и через 1 год равнялось $143 \pm 5,9\%$ ($P < 0,05$). Через 2 года - еще выше нормы (рис. 10).

Капиллярное кровообращение нормализова-

лось быстрее. Так, уже через 3 месяца после снятия аппарата оно было ускорено на $172 \pm 7,0\%$ ($P < 0,05$), а к концу года приближалось к норме ($117 \pm 8,3\%$, $P < 0,05$).

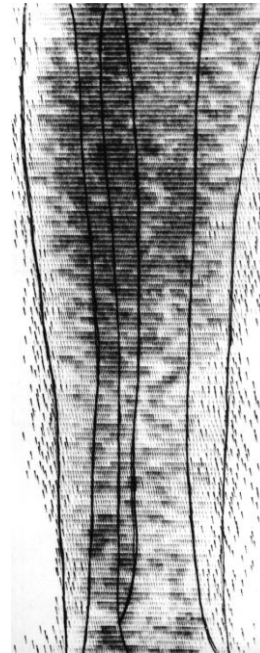


Рис. 6. Кровообращение в голени здорового человека (сканограмма).

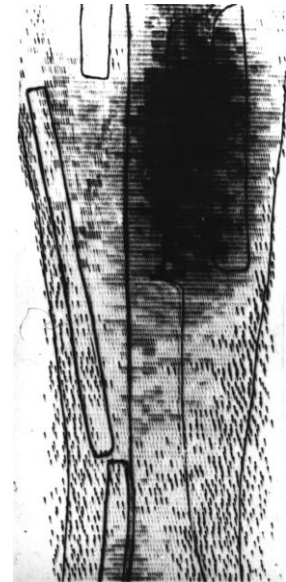


Рис. 7. Интенсивность кровообращения в конечности на 7-й день дистракции (сканограмма).

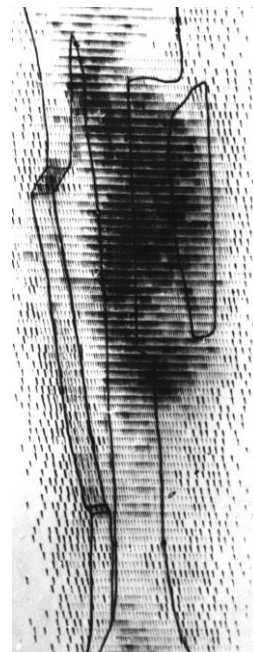


Рис. 8. Состояние кровообращения в конечности на 14-й день дистракции (сканограмма).

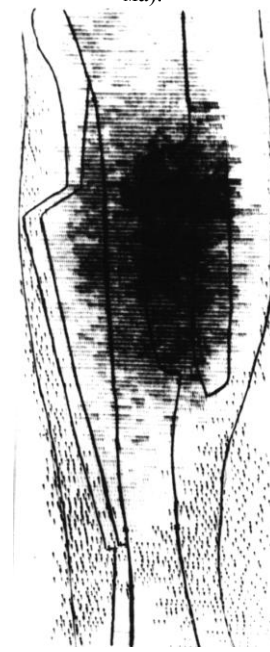


Рис. 9. Существенное ускорение кровообращения в утолщенной голени на 7-й день фиксации (сканограмма).

В ходе исследований нами обнаружено повышенное накопление меченого остеотропного препарата уже с первых дней дистракции. При

анализе рентгенограмм признаки репаративной регенерации выявлялись на 7-10 дни. К 14-му дню четко прослеживались тени регенерата, разделенные между собой зоной просветления. Следовательно, возрастающее накопление радионуклида в процессе костеобразования отражает усиление обменных процессов, повышение биосинтеза макромолекул органического матрикса и интенсивную его минерализацию.

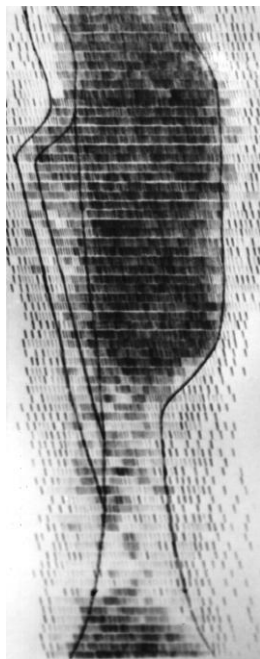


Рис. 10. Кровоток в конечности через 2 года после утолщения голени у человека (сканограмма).

Во время фиксации (30-45-й дни) повышалась плотность срединной зоны просветления. В этом периоде существенно (в 1,7-1,5 раза) уменьшалась величина РФП, свидетельствуя о завершении образования матрикса и его минерализации. Полная перестройка регенерата (по данным рентгенологического исследования) завершалась к 9-10 месяцам. Величина активности радионуклида в это время приближалась к норме.

Капиллярное кровообращение ускорено во время всего периода дистракции. В конце фиксации интенсивность его снижалась. Таким образом, кровообращение и обменные процессы в конечности изменялись однонаправленно. Подобное состояние наблюдалось и до конца лечения.

Содержание минеральных веществ в утолщенной большеберцовой кости и других костях

скелета.

При ширине регенерата в 30 мм содержание минералов составляло $51 \pm 3,2\%$, через 30 дней фиксации - $77 \pm 4,3\%$. В прилежащих участках диафиза большеберцовой кости наблюдалась, наоборот, деминерализация и составляла в конце дистракции 22-25% (табл.).

Убыль минеральных веществ в конце дистракции отмечена во всех костях скелета, особенно в костях, имеющих трабекулярное строение (пяточная, позвоночник). В конце фиксации деминерализация существенно уменьшалась.

Таблица.

Изменение минеральных веществ (%) в скелете при утолщении голени.

Место измерения	Дистракция 60 дней	Фиксация 90 дней
Удлиняемый сегмент: проксимальный метафиз	$-34 \pm 0,2$ $P < 0,01$	$-20 \pm 0,17$ $P < 0,001$
диафиз	$-12 \pm 0,8$ $P < 0,05$	$-6 \pm 0,4$ $P > 0,1$
дистальный метафиз	$-37 \pm 0,23$ $P < 0,001$	$-24 \pm 0,16$ $P < 0,001$
Пяточная кость	$-29 \pm 0,17$ $P < 0,001$	$-18 \pm 0,10$ $P < 0,001$
Бедренная кость: дистальный метафиз	$-24 \pm 0,20$ $P < 0,001$	$-17 \pm 0,14$ $P < 0,001$
диафиз	$-8 \pm 0,7$ $P = 0,05$	$-5 \pm 0,2$ $P > 0,1$
межвертельная область	$-16 \pm 0,5$ $P < 0,01$	$-9 \pm 0,4$ $P < 0,05$
Позвоночник: поясничный отдел	$-14 \pm 0,11$ $P < 0,01$	$-4 \pm 0,1$ $P > 0,2$
Плечевая кость: хирургическая шейка	$-9 \pm 0,8$ $P < 0,05$	$-3 \pm 0,1$ $P > 0,2$
Лучевая кость: дистальный метафиз	$-13 \pm 0,10$ $P < 0,01$	$-4 \pm 0,1$ $P > 0,2$
диафиз	$-4 \pm 0,2$ $P > 0,2$	$-2 \pm 0,1$ $P > 0,5$
Фаланга (средняя) 2 пальца кисти	$-3 \pm 0,3$ $P > 0,2$	0

Сопоставление результатов радионуклидных и рентгенологических данных при точной оценке содержания минералов в поврежденном сегменте показало, что они однонаправленно отражают процесс репаративного костеобразования, характеризуя не только структуру образующегося регенерата, но и насыщенность его минералами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В наших исследованиях показано, что объем крови, циркулирующей в конечности, достигал максимального значения в конце дистракции - начале фиксации. Это происходило за счет ангиогенеза и существенного увеличения суммар-

ной площади функционирующих капилляров.

Активность костеобразования и интенсивность кровообращения изменялись однонаправленно. Поэтому объем циркулирующей крови в конце фиксации уменьшался, но положительные

сдвиги сохранялись в течение всей перестройки вновь образованной кости. Перестройка кости обычно длилась в течение 3-х лет и сопровождалась уменьшением числа капилляров.

С помощью метода фотонной абсорбциометрии удалось проследить за изменениями минеральных веществ в сегменте и организме в целом. Содержание минеральных веществ уменьшалось не только в утолщаемом сегменте, но и других костях. В предыдущей работе [3] установлены две основные причины, приводящие к этому: увеличение концентрации гормонов в крови и локальное ускорение кровообращения. Паратирин активизирует резорбтивные процессы.

По существующим представлениям [4] кальцитонин ослабляет деминерализацию костных фрагментов, тормозит активность остеокластов,

рассасывающих кость, способствует увеличению массы формирующегося регенерата. Соматотропин подавляет действие инсулина, стимулирует образование коллагена путем воздействия на биосинтез РНК и ДНК и включение аминокислот в клетки, оказывает влияние на минеральный обмен [5]. В результате такого действия в костных отломках в наших наблюдениях прекращалась убыль минералов и их величина медленно начинала нарастать.

Нами вскрыты внутренние процессы, лежащие в основе стимуляции костеобразования (изменения остеотропных гормонов), кровообращения в конечности, минерализации кости. Благодаря этому появилась возможность научно обоснованно ускорять кровообращение, вносить необходимые коррективы в процесс лечения больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коркушко О.В., Саркисов К.Г., Фрейдефельд В.Э. Мышечный кровоток у здоровых людей разного возраста // Мед. радиол. - 1988. - № 9. - С. 39-42.
2. Cameron J.R., Sorenson J.S. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method // Science. - 1963. - Vol. 142. - P. 230-236.
3. Свешников А.А., Офицера Н.В., Ральникова С.В. Концентрация гормонов, регулирующих процесс костеобразования и циклических нуклеотидов при переломах длинных трубчатых костей // Ортопед. травматол. - 1987. - № 9. - С. 30-35.
4. Ziegler N., Deutscher U., Raul F. Calcitonin in human pathophysiology // Hormone Res. - 1984. - Vol. 20. - P. 65-73.
5. Increased bone density after recombinant human growth hormone (GH) therapy in adults with isolated GH deficiency / D.J. O'Halloran, A. Tsatsoulis, R.W. Whithouse et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 1993. - Vol. 76. - P. 1344 - 1348.

Рукопись поступила 28.11.96 г.