

© А.А. Свешников, О.В. Зюсюкина, 1997.

Влияние остеохина на активность репаративного костеобразования при лечении переломов методом чрескостного остеосинтеза

А.А. Свешников, О.В. Зюсюкина

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)

Под наблюдением находились 50 больных с винтообразными, внутрисуставными, поперечными со смещением, оскольчатыми, слабосрастающимися переломами костей голени, которые получали в течение 2-3 месяцев остеохин фирмы "Санофи-Хиноин". Содержание минеральных веществ (СМВ) в месте травмы и других костях скелета определяли на 30 и 60 дни. В эти сроки имела наибольшая деминерализация (20-30%) в месте травмы и других костях скелета (15-20%). При назначении остеохина после винтообразных, внутрисуставных переломов наибольшая прибавка СМВ (12,7-14%) отмечена на 30-й день, при оскольчатых и поперечных - на 60-й и составила 15-21%. При слабосрастающихся переломах СМВ на 30-й день возрастало до 48%.

Ключевые слова: голень, переломы, содержание минеральных веществ, остеохин.

Первое сообщение о свойствах остеохина фирмы "Санофи-Хиноин" (Франция) было опубликовано в 1989 году [1]. За прошедшие 9 лет изучены практически все свойства этого препарата. Единственным разделом медицины, где он до сих пор не испытан - чрескостный остеосинтез в травматологии и ортопедии. Необычность условий здесь в том, что образуется новая костная ткань. Это дало основание предположить несколько иную эффективность, чем в

тех ситуациях, когда кость разрушается и ставится задача сохранить ее [2].

Предыдущими исследованиями [3] показано, что через 6 месяцев после приема остеохина в условиях постменопаузального остеопороза прирост содержания минеральных веществ (СМВ), например, в дистальной части лучевой кости составляет 6,3%, через 18 месяцев - 7%. Близкие результаты (увеличение до 3,5%) обнаружены и в поясничных позвонках.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 50 больных в отделе травмы. В качестве контроля наблюдали аналогичное количество больных с однотипной патологией. Они получали плацебо. Измерение СМВ в поврежденном сегменте, а также в других костях скелета (дистальная часть лучевой, пяточная кость, 3-й поясничный позвонок) проводили на дихроматическом костном денситометре фирмы "Norland" (США). Больных обследовали в первые дни после травмы, а затем на-

значали остеохин (действующее вещество - 7-изопропоксиизофлавонон) по одной таблетке 3 раза в день. Результаты применения остеохина определяли на 30 и 60 дни после перелома.

Лечение больных осуществляли методом чрескостного остеосинтеза, разработанного в нашем Центре Г.А. Илизаровым, и аппаратом его конструкции.

Статистическая обработка результатов проводилась по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

СМВ в месте травмы. Особенность эффекта остеохина, как это можно видеть на примере винтообразных переломов, при лечении больных методом чрескостного остеосинтеза состоит в том, что он наиболее активно влияет на процесс минерализации на ранних этапах формирования новой кости в месте травмы и содержание минералов в костных фрагментах, что наглядно видно на 30-й день после переломов (табл. 1). На 60 день эффективность становится меньше, хотя и в это время СМВ больше на 9-10%. При внутрисуставных переломах подвиж-

ность в суставах отсутствует, что ведет к большей деминерализации и более высокому эффекту накопления минералов в течение первого месяца лечения. На втором месяце накопление не отличалось от такового при винтообразных переломах.

В условиях поперечных переломов со смещением формируется достаточно большая костная мозоль, минеральные вещества распределяются в большем объеме. Накопление минералов за первый месяц составило $13,0 \pm 0,9\%$ и возросло к 60-му дню - $15,2 \pm 1,4\%$.

При оскольчатых переломах в силу большей травматизации кости и нарушения кровообращения СМВ к 30-му дню наиболее низкое ($9,3 \pm 0,7\%$), а на 60-й день - самое высокое ($18 \pm 6\%$) из всех описываемых наблюдений.

После оскольчатых переломов на обеих голених минералов на 30-й день накопилось меньше, чем при переломах на одной голени. К 60-му дню СМВ, наоборот, наибольшее количество (табл. 1).

Таблица 1

Процент увеличения содержания минеральных веществ в месте перелома после приема остеохина (по сравнению с теми больными, которые получали плацебо)

Закрытый перелом костей голени	Число больных	Дни приема остеохина	
		30	60
Винтообразный	7	$12,7 \pm 0,5$ $P < 0,01$	$9,0 \pm 0,7$ $P < 0,05$
Внутрисуставной (дистальный отломок)	7	$14,0 \pm 1,1$ $P < 0,01$	$10,0 \pm 0,9$ $P < 0,05$
Поперечный со смещением	5	$13,0 \pm 0,9$ $P < 0,05$	$15,2 \pm 1,4$ $P < 0,01$
Оскольчатый со смещением	6	$9,3 \pm 0,7$ $P < 0,05$	$18 \pm 1,6$ $P < 0,001$
Оскольчатый обеих голеней со смещением	7	$6,4 \pm 1,2$ $P < 0,01$	$21,1 \pm 1,0$ $P < 0,05$
Застарелый оскольчатый	6	$16,0 \pm 1,2$ $P < 0,05$	$12,3 \pm 0,7$ $P < 0,05$
Слабосрастающийся	5	$11,2 \pm 1,6$ $P < 0,001$	$10,0 \pm 0,6$ $P < 0,05$
Несросшийся большеберцовой кости	7	$9,6 \pm 1,1$ $P < 0,05$	$9,0 \pm 0,9$ $P < 0,05$

При оскольчатых застарелых переломах накопление минералов после приема остеохина было аналогичным на 30-й и 60-й дни.

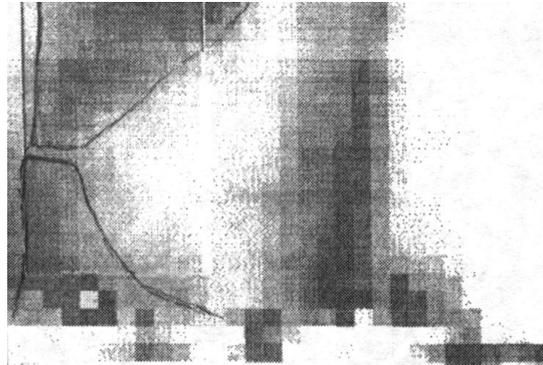
При слабосрастающемся переломе прирост минералов был очень высоким (30-й день - $16,0 \pm 1,2\%$, 60-й день $12,3 \pm 0,7\%$).

Приводим клинический пример. Больной Ф. поступил в Центр с диагнозом слабосрастающийся перелом средней трети левой большеберцовой кости с дефектом костной ткани. Укорочение 2 см. Парез малоберцового нерва. Содержание минеральных веществ в области перелома ниже нормальных значений на 46% (рис. 1, левая часть). За 11 месяцев последующего лечения содержание минералов в дефекте возросло на 36% (рис. 1, правая часть). На этом фоне начался прием остеохина. За 26 дней больной выпил 78 таблеток ($15,6$ г иприфлавона). Содержание минералов возросло на 48% (рис. 2).

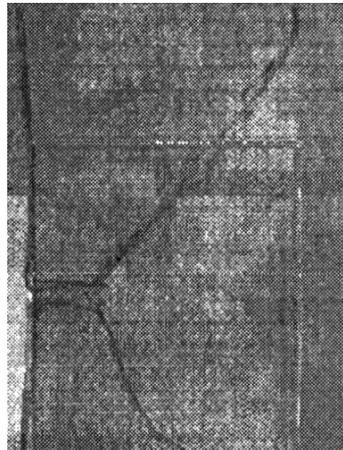
При несросшемся переломе СМВ было одинаковым на 30-й и 60-й дни приема остеохина ($9,0-9,6\%$).

СМВ в костных фрагментах. Мы определяли содержание минералов на расстоянии 3 см от места травмы. В контроле у таких больных к 21-28 дню развивается деминерализация и от сте-

пени ее выраженности и зависел эффект действия остеохина. При винтообразных переломах прием препарата приводил к увеличению содержания минералов к 30-му дню на 16% и на 9% - к 60-му дню. Близкий результат отмечен и при внутрисуставных переломах.



а



б

Рис. 1. Сканограмма больного Ф. Вялоконсолидирующийся перелом с дефектом костной ткани. а) состояние при поступлении. Содержание минералов $0,865$ г/см² б) перед приемом остеохина. Содержание минералов $1,174$ г/см²

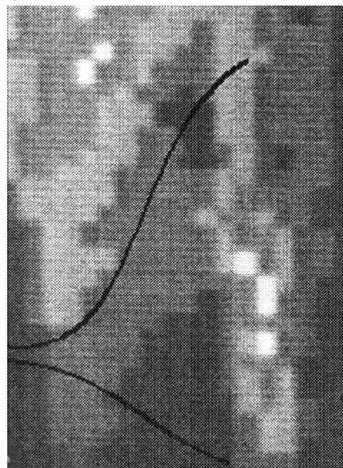


Рис. 2. Сканограмма больного Ф. Вялоконсолидирующийся перелом с дефектом костной ткани. Через 26 дней после приема остеохина. Содержание минералов $1,761$ г/см²

При поперечных переломах со смещением действие заметно ниже на первом месяце и возросло на втором (табл. 2).

Самый низкий прирост содержания минералов отмечен при оскольчатых переломах на 30-й день и наибольший - на 60-й.

Максимальный процент насыщения минеральными веществами был на первом месяце

при слабостающимся переломе (21%).

Самый низкий прирост СМВ обнаружен при застарелых несросшихся и застарелых оскольчатых переломах (табл. 2).

Таблица 2

Процент увеличения минеральных веществ в костных фрагментах (3 см от перелома) после приема остеохина (по сравнению с теми больными, которые получили плацебо)

Закрытый перелом костей голени	Число больных	Дни приема остеохина	
		30	60
Винтообразный	7	16 ± 1,2 P < 0,001	9 ± 0,7 P < 0,05
Внутрисуставной (дистальный отлом)	7	18 ± 1,4 P < 0,001	7 ± 0,4 P < 0,05
Поперечный со смещением	5	13 ± 1,0 P < 0,01	12 ± 0,9 P < 0,01
Оскольчатый со смещением	6	11 ± 0,8 P < 0,01	18 ± 1,4 P < 0,001
Оскольчатый обеих голени со смещением	7	9 ± 0,7 P = 0,05	21 ± 1,4 P < 0,001
Застарелый оскольчатый	6	21 ± 1,6 P < 0,001	9 ± 0,6 P < 0,05
Слабостающийся	5	6 ± 0,3 P < 0,05	4 ± 0,3 P < 0,2
Несросшийся большеберцовой кости	7	8 ± 0,6 P < 0,05	6 ± 0,4 P = 0,1

СМВ в губчатых костях скелета. Лучевая кость, дистальный метафиз.

При винтообразных и внутрисуставных переломах в контрольной группе СМВ на 30-й день снижено на 18 ± 1,2%, на 60-й - на 4 ± 0,1%. Прием остеохина приводил к возрастанию

содержания минералов на 30-й день на 4-5% и на 3-4% на 60-й (табл. 3).

При поперечных переломах со смещением величина убыли минералов на 30-й день - 20 ± 0,9%, на 60-й - 10 ± 0,6%. При приеме остеохина прирост минералов на 30-й день составил 8 ± 0,3%, на 60-й - 6 ± 2%.

При оскольчатых переломах деминерализация в контроле не отличалась от поперечных со смещением отломков. Остеохин увеличил СМВ на 30-й день на 5-7%, на 60-й - на 3-5%.

При слабостающихся переломах деминерализация на 30-й день составила 8 ± 0,2%, на 60-й - 5 ± 0,1%. Прием остеохина привел к увеличению минералов соответственно на 5 и 3%.

При застарелых и несросшихся переломах деминерализация на 30-й день в контроле была равна 9 ± 0,3%, на 60-й - 6 ± 0,2%. Прием остеохина поднимал СМВ на 30-й день на 5-6%, на 60-й - на 4%.

Позвоночник. В контрольной группе деминерализация более заметна (30-й день - на 5-8%, 60-й - на 4-6%), чем в лучевой кости. В связи с этим прирост СМВ на 30-й день был на несколько процентов больше.

Пяточная кость. Содержание минералов в контрольной группе мало отличалось от величины в позвоночнике. Близкими были результаты после приема остеохина (табл. 3).

Таблица 3

Влияние остеохина (% увеличения) на содержание минеральных веществ в костях скелета в процессе лечения переломов

Закрытый перелом костей голени	Число больных	Место измерения					
		Лучевая кость		3-й поясничный позвонок		Пяточная кость	
		Дни измерения					
		30	60	30	60	30	60
Винтообразный	7	5 ± 0,3 P > 0,1	3 ± 0,2 P > 0,1	7 ± 0,3 P < 0,05	6 ± 0,3 P > 0,05	6 ± 0,3 P < 0,05	5 ± 0,2 P > 0,05
Внутрисуставной	7	4 ± 0,8 P < 0,05	4 ± 0,1 P > 0,1	9 ± 1,3 P < 0,05	5 ± 0,2 P > 0,1	10 ± 0,8 P > 0,05	4 ± 0,1 P > 0,1
Поперечный со смещением	5	8 ± 0,6 P < 0,05	7 ± 0,5 P = 0,0	10 ± 1,0 P < 0,05	8 ± 0,4 P < 0,05	9 ± 0,7 P < 0,05	8 ± 0,3 P < 0,05
Оскольчатый со смещением	6	7 ± 0,5 P = 0,05	5 ± 0,2 P > 0,1	9 ± 0,9 P < 0,05	6 ± 0,3 P > 0,1	7 ± 0,1 P < 0,05	7 ± 0,4 P = 0,05
Оскольчатый обеих голени со смещением	7	4 ± 0,2 P > 0,2	3 ± 0,1 P > 0,2	6 ± 0,3 P = 0,05	4 ± 0,2 P > 0,1	5 ± 0,2 P > 0,1	3 ± 0,1 P > 0,2
Застарелый оскольчатый	6	5 ± 0,2 P > 0,2	3 ± 0,2 P > 0,2	5 ± 0,2 P > 0,2	3 ± 0,1 P > 0,2	4 ± 0,3 P > 0,5	3 ± 0,1 P > 0,2
Слабостающийся	5	4 ± 0,1 P > 0,5	2 ± 0,1 P > 0,5	3 ± 0,2 P > 0,5	2 ± 0,2 P > 0,5	5 ± 0,2 P > 0,1	4 ± 0,1 P > 0,2
Несросшийся большеберцовой кости	7	3 ± 0,2 P > 0,5	2 ± 0,1 P > 0,5	3 ± 0,1 P > 0,5	1,7 ± 0,2 P > 0,5	3 ± 0,1 P > 0,5	1,4 ± 0,2 P > 0,5

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

На 30-й день лечения переломов СМВ в месте повреждения уменьшалось на 20-30%, а в других костях скелета - на 15-20%. Эти данные указывают на то, что после переломов измене-

ния более выражены, чем в постменопаузе, где наиболее часто применяется препарат и поэтому мы отметили больший эффект от приема остеохина. Сдвиги СМВ в месте перелома обусловле-

ны преимущественно местными нарушениями кровообращения, в то время как в других костях скелета у этого же больного являются следствием сдвигов в эндокринной системе в ответ на стресс-реакцию (травму). Изменения концентрации гормонов в процессе лечения были предметом нашего специального исследования [4]. В таких условиях имеется в основном деминерализация, так как уже через 45 дней выявляется отчетливо выраженная тенденция к увеличению содержания минеральных веществ [5].

В данной работе мы сравнивали СМВ у больных без лечения остеоксином и после его приема. Эффект оказался более заметный на 30-й день после перелома (в условиях наибольшей деминерализации) и несколько уменьшался к 60-му дню. Когда ткань в течение длительного времени оставалась слабодеминерализованной, прибавка СМВ составила 48%.

Стимуляция остеогенеза после приема остеохина происходит в результате того, что клеткой-мишенью для него является остеобласт [6]. Остеохин способствует их дифференцировке и последующему формированию костной ткани. Усиливает действие эстрогенов на костный

метаболизм, так как у остеобластов есть специфические эстрогенные рецепторы [7]. Помимо прямого влияния на остеобласты одна из причин такого эффекта может состоять в увеличении выработки половых гормонов надпочечникового происхождения - эстрона и эстриола. Это важно потому, что концентрация половых гормонов после переломов снижается [8]. Одновременно остеохин тормозит стимулированную паратирином активность и рост остеокластов [9].

Остеохин активирует секрецию кальцитонина [10]. В итоге увеличивается СМВ в кости. Препарат с подобным эффектом может быть важен при разработке комплекса мероприятий по более быстрому формированию дистракционного регенерата, профилактике посттравматического остеопороза, а также деминерализации, возникающей после удлинения конечности в других костях скелета.

Понятно, что более высокий процент содержания минеральных веществ, обусловленный приемом остеохина, приводил к сокращению срока лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Metabolic and clinic effects of ipriflavone in established post-menopausal osteoporosis / D.Àgnusdei, E Zacchei., C.Cepollaro et al. // *Drugs Exp. Clin. Res.* - 1989. - Vol. 15. - P. 97-104.
2. Àgnusdei D., Bufalino L., Gennari C. Действие иприфлавона на костную массу и обновление костной ткани у женщин в менопаузе с низким значением костной массы // *Ipriflavon Symposium.* - Hong Kong, 1993. - P. 27-32.
3. Иприфлавон в лечении климактерического остеопороза / M. Passeri, G. Abate, D. Caste et al. // *Ipriflavon Symposium.* - Hong Kong, 1993. - P. 23-26.
4. Свешников А.А., Офицерова Н.В., Ральникова С.В. Концентрация гормонов, регулирующих процесс костеобразования, и циклических нуклеотидов при переломах длинных костей // *Ортопед. травматол.* - 1987. - N 9. - С. 30-35.
5. Sveshnikov A.A., Oficerova N.V. Mineralstoffwechsel bei Knochenbruchen nach den Ergebnissen der Photonen Absorptionsmessung // *Radiol. diagnost. (Berlin).* - 1985. - Bd 26, N 3. - S. 407-412.
6. Civitelli R., Cheng S.L. Механизм действия иприфлавона на перестройку костной ткани // *Ipriflavon Symposium.*- Hong Kong, 1993. - P. 6-8.
7. Lack of any estrogenic effect ipriflavone in postmenopausal women / G.B.Melis, A.M. Paoletti, A. Cagnacic et al. // *J. Endocrinol. Invest.* - 1992. - Vol. 15. - P. 755-761.
8. Роль половых гормонов в репаративном костеобразовании / А.А.Свешников, А.В.Попков, Н.В.Офицерова, С.В.Ральникова // *Материалы I Пленума ассоциации травматологов и ортопедов РФ.* - Самара, 1994. - N. 247-248.
9. Ipriflavone inhibits osteoclast differentiation in parathyroid transplanted parietal bone of rats / E.Bonucci, P.Ballanti, A.Martelli et al. // *Calcif. Tiss. Int.* - 1992. - Vol. 50. - P. 314-319.
10. Eriksen E.F., Colvard D., Berg N.J. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells // *Science.* - 1988. - Vol. 241. - P. 84-86.

Рукопись поступила 27.07.97.