

**Эндокринная регуляция репаративного процесса при
возмещении межсегментарного дефекта костей в области
коленного сустава методом чрескостного остеосинтеза**

Д.Д. Болотов, Л.М. Куфтырев

***Endocrinic control of reparative process during bone
intersegmental defect filling in the knee region using transosseous
osteosynthesis technique***

D.D. Bolotov, L.M. Kuftyrev

Государственное учреждение науки

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

Произведена оценка изменения концентрации в сыворотке крови гормонов: соматотропина, кальцитонина, паратирина, инсулина и циклических нуклеотидов: 3'5'аденозинмонофосфата и 3'5'гуанозинофосфата у 12 пациентов с дефектами суставных концов костей, образующих коленный сустав, до, в процессе и после реконструктивно-восстановительных операций на основе чрескостного остеосинтеза.

Ключевые слова: коленный сустав, возмещение дефекта, аппарат Илизарова, радиоиммунологический анализ, гормоны, циклические нуклеотиды.

Changes of the following hormones in blood serum were assessed: somatotropin, calcitonin, parathyrine, insulin and cyclic nucleotides – 3'5'adenosinemonophosphate and 3'5'guanosine phosphate in 12 patients with defects of bone articular ends, forming the knee, before, during and after reconstructive-and-restorative surgeries on the basis of transosseous osteosynthesis.

Keywords: the knee (joint), defect filling, the Ilizarov fixator, radioimmunological analysis, hormones, cyclic nucleotides.

ВВЕДЕНИЕ

Изучению возможностей организма адаптироваться к лечению методом чрескостного остеосинтеза способствуют исследования на уровне механизма активного воздействия на формирование костной ткани и ее минерализации. Общеизвестно, что процесс биологической минерализации возможен при определенном сочетании общих регуляторных факторов, обеспечивающих положительный минеральный баланс организма. Процессы минерализации костной ткани в живом организме сводятся к факторам, регулирующим синтез органической матрицы, и гомеостазу минеральных веществ [2, 6]. В этом отношении значительную ценность представляет изучение уровня остеотропных гормонов.

Многолетними исследованиями, выполненными в нашем Центре, установлено, что репаративный остеогенез в условиях чрескостного остеосинтеза протекает, по меньшей мере, в двух последовательно сменяющих друг друга фазах.

Каждая из них - фаза резорбции (катаболическая, пролиферативная) и анаболическая (фаза дифференцировки и минерализации) контролируется компонентами системной нейрогуморальной регуляции - адаптивными и остеотропными гормонами и местными факторами роста. Между системными и местными регуляторами репаративного процесса существуют взаимоотношения взаимного модулирования и кооперации физиологического действия, вторичными мессенджерами тех и других являются ионы кальция и циклические нуклеотиды [1, 5, 10, 11].

Известно также, что опухолевый процесс, поражающий костную ткань, связан с изменением гормонального фона, репаративный остеогенез при возмещении костного дефекта после удаления опухоли имеет свои особенности в плане системной нейрогуморальной регуляции [3, 7, 8]. Однако имеющиеся в настоящее время данные недостаточны для вынесения суждения о роли, какую играют эти особенности при ле-

чении онкологических больных с применением методов чрескостного остеосинтеза. Целью нашего исследования является анализ динамики ряда показателей гормонального статуса у больных с пострезекционными дефектами дисталь-

ного суставного конца бедренной кости по поводу опухолей, которым осуществляли возмещение межсегментарного дефекта в области коленного сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 12 больных с опухолями дистального суставного конца бедренной кости (гигантоклеточная – 8, остеогенная саркома – 3, хондросаркома – 1) в возрасте от 16 до 46 лет. Давность патологии составляла от 0,5 до 15 лет. Всем пациентам после резекции произведены реконструктивно-стабилизирующие операции с применением технологий чрескостного остеосинтеза для замещения дефектов: методикой биллокального последовательного дистракционно-компрессионного остеосинтеза – у 7, полилокального последовательного дистракционно-компрессионного остеосинтеза – у 3, полилокального последовательного дистракционно-компрессионного остеосинтеза с одновременным удлинением голени на одном уровне – у 1, монолокального компрессионного с удлинением гол-

ни на одном уровне – у 1. Больных обследовали в следующие сроки: до операции, еженедельно в течение первого месяца и дважды в месяц в последующем в процессе дистракции и фиксации, на 7-й день и ежемесячно после снятия аппарата.

Концентрацию гормонов: соматотропина (СТГ), кальцитонина (КТ), паратирина (ПТГ), инсулина (ИН) и циклических нуклеотидов: 3'5'аденозинмонофосфата (цАМФ) и 3'5'гуанозинофосфата (цГМФ) определяли методом радиоиммунологического анализа (РИА) (выполнялся совместно с к.м.н. Н.В. Офицеровой), используя гамма-счетчик фирмы «Трасог Еуропа» (Голландия) и наборы следующих фирм: «Bic Malincrodt» (Германия), «CIS» (Франция), «Amersham» (Великобритания).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные гормональный фон и сывороточные уровни циклических нуклеотидов, как и их динамика на протяжении этапов лечения, отражены на рисунках 1-6. До вмешательства больные с хроническими дефектами дистального конца бедра, образовавшимися после удаления опухолей, как правило, имели в сравнении с нормой повышенные уровни ПТГ (в 2,2 раза, $p < 0,01$), цАМФ (в 1,8 раза, $p < 0,01$), СТГ (в 1,5 раза, $p < 0,05$), тенденцию к снижению концентрации КТ на 10% ($p < 0,05$) и практически нормальные уровни цГМФ и ИН ($p < 0,1$). Принимая во внимание ту роль, которую отдельные гормоны играют в поддержании скелетного гомеостаза [2], можно сказать, что равновесие между костеобразованием и резорбцией у больных с хроническими дефектами костей после удаления опухолей изменено в сторону увеличения резорбции.

Динамика концентрации ПТГ была сходна с изменениями его уровня в сыворотке крови при замещении дефектов костей нижней конечности у больных, не имеющих онкологической патологии [4, 9]: резко повышаясь в послеоперационном периоде до 4,71 нг/мл (в 6,7 раза, $p < 0,001$), он оставался высоким на всем протяжении периода дистракции, в 3-4 месяца фиксации отмечалось новое его увеличение на достоверном уровне ($p < 0,01$), связанное, по-видимому, с ремоделированием новообразованной кости, и снижение предоперационного уровня наблюдалось только после снятия аппа-

рата. Динамика содержания цАМФ в сыворотке крови в значительной мере соответствовала описанной для ПТГ, что предполагает в действии последнего не только внутриклеточное увеличение активности аденилатциклазы, но и влияние на перераспределение цАМФ между внутриклеточными компартментами и тканевой жидкостью.

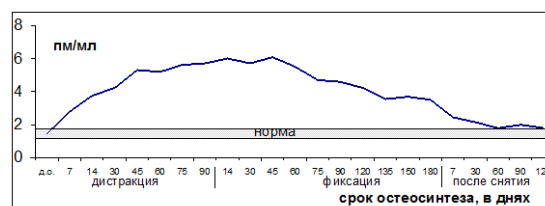
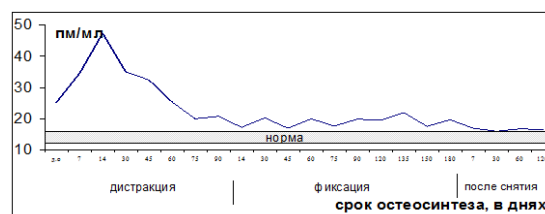
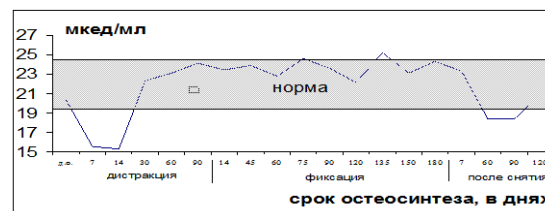
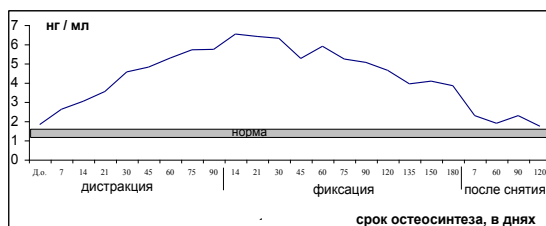
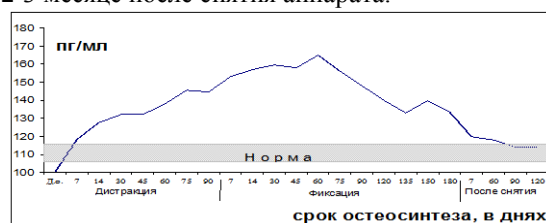
В процессе дистракции наблюдалось плавное непрерывное увеличение содержания в крови СТГ, достигавшего максимального значения (6, 53 нг/мл, $p < 0,01$) к 14-му дню фиксации. Затем происходило постепенное его снижение, однако к концу фиксации уровень этого гормона оставался увеличенным в 3,2 раза ($p < 0,01$). После снятия аппарата содержание СТГ падало и к 30-му дню этого периода наблюдения существенно не отличалось от дооперационного ($p < 0,05$).

Изменения содержания в крови КТ и цГМФ в целом повторяли изменения СТГ, достигая наибольшего содержания также к 14-му дню фиксации, увеличиваясь до 153 пг/мл (в 1,5 раза, $p < 0,05$) для КТ и 6,03 пмоль/мл (в 3,6 раза, $p < 0,01$) для цГМФ. При этом концентрация цГМФ в процессе дистракции плавно, постепенно снижалась, оставаясь увеличенной к концу дистракции в 2 раза и постепенно приближаясь после снятия аппарата к верхней границе нормы, но не доходя до нее. Концентрация КТ оставалась увеличенной в 1,4-1,5 раза в течение первых трех месяцев фиксации с последующим

снижением, но оставалась повышенной в 1,2 раза к концу фиксации и также приближалась к верхней границе нормы после снятия аппарата, не доходя до нее.

В послеоперационном периоде наблюдалось резкое повышение концентрации цАМФ до 54,5 нМ/мл – 3,8 раза с последующим снижением до близкого к дооперационному уровню через 2 месяца дистракции и постепенным последующим снижением с незначительными колебаниями, оставаясь повышенным в 1,2-1,5 раза в течение последующей дистракции и фиксации. После снятия аппарата концентрация цАМФ еще более приближалась к норме, не доходя до ее верхней границы, но оставалась увеличенной в 1,1-1,2 раза.

Концентрация ИН в сыворотке крови находилась в пределах нормы, снижаясь в 1,4 раза в послеоперационном периоде и незначительно на 2-3 месяце после снятия аппарата.



ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие в исходном состоянии повышения концентрации СТГ, стимулирующего образование коллагена, ПТГ, вызывающего деминерализацию костной ткани и цАМФ, изменяющего прохождение клеток через фазу митоза, а также незначительное снижение КТ, уменьшающего уровень кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови, свидетельствовало о наличии в организме гормонального дисбаланса.

Резкое увеличение в первую неделю после операции ПТГ и цАМФ может свидетельствовать о напряжении адренергических реакций организма, ответственных за гормональный ответ на оперативное вмешательство, ПТГ, оставаясь повышенным (максимальное снижение до 1,51 нг/мл- в 2,2 раза выше в сравнении с контрольными цифрами к 5 месяцу фиксации), способствовал активной резорбции, кроме того, активизируя адемылатциклазу, стимулировал проникновение кальция в клетку, действуя на

клеточном и монокулярном уровнях.

Повышение уровня ПТГ, а следовательно, и кальция в сыворотке крови, явилось причиной постепенного увеличения КТ, снижающего уровень кальция и неорганического фосфора, взаимодействующих по принципу обратной связи, в результате чего ускорялась минерализация кости. Одновременно с этим КТ снижает активность остеокластов, что также повышает минерализацию регенерата.

В отличие от КТ, пик повышения которого приходится на 2 месяц фиксации, у СТГ, имеющего сходную тенденцию повышения и снижения в сыворотке крови, пик повышения приходится на 14 день фиксации, что соответствует фазе наиболее активного образования коллагена.

Концентрация цГМФ, стимулирующей клеточную пролиферацию, изменяясь сходно с КТ и СТГ, плавно повышаясь, имеет пик концен-

трации на 45 день фиксации, находясь между пиками повышения КТ и СТГ.

Колебание ИН не носило принципиального характера и может быть рассмотрено как реакция на оперативное вмешательство.

Таким образом, исходя из количественной

оценки изменений концентрации гормонов, выявлена закономерность их воздействия, результатом которой явились условия, способствующие увеличению массы и минерализации регенератов при замещении межсегментарных дефектов в области коленного сустава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова В.В., Егоров В.Я. Уровень цАМФ и эффект кальция регулирующих гормонов // Физиологический журнал. – 1985. – Т.71, № 11. – С. 1367–1375.
2. Белоус А.М., Панков Е.Я. Гормоны и вопросы физиологической и репаративной регенерации костей // Ортопед. травматол. – 1967. – № 11. – С. 111–118.
3. Динамика формирования дистракционного регенерата при замещении дефектов костей нижней конечности у больных с гигантоклеточной опухолью / Л.М. Куфтырев, Л.Н. Носова, И.И. Балаев и др. // Гений ортопедии. – 1996. – № 2-3. – С. 111–112.
4. Клинико-рентгенорадионуклидная оценка репаративного костеобразования при возмещении дефектов кости методом удлинения одного из отломков по Илизарову / А.А. Свешников, В.Д. Макушин, Л.М. Куфтырев и др. // Медико-биологические и медико-инженерные проблемы чрескостного остеосинтеза по Илизарову: Сб. науч. работ. - Курган, 1989. - Вып. 14. - С.159-166.
5. Нестерова М. В., Васильев В.Ю., Северин Е.С. Циклические нуклеотиды в системе регуляции клеточной пролиферации и дифференцировки // Украинский биохимический журнал. – 1981. – Т.53, № 2. – С. 52–69.
6. Офицерова Н.В. Свешников А.А., Носова Л.Н., Концентрация гормонов крови и содержание минеральных веществ кости при лечении дефектов голени и бедра по Илизарову // Вопросы чрескостного остеосинтеза по Илизарову. Экспериментально-теоретическое и клиническое обоснование новых способов диагностики и лечения ортопедо-травматологических больных: Сб. науч. работ. - Курган, 1990. - Вып.15. - С. 91-95.
7. Петручук И.В. Гормональная регуляция процесса минерализации регенерата кости: Автореф. дис... канд. биол. наук. – Минск, 1978. – 23 с.
8. Показатели концентрации гормонов и циклических нуклеотидов крови при ортопедическом лечении больных с гигантоклеточной опухолью / Л.М. Куфтырев, Н.В. Офицерова, А.А. Свешников и др. // Новые технологии в лечении больных: Материалы конф. - Ленинск-Кузнецкий, 1996. - С. 82-83.
9. Радионуклидная оценка дистракционного остеогенеза при замещении дефектов костей нижней конечности у больных с гигантоклеточной опухолью / Л.М. Куфтырев, К.Э. Пожарищенский, Л.Н. Носова и др. // Гений ортопедии. - 1998. - № 1. - С. 12-16.
10. Ткачук В.А. Участие аденилатциклазы в проведении гормонального сдвига через мембрану // Украинский биохимический журнал. – 1981. – Т. 52, № 2. – С. 5–27.
11. Федоров Н.А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов. – М.: Медицина, 1979. – 285 с.

Рукопись поступила 09.01.02.

Уважаемые коллеги!

Редакционный совет журнала «Гений Ортопедии» обращается к Вам с просьбой своевременно подписаться на наш журнал.

Журнал включен в каталог «Газеты и журналы» Агентства «Роспечать» на I полугодие 2003 года. Подписной индекс – 81417.

Цена одного номера – 100 руб.

Для желающих доставка журнала наложенным платежом, как и раньше, непосредственно из центра остается в силе. Стоимость одного номера журнала на 2003 год – 80 руб. (без стоимости пересылки). Для этого необходимо прислать заказ почтой, электронной почтой или по факсу на имя заведующей библиотекой Таушкановой Лидии Федоровны.

Адрес: РНЦ «ВТО», отдел научно-медицинской информации,

ул. М. Ульяновой, 6, г. Курган, 640014, Россия

Факс: (3522) 53-60-46.

Тел.: (3522) 53-09-89.

E-Mail: gip@rncvto.kurgan.ru