

А.Л. Камека, С.Н. Леонова

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ ПРОЦЕССА РЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ ДЕФЕКТОВ КОСТНОЙ ТКАНИ ГОЛЕНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

ГУ НЦ реконструктивной и восстановительной хирургии ВСНЦ СО РАМН (Иркутск)

Авторы разработали патогенетически обоснованные способы прогнозирования и коррекции нарушений процесса регенерации при замещении дефектов костной ткани голени у больных с хроническим травматическим остеомиелитом, которые позволили сократить сроки лечения и избежать неудовлетворительных результатов.

Ключевые слова: хронический травматический остеомиелит, регенерация

MECHANISMS OF REGENERATION VIOLATION AT THE REPLACEMENT OF SHANK'S BONE STOCK DEFECTS OF PATIENTS WITH CHRONIC TRAUMATIC OSTEOMYELITIS

А.Л. Kameka, S.N. Leonova

SE SC of reconstructive and restorative surgery of ESSC SD RAMS, Irkutsk

The authors work out pathogenetic proved methods of prognostication and correction of regeneration violations at the replacement of shank's bone stock defects of patients with chronic traumatic osteomyelitis, that allowed to reduce terms of treatment and to avoid unsatisfactory results.

Key words: chronic traumatic osteomyelitis, regeneration

Результатом травмы, развития гнойного процесса и лечения больных хроническим травматическим остеомиелитом (ХТО) длинных костей может явиться возникновение циркулярных посттравматических и пострезекционных дефектов костной ткани. Положительную роль в решении проблемы лечения больных с дефектами костей конечностей, осложненными ХТО, сыграло внедрение в клиническую практику метода управляемого чрескостного остеосинтеза (ЧКО), что позволило решать задачи подавления некротически-гнойного процесса и ортопедической реконструкции пораженной конечности преимущественно в один этап (Илизаров Г.А., 1982; Барабаш Ю.А. с соавт., 1999). Метод, обеспечивая стабильность фиксации костных отломков и возможность управления их положением, позволяет добиваться сращения перелома кости при любых формах ее поражения в условиях воспалительного процесса (Аранович А.М. с соавт., 1999). Для замещения циркулярных дефектов костной ткани при ХТО успешно используется метод дистракционного остеосинтеза, в основе которого лежит открытое его автором явление, заключающееся в способности тканей организма отвечать на дозированное растяжение (дистракцию) регенерацией (эффект Илизарова). Однако в клинической практике благоприятные условия для костеобразования не всегда удается создать не только по техническим причинам, но и в связи с особенностями состояния тканей пораженного сегмента. Часто это наблюдается у больных с последствиями тяжелых травм при наличии выраженных изменений в костях и мягких тканях (например, при хроническом остеомиелите). В таких случаях наблюдается замедленное течение

регенерации костной ткани в области дистракции или задержка ее, что увеличивает сроки лечения и может закончиться неудачным исходом (Гюльнарзорова С.В., Мамаев В.И., 1989). При хроническом травматическом остеомиелите замещение дефекта костной ткани приходится производить в условиях скомпрометированного кровоснабжения (Арсентьева Н.И. с соавт., 1996). Это нередко приводит к формированию слабоминерализованного дистракционного регенерата, перестройка регенерата затягивается на годы, что значительно увеличивает время лечения.

Цель исследования: изучить закономерности и механизмы нарушения процесса регенерации у больных хроническим травматическим остеомиелитом при замещении дефектов костной ткани голени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 24 пациента с хроническим травматическим остеомиелитом с дефектами большеберцовой кости голени, образовавшимися после санирующих операций (сегментарная резекция кости, некрсеквестрэктомия и т.п.) и после открытых переломов, огнестрельных ранений: 15 мужчин и 9 женщин в возрасте от 21 до 57 лет. Размеры дефектов составляли от 5 до 14 см, длительность гнойного процесса — от 6 месяцев до 12 лет, количество оперативных вмешательств на предыдущих этапах лечения — от 0 до 5. Всем пациентам в клинике было проведено оперативное лечение методом чрескостного остеосинтеза и замещение дефекта костной ткани голени по Илизарову.

Для решения поставленной цели на основании анализа клинико-рентгенологической картины

и сроков лечения больные были разделены на две группы: в первую группу вошли 10 человек, у которых был получен плотный дистракционный регенерат в оптимальные сроки, зависящие от размера дефекта (оптимальные сроки лечения рассчитывали так: на 1 день дистракции приходилось 1,5 дня фиксации в аппарате). Данная группа была обозначена как группа с благоприятным течением регенерации. Вторую группу составили 14 человек, у которых в процессе лечения сформировался слабый дистракционный регенерат, следствием чего явились длительные сроки лечения (на 1 день дистракции приходилось более 2–3 дней фиксации). Данная группа была обозначена как группа с неблагоприятным течением регенерации.

Контрольную группу составили 33 здоровых добровольца, не имеющие в анамнезе хронических заболеваний, острых заболеваний в течение предшествующих обследований 3 месяцев.

Был проведен анализ результатов исследования макро- и микроэлементов, тиреоидных гормонов, щелочной и кислой фосфатазы сыворотки крови, регионарного кровотока, минеральной плотности костной ткани, микрофлоры раневого отделяемого.

Содержание макро- и микроэлементов исследовали колориметрическим методом: железа, кальция, фосфора, хлоридов, магния коммерческими тест-системами фирмы «Human» (Германия), меди и цинка тест-системами фирмы «Sentinel» (США), активность щелочной и кислой фосфатазы кинетическим методом тест-системами фирмы «Cormay» (Польша), уровень тиреоидных гормонов методом иммуноферментного анализа: тироксина (Т4), трийодтиронина (Т3) и тиреотропного гормона (ТТГ) тест-системами фирмы «Алькор Био» (Россия). Исследования выполнялись на биохимическом полуавтоматическом микроанализаторе «Humalayer» 2000 (Германия) и иммуноферментном анализаторе фирмы «ВЮ ТЕК» (США).

Иммунологические показатели исследовали в периферической крови общепринятыми методами: подсчет количества Т-лимфоцитов в соответствии со стандартной инструкцией производителя и рекомендациями методом проточной цитофлуориметрии с моноклональными антителами CD2 на цитофлуориметре проточном FACSCalibur с принадлежностями, субпопуляции Т-клеток теофиллинрезистентные (Et.p.-РОК) и теофиллинчувствительные (Et.ч.-РОК) нагрузочными тестами с теофилином, иммуноглобулины А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини, фагоцитарную активность нейтрофилов фагоцитозом с частицами латекса, функциональную активность нейтрофилов в спонтанном и индуцированном зимозаном вариантах тестом восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест).

Показатели регионарного кровотока определяли методом реографии на приборе «РИСТА-131-РЕО» (Таганрог).

Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) исследовали методом двухэнергетической рентге-

новской абсорбциометрии на остеоденситометре PIXI (LUNAR, США). Работа на денситометре осуществлялась согласно инструкции фирмы производителя с обязательной ежедневной калибровкой и самопроверкой аппарата. У каждого обследуемого проводили измерение МПКТ пяточной кости (правой и левой) и дистального отдела лучевой кости (правой и левой). МПКТ оценивали по абсолютным величинам (г/см²), при этом рассчитывался индекс минеральной плотности костной ткани (ИМПКТ) на трех интактных конечностях, равный среднему значению суммы полученных величин, и показатель МПКТ на больной конечности. По изменению индекса МПКТ судили о системных изменениях, по показателю МПКТ на больной конечности — о локальных процессах в поврежденном сегменте. При величинах ИМПКТ меньше 0,417 г/см² диагностировали системный остеопороз, от 0,417 г/см² до 0,523 г/см² — системную остеопению, значения системного индекса более 0,523 г/см² показывали отсутствие системного изменения минеральной плотности костной ткани. Изменения МПКТ в пораженной конечности оценивали как регионарные по Т-критерию и абсолютному значению минеральной плотности костной ткани (г/см²) (Леонова С.Н., Золотарев А.В., 2003).

Микрофлору раневого отделяемого определяли бактериологическим методом, проводили идентификацию микроорганизмов и определяли чувствительность к антибиотикам.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ «Statistica for Windows 6.0». При сравнении показателей были использованы критерии Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение содержания макро- и микроэлементов, уровня тиреоидных гормонов, активности щелочной и кислой фосфатазы сыворотки крови

Результаты исследования исходного содержания макро- и микроэлементов приведены в таблице 1. При сравнении полученных данных с контрольными величинами было отмечено достоверное снижение содержания кальция, железа и хлоридов, повышение содержания фосфора и меди в сыворотке крови всех обследуемых больных.

Обнаруженное в сыворотке крови больных обеих групп снижение уровня кальция и железа обусловлено наличием остеомиелитического процесса, усиленным распадом тканевых белков.

Хлорид ион является главным внеклеточным анионом, компенсирующим влияние катионов для обеспечения электронейтральности, участвует в поддержании кислотно-основного состояния между плазмой и эритроцитами и осмотического равновесия между кровью и тканями, участвует в обеспечении баланса воды в организме и в формировании трансмембранного потенциала. На концентрацию хлоридов в сыворотке крови могут повлиять повышенные концентрации неорганического фосфора

Таблица 1

Исходное содержание макро- и микроэлементов в сыворотке крови больных ХТО с дефектами костной ткани голени в зависимости от течения регенерации ($M \pm m$)

№	Группа	Mg (ммоль/л)	P (ммоль/л)	Ca (ммоль/л)	Cl (ммоль/л)	Cu (мкмоль/л)	Fe (мкмоль/л)	Zn (мкмоль/л)
1	Контроль	0,886 ± 0,02	1,195 ± 0,04	2,426 ± 0,04	101,9 ± 0,7	15,06 ± 0,3	18,87 ± 0,7	15,02 ± 0,3
2	Группа с благоприятным течением регенерации	0,905 ± 0,015	1,456 ± 0,04	2,188 ± 0,05	95,04 ± 1,35	22,24 ± 0,82	14,39 ± 0,78	15,39 ± 1,14
			$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,05$	
3	Группа с неблагоприятным течением регенерации	0,869 ± 0,016	1,469 ± 0,037	2,194 ± 0,04	97,94 ± 0,8	20,46 ± 0,54	12,26 ± 0,92	13,32 ± 0,57
			$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,01$	$p < 0,01$	

(достоверно повышен у всех обследованных нами пациентов), поскольку анионы фосфатов могут вытеснять анионы хлора. Помимо этого возможен сдвиг кислотно-основного состояния в сторону алкалоза из-за накопления бикарбонатов. Кроме того, снижение концентрации хлоридов в сыворотке крови может быть компенсаторной реакцией для сдвига реакции в сторону метаболического алкалоза, поскольку ацидоз активирует ПОЛ, которое в свою очередь угнетает транспорт Ca^{2+} и активность АТФазы. Эта реакция должна быть направлена на повышение связывания Ca с белками (ацидоз способствует переходу кальция в ионизированную форму, а алкалоз повышает связывание Ca с белками, что важно для транспорта, т.е. снижает концентрацию ионизированного кальция) (Вернигора И.П. с соавт., 1992; Гланц С., 1998; Gettins P., 1984). Таким образом, уменьшение уровня хлоридов при хроническом остеомиелите может быть связано с хронизацией гнойного процесса и длительностью его течения, а также со снижением Ca и другими изменениями.

В совокупности данные биохимические сдвиги минерального обмена могут усугублять тяжесть состояния больного или являются проявлением его состояния.

Повышение концентрации меди в сыворотке крови всех больных остеомиелитом отражает наличие воспалительного процесса. Медь принимает активное участие в процессах кроветворения, роста и размножения, она оказывает регулирующее влияние на гипофизарные гормоны, содержание тироксина, адреналина и других гормонов в крови. Кроме того, медь играет важную роль в физиологии костной ткани, катализируя ряд весьма существенных ферментных систем в остеогенных клетках, способствуя тем самым поддержанию уровня дифференциации, принимает участие в процессах минерализации белковых матриц костей. Благоприятное действие меди на остеобластические элементы проявляется только при оптимальных дозах. Их повышение вызывает обратный эффект — торможение жизнедеятельности остеобластов и подавление их роста (Сулейманова С.Г. с соавт., 1992).

У больных с благоприятным и неблагоприятным течением регенерации не было выявлено достоверных различий в содержании отдельных

макро- и микроэлементов, и не была определена достоверная разница в показателе системного индекса электролитов (СИЭ) (табл. 2).

Таблица 2

Исходный показатель системного индекса электролитов (СИЭ) у больных ХТО с дефектами костной ткани голени в зависимости от течения регенерации ($M \pm m$)

Группа	СИЭ (усл. ед)
Группа с благоприятным течением регенерации	141,56 ± 1,69
Группа с неблагоприятным течением регенерации	146,27 ± 0,78
p	$p > 0,1$

СИЭ равен отношению произведения эквивалентных концентраций кальция и хлоридов к содержанию неорганического фосфата и связан с функциональным состоянием гормональной системы, контролирующей как гомеостаз целостного организма, так и скелетный гомеостаз — динамическое равновесие между резорбцией и новообразованием костной ткани (Балдин Ю.П. с соавт., 1995). При дистракционном остеосинтезе репаративный остеогенез — это сложный многоэтапный процесс, регуляция которого имеет как общие с любым репаративным процессом черты, так и специфические. Общим, в частности, является фазность процесса — выделение начального (катаболического) и биосинтетического (анаболического периода). Эти периоды принято называть фазами резорбции и минерализации соответственно. СИЭ является наиболее информативным показателем смены этих фаз в процессе дистракции кости: индекс увеличивается в начальной (катаболической) фазе репаративного процесса и уменьшается в анаболической (Балдин Ю.П. с соавт., 1995; Шевцов В.И. с соавт., 1999; Попков Д.А. с соавт., 2005). Отсутствие достоверной разницы СИЭ в группах с различным течением регенерации обусловлено тем, что анализировались исходные показатели индекса, а не полученные в процессе замещения костного дефекта.

Таким образом, в результате исследования исходного содержания макро- и микроэлементов в сыворотке крови больных хроническим травматическим остеомиелитом с дефектами костной

ткани было выявлено общее для всех снижение содержания кальция, железа и хлоридов, повышение содержания фосфора и меди. В совокупности данные изменения закономерно являются отражением остеомиелитического процесса во всех исследуемых группах больных, проявлением тяжелого поражения костной ткани, что указывает на необходимость проведения радикального оперативного вмешательства. Кроме того, не установлена зависимость исхода лечения больных с дефектами костной ткани от изменения исходного содержания МЭ.

Особенностью регенерации костной ткани при дистракционном остеосинтезе является участие остеотропных гормонов: паратиреоидина, кальцитонина, кальцитриола — в контроле за клеточной и метаболической активностью на протяжении указанных выше фаз резорбции и минерализации. Изучению динамики данных гормонов при выполнении управляемого ЧКО, их влиянию на костную ткань посвящено достаточно много публикаций (Десятниченко К.С., Балдин Ю.П., 1993; Шевцов В.И. с соавт., 1999; Барабаш А.П. с соавт., 2000). Учитывая важную роль щитовидной железы в кальциевом гомеостазе и процессе регенерации костной ткани были проведены исследования уровня гормонов щитовидной железы тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3), а также тиреотропного гормона (ТТГ) гипофиза в сыворотке крови больных ХТО с дефектами костной ткани.

Как видно из таблицы 3, общим для всех обследуемых больных явилось достоверное снижение уровня Т4 относительно контрольных показателей. Исходный уровень Т3 находился в пределах нормальных значений. Исследование ТТГ гипофиза позволило определить, что его уровень в сыворотке крови достоверно повышен у больных с неблагоприятным течением регенерации как относительно

контроля, так и относительно данного показателя в группе с благоприятным течением регенерации (табл. 3).

Изменение концентрации тироксина может быть сопряжено с нарушениями в системе иммунитета, характерными для всех больных ХТО с дефектами костной ткани. Кроме того, снижение его концентрации в группе больных с неблагоприятным течением регенерации может быть связано с гиперактивацией функции гипофиза, повышением продукции ТТГ, который является специфическим регулятором секреции тиреоидных гормонов и обладает иммунотропной активностью (Истрицкий А.М. с соавт., 2001).

Изучение функциональной активности щитовидной железы по значению тиреоидного индекса (ТИ = Т3 + Т4/ТТГ), позволило определить достоверное снижение ТИ в обеих группах больных относительно контроля (табл. 3). Наибольшее снижение функциональной активности щитовидной железы было выявлено в группе с неблагоприятным течением регенерации, где значения ТИ были достоверно ниже, чем в группе с благоприятным течением регенерации (ТИ в первой группе снижен на $26,56 \pm 13,97\%$ относительно контрольных величин, во второй группе — на $40,31 \pm 13,11\%$).

Снижение функциональной активности щитовидной железы и секреции тироксина характерно для всех больных ХТО с дефектами костной ткани. Для неблагоприятного течения регенерации может иметь значение выраженное снижение функциональной активности щитовидной железы и секреции тироксина на фоне повышенной активности функции гипофиза, что непосредственно связано с дисфункциями системы иммунитета.

Кроме определения СИЭ, для оценки регенерации костной ткани при дистракционном остеосинтезе используют такие показатели, как щелочная

Таблица 3

Исходный уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови больных ХТО с дефектами костной ткани голени в зависимости от течения регенерации (М ± m)

№		Т3 (нмоль/л)	Т4 (нмоль/л)	ТТГ (мкМЕ/мл)	ТИ (усл. ед.)
1	Контроль	1,67 ± 0,02	140 ± 6,7	1,02 ± 0,05	139 ± 8,4
2	Группа с благоприятным течением регенерации	1,833 ± 0,07	121 ± 2,9	1,207 ± 0,125	102,08 ± 8,1
			$p < 0,05$		$p < 0,01$
3	Группа с неблагоприятным течением регенерации	1,752 ± 0,05	115,5 ± 7,6	1,422 ± 0,156	82,975 ± 5,06
			$p < 0,05$	$p < 0,05$; $p < 0,05$	$p < 0,01$; $p < 0,01$

Таблица 4

Исходные показатели активности щелочной и кислой фосфатазы (Ед./л) в сыворотке крови больных ХТО с дефектами костной ткани голени в зависимости от течения регенерации (М ± m)

Группа	Щелочная фосфатаза	Кислая фосфатаза
Контроль	71,54 ± 3,03	1,127 ± 0,06
Группа с благоприятным течением регенерации	105,1 ± 12,55	1,795 ± 0,09
Группа с неблагоприятным течением регенерации	94,38 ± 5,73	1,561 ± 0,12
p	$p < 0,01$	$p < 0,01$

и кислая фосфатаза сыворотки крови. Являясь маркерами остеобластов и остеокластов, данные ферменты характеризуют состояние костного метаболизма (Шевцов В.И. с соавт., 1999).

В таблице 4 приведены исходные показатели ЩФ и КФ сыворотки крови больных ХТО с дефектами костной ткани. У всех больных, независимо от течения регенерации, обнаружено значительное достоверное повышение активности щелочной и кислой фосфатазы относительно контрольной группы. Активность ЩФ в группе с благоприятным течением регенерации была увеличена на $31,94 \pm 14,74$ %, в группе с неблагоприятным течением регенерации – на $24,2 \pm 11,45$ %. При определении показателя кислой фосфатазы выявлено, что ее активность в первой группе больных была выше на $37,22 \pm 15,29$ %, во второй группе – на $27,81 \pm 11,97$ %.

Значительное повышение активности ЩФ и КФ у всех больных ХТО с дефектами костной ткани является показателем усиленного костного метаболизма, что характеризует наличие обширной остеомиелитической деструкции костной ткани.

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Для осуществления лабораторного контроля течения процесса регенерации костной ткани при дистракционном остеосинтезе используют различные параметры, в том числе показатели иммунного статуса (Балдин Ю.П. с соавт., 1995; Шевцов В.И. с соавт., 1999; Аранович А.М. с соавт., 1999). В экспериментальных и клинических исследованиях больных хроническим остеомиелитом показано, что на этапах дистракционного остеосинтеза происходят однотипные фазовые адаптационные и метаболические изменения показателей состояния системы иммунитета (Белохвостикова Т.С., 2005). Дистракционные усилия вызывают определенный физиологический ответ макроорганизма, направленный на осуществление регенерации костной

ткани (Клюшин Н.М. с соавт., 2002). Состояние системы иммунитета играет важную роль в развитии патологического процесса. Развитие при переломах костей, осложненных ХТО, дисфункциями иммунной системы может быть причиной неблагоприятного течения регенерации костной ткани и медленной перестройки дистракционного регенерата.

Исходя из этого, был проведен сравнительный анализ исходных показателей системы иммунитета, полученных при обследовании обозначенных ранее групп больных.

В таблице 5 представлены результаты иммунологического исследования больных. При анализе исходных показателей у всех обследуемых больных было выявлено достоверное повышение индекса нагрузки (ИН) и увеличение концентрации иммуноглобулина класса А по сравнению с группой здоровых лиц.

Являясь наиболее чувствительным показателем, отражающим напряженность иммунной системы, индекс нагрузки у обследуемых больных характеризует продолжающийся гнойный процесс и незавершенный процесс регенерации. Уровень IgA является отражением продукции «супрессорного» цитокина ТФР-β, поэтому повышенный IgA является показателем гиперсупрессии в иммунной системе и угнетения процесса регенерации (Archer J.R., 1995). Так как указанные изменения были выявлены у всех больных до начала лечения, можно предположить, что нарушение баланса субпопуляций Т-лимфоцитов на фоне гиперпродукции ТФР-β играет важную роль в развитии обширной деструкции костной ткани при остеомиелитическом процессе.

В группе больных с благоприятным течением регенерации кроме перечисленных выше изменений (повышение ИН и уровня IgA) никаких значимых отличий от контрольных величин выявлено не было.

У больных с неблагоприятным течением регенерации было выявлено достоверное снижение

Таблица 5

Исходные иммунологические показатели крови у больных ХТО с дефектами костной ткани голени в зависимости от течения регенерации ($M \pm m$)

№	Показатель	Здоровые (n = 33)	Группа с благоприятным течением регенерации	Группа с неблагоприятным течением регенерации
1	CD2+ CD19– (отн., %)	$58,9 \pm 2,94$	$53,26 \pm 3,29$	$43,3 \pm 3,5^*$
2	CD2+ CD19– (абс. $\times 10^9/\text{л}$)	$1,3 \pm 0,11$	$1,55 \pm 0,14$	$1,409 \pm 0,107$
3	ИН	$5,99 \pm 2,11$	$35,3 \pm 11,25^*$	$37,7 \pm 8,3^*$
4	Ig G (г/л)	$13,3 \pm 1,57$	$14,8 \pm 1,53$	$10,3 \pm 2,8$
5	Ig A (г/л)	$1,91 \pm 0,14$	$3,07 \pm 0,15^*$	$2,657 \pm 0,15^*$
6	Ig M (г/л)	$1,08 \pm 0,09$	$1,29 \pm 0,08$	$1,19 \pm 0,19$
7	Аф (%)	$66,8 \pm 3,67$	$74,32 \pm 4,4$	$66,33 \pm 2,02$
8	НСТ спонт. (%)	$26,4 \pm 3,5$	$38,5 \pm 8,64$	$46 \pm 9,4^*$
9	НСТ индуц. (%)	$49,9 \pm 4,07$	$52,8 \pm 7,95$	$53,1 \pm 9,4$
10	ГГА к ЭБ (титр)	$36,6 \pm 15,3$	$42,15 \pm 13,4$	$44,51 \pm 8,16$

Примечание: * – достоверность различий с группой здоровых лиц.

относительного числа Т-лимфоцитов и повышение спонтанной окислительной активности фагоцитирующих лейкоцитов (НСТсп) при сравнении с контрольными величинами (табл. 5).

Повышение НСТсп, характеризующего внутриклеточную окислительную активность нейтрофилов, выброс продуктов окисления во внешнюю среду из клетки указывают на повышенный распад тканей у больных с неблагоприятным течением регенерации. Активация окислительно-восстановительных функций нейтрофилов у данной группы больных может быть причиной нарушения регенерации и формирования слабого регенерата. Кроме того, снижение количества Т-клеток свидетельствует о несостоятельности специфического этапа иммунного ответа, что ведет к нарушению процесса регенерации костной ткани.

При сравнении исходных иммунологических показателей между группами больных ХТО с благоприятным и неблагоприятным течением регенерации достоверных отличий выявлено не было.

Таким образом, у больных с дефектами костной ткани, осложненными ХТО, было выявлено, что нарушение баланса субпопуляций Т-лимфоцитов на фоне гиперпродукции ТФР-β играет важную роль в развитии обширной деструкции костной ткани при остеомиелитическом процессе. В неблагоприятном течении регенерации костной ткани и формировании слабого дистракционного регенерата играет роль снижение количества Т-лимфоцитов и активация окислительно-восстановительных функций нейтрофилов.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕГИОНАРНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ

Известно, что состояние кровоснабжения является одним из важных факторов, влияющих на течение репаративной регенерации. Изучение изменений физиологического состояния циркуляторного аппарата конечностей при замещении дефектов длинных костей представляет значительный интерес, так как система кровообращения наиболее активно участвует в создании условий, обеспечивающих быструю перестройку жизнедеятельности тканей, необходимую для успешного остеогенеза (Крупаткин А.И., 2000; Камерин В.К. с соавт., 2007). Учитывая роль кровоснабжения в дистракционном остеогенезе и возрастающее увеличение функциональной нагрузки на сосудистую систему оперированного органа в условиях замещения костных дефектов (Шевцов В.И. с соавт., 2005), были проведены исследования регионарного кровообращения у больных ХТО костей голени с дефектами костной ткани.

Реографические исследования, проведенные в дооперационном периоде, позволили выявить у всех больных выраженную асимметрию кровенаполнения — снижение на больной конечности на $84,55 \pm 7,38$ % относительно интактной (табл. 6). Отмечалось повышение тонуса крупных и средних артериальных сосудов, увеличение периферического сопротивления. Из таблицы видно, что у всех

больных показатели реографического индекса (РИ) на больной конечности достоверно ниже, чем на здоровой. Вместе с тем, показатели РИ на здоровой конечности превосходили должные величины.

Таблица 6
Исходные показатели реографического индекса (Ом) у больных ХТО с дефектами костной ткани голени на больной и интактной конечности ($M \pm m$)

	РИ
Интактная конечность	$0,123 \pm 0,018$
Больная конечность	$0,019 \pm 0,005$
<i>p</i>	$p < 0,001$

При сравнении исходных показателей реографического индекса у больных с благоприятным и неблагоприятным течением регенерации было выявлено, что в анализируемых группах значения РИ на больной конечности достоверно не отличались (табл. 7).

Таблица 7
Исходные показатели реографического индекса на больной конечности (Ом) у больных ХТО с дефектами костной ткани голени в зависимости от течения регенерации ($M \pm m$)

	Больная конечность
Группа с благоприятным течением регенерации	$0,024 \pm 0,008$
Группа с неблагоприятным течением регенерации	$0,013 \pm 0,005$
<i>p</i>	$p > 0,1$

Выраженное снижение регионарного кровотока в поврежденном сегменте конечности у больных ХТО костей голени с дефектами костной ткани может быть обусловлено обширным поражением остеомиелитическим процессом костной и мягких тканей.

ИССЛЕДОВАНИЕ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ

Известно, что при осуществлении дистракционного остеосинтеза происходит изменение МПКТ в скелете, пораженном сегменте нижней конечности, формируемом регенерате и в противоположной здоровой кости, при этом изменения при лечении переломов в 2–3 раза меньше, чем при выполнении дистракции (Свешников А.А., 1999; Свешников А.А. с соавт., 2002; Ларионова Т.А. с соавт., 2007). Кроме того, общее и локальное снижение костной плотности, которое происходит в период дистракции, сохраняется длительный период времени (до 1 года и более) ниже дооперационных показателей. Исходя из этого, важным является исследование исходного состояния МПКТ больных ХТО перед выполнением дистракционного остеосинтеза с целью замещения дефектов костной ткани.

При исследовании минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у 24 пациентов хроническим травматическим остеомиелитом голени с де-

фектами костной ткани были выявлены системные и регионарные изменения МПКТ. В таблице представлены результаты исследования минеральной плотности костной ткани. При расчете системного показателя МПКТ ни у одного пациента не было диагностировано системного остеопороза. У 20 (83,3 %) пациентов системное снижение МПКТ соответствовало остеопении, в 16,7 % случаев системные показатели МПКТ соответствовали возрастной норме.

У всех обследуемых пациентов наблюдалось снижение МПКТ на поврежденной конечности: у 21 (87,5 %) – регионарный остеопороз, у 3 (12,5 %) – остеопения (табл. 8).

Таблица 8
Распределение больных ХТО с дефектами костной ткани голени по типу снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) ($M \pm m$, %)

Нозологическая форма	Тип снижения МПКТ	Группа больных
ХТО костей голени с дефектами костной ткани	Остеопороз	–
	Остеопения	83,3 ± 7,61
	Регионарный остеопороз	87,5 ± 6,75
	Норма	16,7 ± 7,61

При сравнении степени изменения системных показателей МПКТ в группах больных с благоприятным и неблагоприятным течением регенерации не было выявлено достоверной разницы в анализируемых исходных значениях МПКТ (табл. 9).

Таблица 9
Системный показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у больных ХТО с дефектами костной ткани голени в зависимости от течения регенерации ($M \pm m$)

Группа	Индекс МПКТ ($г/см^2$)
Группа с благоприятным течением регенерации	0,478 ± 0,028
Группа с неблагоприятным течением регенерации	0,508 ± 0,041
p	$p > 0,1$

При сравнительном анализе показателей МПКТ на поврежденной конечности было выявлено, что в первой и второй группе больных значения минеральной плотности достоверно не отличались (табл. 10).

Таблица 10
Исходные показатели минеральной плотности костной ткани на больной конечности ($г/см^2$) у больных ХТО с дефектами костной ткани голени в зависимости от течения регенерации ($M \pm m$)

Группа	Больная конечность
Группа с благоприятным течением регенерации	0,291 ± 0,048
Группа с неблагоприятным течением регенерации	0,250 ± 0,04
p	$p > 0,1$

Дополнительно был проведен анализ показателей МПКТ на интактной конечности в сравнении с МПКТ на больной конечности (табл. 11). Из таблицы видно, что значения минеральной плотности на больной конечности достоверно ниже, чем на интактной. Обращает на себя внимание тот факт, что степень снижения МПКТ выражена не только на больной, но и противоположной конечности. При этом значения МПКТ на непораженной конечности соответствуют остеопорозу и остеопении.

Таблица 11
Исходные показатели минеральной плотности костной ткани ($г/см^2$) у больных ХТО с дефектами костной ткани голени на больной и интактной конечности ($M \pm m$)

	МПКТ
Интактная конечность	0,394 ± 0,03
Больная конечность	0,273 ± 0,038
p	$p < 0,05$

Выявленные изменения МПКТ на обеих нижних конечностях могут быть связаны с длительным лечением, гиподинамией, нарушением опороспособности и адекватной нагрузки на нижние конечности в связи с обширным остеомиелитическим поражением костной ткани.

Таким образом, при денситометрическом исследовании больных было выявлено, что у больных хроническим травматическим остеомиелитом голени с дефектами костной ткани в 83,3 % случаев имеется системное снижение минеральной плотности костной ткани, соответствующее остеопении. Регионарное снижение МПКТ выявлено как на больной, так и на непораженной конечности. Значительная степень снижения МПКТ на обеих нижних конечностях, несомненно, играет роль в течении регенерации костной ткани при дистракционном остеосинтезе.

ИССЛЕДОВАНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ФЛОРЫ РАНЕВОГО ОТДЕЛЯЕМОГО

Оценке роли микроорганизмов в развитии хронического остеомиелита всегда уделялось большое внимание. Предполагается, что от видового состава микроорганизмов, вызвавших инфекционный процесс, зависит специфика протекания заболевания и особенности морфологических изменений в тканях (Окропиридзе Г.Г. с соавт., 2000; Девятова Т.А., Розова Л.В., 2000; Девятова Т.А. с соавт., 2002; Науменко З.С. с соавт., 2002; Lang S. et al., 1999; Ciampolini J., 2000; Carek P.J. et al., 2001).

У всех больных ХТО костей голени с дефектами костной ткани было проведено бактериологическое исследование отделяемого из ран и свищей, которое включало видовую идентификацию выделенных бактерий, установления количественного и качественного состава микрофлоры гнойного очага, определение чувствительности к антибиотикам для проведения направленной антибактериальной терапии.

Исходные показатели видового соотношения микрофлоры раневого отделяемого у больных ХТО с дефектами костной ткани голени в зависимости от течения регенерации (%)

	Группа с благоприятным течением регенерации (n = 10)	Группа с неблагоприятным течением регенерации (n = 14)
<i>St. aureus</i>	50	28,6
<i>St. epidermidis</i>	10	14,3
<i>Ps. aeruginosa</i>	10	14,3
<i>Citrobacter</i>	10	–
<i>Escherichia coli</i>	10	–
<i>Klebsiella</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	–	7,1
<i>St. aureus</i> + <i>Ps. aeruginosa</i>	–	14,3
<i>St. aureus</i> + <i>Protheus</i>	10	14,3
Другие ассоциации	–	7,1

При поступлении в стационар по результатам исследования микрофлора остеомиелитического очага больных имела полимикробный характер. В дооперационном периоде из отделяемого патологического очага высевались *Staphylococcus aureus*, *Staph. epidermidis*, которые составляли около 57 % выделенных штаммов. Наряду с грамположительной кокковой микрофлорой были выявлены грамотрицательные микробы – *Pseudomonas aeruginosa* (21,9 %), *Protheus* (9,4 %). Из других микроорганизмов были отмечены *Citrobacter* (3,1 %), *Escherichia coli* (6,2 %), *Klebsiella* (3,1 %).

Бактериальный пейзаж был представлен как монокультурами (53,1 %), так и различными ассоциациями. Наиболее часто выявлялись стафилококко-протейные ассоциации; многокомпонентные ассоциации, включающие три и более вида микроорганизмов, обнаруживались редко.

В таблице 12 представлены результаты дооперационного бактериологического исследования больных ХТО костей голени с дефектами костной ткани в сравнительном аспекте, в зависимости от благоприятного или неблагоприятного течения регенерации. Стафилококки являлись преобладающей флорой в обеих исследуемых группах (в первой группе – 63,6 %, во второй – 52,4 % от общего числа выделенных штаммов).

Как видно из таблицы, в группе больных с благоприятным течением регенерации монокультуры встречались в 90 % случаев, где преобладающей флорой являлся золотистый стафилококк. Остальные микроорганизмы встречались в монокультуре в равных соотношениях (эпидермальный стафилококк, цитробактер, синегнойная палочка, кишечная палочка). В одном случае была выявлена ассоциация золотистого стафилококка с протеем.

В группе больных с неблагоприятным течением регенерации микроорганизмы в 57,2 % случаев встречались в монокультуре. Кроме золотистого стафилококка были обнаружены монокультуры эпидермального стафилококка и синегнойной палочки (табл. 12). Бактериальные ассоциации были представлены золотистым стафилококком

в сочетании с синегнойной палочкой и протеем. В одном случае встречалась ассоциация синегнойной палочки и клебсиеллы, а также тройная ассоциация золотистого стафилококка, синегнойной палочки и кишечной палочки. Необходимо отметить, что золотистый стафилококк в данной группе чаще встречался в ассоциации, а в группе больных с благоприятным течением регенерации преобладала его монокультура.

Таким образом, при анализе микрофлоры раневого отделяемого было выявлено, что в группе больных с благоприятным течением регенерации золотистый стафилококк чаще встречается в монокультуре, а при неблагоприятном течении регенерации – в ассоциации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования были выявлены и раскрыты закономерности нарушения важных показателей гомеостаза организма у больных ХТО с дефектами костной ткани голени: дисбаланс МЭ, снижение функциональной активности щитовидной железы, усиление костного метаболизма, депрессия функции иммунной системы, выраженное снижение кровотока и минеральной плотности костной ткани в поврежденном сегменте конечности. В совокупности данные изменения закономерно являются отражением остеомиелитического процесса, проявлением обширной деструкции костной ткани и играют роль в неблагоприятном течении процесса регенерации при дистракционном остеосинтезе. Преобладание в раневом отделяемом бактериальных ассоциаций является неблагоприятным фактором для процесса формирования дистракционного регенерата.

Ключевыми звеньями патогенеза формирования слабого дистракционного регенерата у больных ХТО голени являются: несостоятельность специфического этапа иммунного ответа и активация окислительно-восстановительных функций нейтрофилов на фоне повышенной активности функции гипофиза.

Из всего вышесказанного следует, что необходима разработка патогенетически обоснованных способов прогнозирования и коррекции нарушений процесса регенерации при замещении дефектов костной ткани голени у больных хроническим травматическим остеомиелитом, которые позволят сократить сроки лечения и избежать неудовлетворительных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш А.П. Постагрессивные системные реакции организма при переломах длинных костей / А.П. Барабаш, В.П. Гордиенко, Ю.А. Барабаш. — Иркутск: РИГ ИТО НЦ РВХ ВСНЦ СО РАМН, 2000. — 129 с.
2. Барабаш Ю.А. Замещение дефектов длинных трубчатых костей с использованием чрескостного остеосинтеза / Ю.А. Барабаш, В.П. Гордиенко, А.А. Барабаш // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 1999. — № 1 (9), Т. 1. — С. 64–66.
3. Белохвостикова Т.С. Закономерности нарушения деятельности иммунной системы у больных с хроническими формами раневой инфекции и методы их коррекции: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.27, 14.00.36 / Т.С. Белохвостикова. — Красноярск, 2005. — 43 с.
4. Биохимические маркеры активности костеобразования при удлинении бедра в высокодетальном автоматическом режиме / В.И. Шевцов, Д.А. Попков, К.С. Десятниченко, А.В. Попков и др. // Гений ортопедии. — 1999. — № 1. — С. 35–39.
5. Влияние лечения методом чрескостного остеосинтеза на иммунный статус больных хроническим остеомиелитом / Н.М. Ключин, О.Л. Кармацких, М.В. Чепелева, Е.Л. Матвеева // Гений ортопедии. — 2002. — № 2. — С. 100–103.
6. Возможности нагрузочной пробы лактатом кальция для оценки состояния кальций-регулирующей гормональной системы при удлинении конечностей / Д.А. Попков, Л.С. Кузнецова, С.Н. Лулева, М.В. Стогов // Гений ортопедии. — 2005. — № 4. — С. 65–68.
7. Гематологические и биохимические методы прогнозирования течения репаративного процесса у больных с хроническим остеомиелитом костей нижних конечностей / Ю.П. Балдин, К.С. Десятниченко, А.М. Аранович, Л.С. Кузнецова и др. // Гений ортопедии. — 1995. — № 1. — С. 29–31.
8. Гланц С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
9. Гюльназарова С.В. Раннее прогнозирование состояния костеобразования при удлинении костей / С.В. Гюльназарова, В.И. Мамаев // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1989. — № 4. — С. 32–35.
10. Девятова Т.А. Лечение методом чрескостного остеосинтеза больных с пострезекционными дефектами диафиза бедренной кости, осложненными хроническим посттравматическим остеомиелитом / Т.А. Девятова, Л.В. Розова // Гений ортопедии. — 2000. — № 2. — С. 22–24.

11. Девятова Т.А. Лечение методом чрескостного остеосинтеза больных с диафизарными дефектами бедренной кости, осложненными хроническим остеомиелитом. Микробиологический контроль / Т.А. Девятова, З.С. Науменко, Л.В. Розова, Н.М. Ключин // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2002. — № 6, Т. 2. — С. 17–19.
12. Десятниченко К.С. О роли чрескостного остеосинтеза в реализации эффекта центрального и местного звена регуляции репаративного остеогенеза / К.С. Десятниченко, Ю.П. Балдин // Сб. межд. конф., посвящ. памяти академика Илизарова. — Курган, 1993. — С. 335–337.
13. Илизаров Г.А. Возможности управления регенеративным и формообразовательным процессами в костной и мягких тканях / Г.А. Илизаров // Проблемы чрескостного остеосинтеза в ортопедии и травматологии: Закономерности регенерации и роста тканей под влиянием напряжения и растяжения. — Курган, 1982. — С. 5–27.
14. Истрицкий А.М. Тиреоидный статус и антиоксидантная защита у беременных на загрязненных радионуклидами территориях Беларуси / А.М. Истрицкий, Т.С. Морозкина, С.Э. Сорокина // Journal of Medical Radiology and Radiation Safety. — <http://www.telemedica.ru> (5 нояб. 2001).
15. Кровообращение при лечении врожденных и приобретенных укорочений нижних конечностей у детей и подростков / Н.И. Арсентьева и др. // Травматология и ортопедия России. — 1996. — № 2. — С. 43–46.
16. Кровоснабжение конечности и показатели свертывающей системы крови при замещении дефектов костей голени в эксперименте / В.К. Камерин, А.Н. Дьячков, Л.И. Сбродова, Н.И. Гордиевских // Гений ортопедии. — 2007. — № 1. — С. 24–27.
17. Крупаткин А.И. Функциональные исследования периферического кровообращения и микроциркуляции тканей в травматологии и ортопедии: возможности и перспективы / А.И. Крупаткин // Вестн. травматол. и ортопед. — 2000. — № 1. — С. 67–69.
18. Леонова С.Н. Системные и регионарные изменения минеральной плотности костной ткани у больных хроническим гематогенным и травматическим остеомиелитом длинных костей / С.Н. Леонова, А.В. Золотарев // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. — 2003. — № 4. — С. 52–54.
19. Минеральная плотность костей нижних конечностей у больных ахондроплазией в процессе удлинения методом чрескостного остеосинтеза / Т.А. Ларионова, А.М. Аранович, Е.Н. Овчинников, К.А. Дьячков и др. // Гений ортопедии. — 2007. — № 1. — С. 53–56.
20. Окропиридзе Г.Г. Патология костей: микробиология гнойно-септических осложнений / Г.Г. Окропиридзе, О.В. Савостьянова, Т.Я. Пхакадзе // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2000. — № 2 (12). — С. 50–51.

21. Особенности врачебно-трудовой экспертизы при травматическом остеомиелите длинных костей / И.П. Вернигора, Н.П. Грицай, В.Ф. Захарченко и др. // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1992. — № 3. — С. 56–60.

22. Особенности микрофлоры гнойного очага у больных с диафизарными дефектами бедренной кости, осложненными хроническим посттравматическим остеомиелитом / З.С. Науменко, Т.А. Девятова, Л.В. Розова, Н.М. Ключин // Гений ортопедии. — 2002. — № 2. — С. 104–108.

23. Особенности перестройки артериального русла большеберцовой кости при замещении дефекта берцовых костей многоуровневым удлинением проксимального отломка (экспериментальное исследование) / В.И. Шевцов, Д.Ю. Борзунов, Н.В. Петровская, Е.В. Осипова // Гений ортопедии. — 2005. — № 2. — С. 5–13.

24. Свешников А.А. Материалы к разработке комплекса способов корректировки функциональных изменений в органах при чрескостном остеосинтезе / А.А. Свешников // Гений ортопедии. — 1999. — № 1. — С. 74–81.

25. Свешников А.А. Денситометрический и радиоиммунологический контроль репаративного костеобразования в процессе исправления деформации конечностей при болезни Эрлахера-Блаунта / А.А. Свешников, Д.А. Алекберов, Л.А. Смотрова // Гений ортопедии. — 2002. — № 2. — С. 50–56.

26. Сулейманова С.Г. Состояние перекисного окисления липидов при гнойно-воспалительных заболеваниях челюстно-лицевой области / С.Г. Сулейманова, О.С. Сеидбеков, Н.В. Алиева // Стоματοлогия. — 1992. — № 1. — С. 36–39.

27. Управляемый чрескостный остеосинтез в лечении больных с хроническим остеомиелитом (обзор) / А.М. Аранович, Н.М. Ключин, К.С. Десятченко, В.Н. Тимофеев // Гений ортопедии. — 1999. — № 1. — С. 88–93.

28. Archer J.R. Ankylosing spondylitis, IgA, and transforming growth factors / J.R. Archer // Annals of the Rheumatic Diseases. — 1995. — Vol. 54. — P. 544–546.

29. Carek P.J. Diagnosis and management of osteomyelitis / P.L. Carek, L.M. Dickerson, J.L. Sack // Am. Fam. Physician. — 2001. — Vol. 64, N 12. — P. 2413–2420.

30. Ciampolini J. Pathophysiology of chronic bacterial osteomyelitis. Why do antibiotics fail so often? / J. Ciampolini, K.G. Harding // Postgrad. Med. J. — 2000. — Vol. 76. — P. 479–483.

31. Gettins P. Chloride binding to alkaline phosphatase. ^{113}Cd and ^{35}Cl NMR / P. Gettins, J.E. Coleman // J. Biol. Chem. — 1984. — Vol. 254, N 17. — P. 11036–11040.

32. The genomic diversity of coagulase-negative staphylococci associated with nosocomial infections / S. Lang et al. // Hosp. Infect. — 1999. — Vol. 43, N 3. — P. 187–193.