

А.М. Миromanов, К.А. Гусев, С.А. Усков

ЗНАЧЕНИЕ МАРКЕРОВ РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ В ПРОГНОЗЕ РАЗВИТИЯ ЗАМЕДЛЕННОЙ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (Чита)

Цель исследования – изучить значение показателей пиридинолина и дезоксипиридинолина в прогнозе развития замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей.

Проведено исследование маркеров резорбции костной ткани – пиридинолина и дезоксипиридинолина – у 75 больных в возрасте от 16 до 55 лет с переломами длинных костей конечностей в послеоперационном периоде. Первую группу составили 44 больных с неосложненным течением посттравматического периода. Вторую группу ($n = 31$) – пациенты с нарушением консолидации переломов в позднем посттравматическом периоде по типу замедленной консолидации. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, времени получения травмы, характеру переломов и проводимому лечению. Критерием исключения из обследования являлись больные с какой-либо сопутствующей патологией, а также лица женского пола в менопаузе. Исследования выполнялись на 2-е и 10-е сутки посттравматического периода. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «BIOSTAT». Анализ данных между группами пациентов в разные сроки посттравматического периода проводили с помощью критерия Ньюмена – Кейлса. Для сравнения показателей пациентов с осложненным и неосложненным течением переломов длинных костей конечностей использовали критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Установлено, что при уровне пиридинолина в сыворотке крови более 15 % и дезоксипиридинолина в моче более 35 % от контрольных значений на десятые сутки после травмы прогнозируется нарушение консолидации переломов в позднем посттравматическом периоде.

Определение показателей пиридинолина и дезоксипиридинолина у больных с переломами длинных костей конечностей на десятые сутки посттравматического периода позволяет прогнозировать развитие замедленной консолидации переломов, что может позволить своевременно проводить превентивные лечебно-профилактические мероприятия направленные на предупреждение развития нарушений консолидации.

Ключевые слова: переломы длинных костей конечностей, нарушение консолидации, прогноз

VALUE OF MARKERS OF BONE TISSUE RESORPTION IN THE PROGNOSIS OF DEVELOPMENT OF SLOW CONSOLIDATION OF FRACTURES OF LONG BONES OF EXTREMITIES

А.М. Miromanov, К.А. Gusev, С.А. Uskov

Chita State Medical Academy, Chita

The objective of the work was to study value of indicators of pyridinoline and dezoksipyridinoline in the prognosis of development of slow consolidation of fractures of long bones of extremities.

We carried out the research of markers of resorption of bone tissue in 75 patients of 16–55 years with fractures of long bones of extremities in postoperative period. The first group included 44 patients with non-complicated course of posttraumatic period. The second group ($n = 31$) included patients with disorder of consolidation of fractures in late posttraumatic period (slow consolidation). Control group included 30 nearly healthy people of 18–35 years. Groups of patients were compared by sex, age, time of getting the injury, character of fractures and the treatment they got. The criteria of excluding out of the research were patients with any concomitant pathology and also women in menopause. The researches were realized on the 2nd and the 10th day of posttraumatic period. Statistical processing of the data was realized with help of «BIOSTAT». The analysis of data between the groups of patients in different terms of posttraumatic period was carried out with help of Newman – Keuls criteria. To compare indices of patients with complicated and non-complicated course of fractures of long bones of extremities we used Mann – Whitney criteria. The differences were considered statistically significant at $p < 0,05$.

It was determined that at the level of pyridinoline in blood serum more than 15 % and of deoxypyridinoline in urine more than 35 % of control values on the 10th day after trauma the disorder of consolidation of fractures in late postoperative period is prognosed.

Determination of indices of pyridinoline and deoxypyridinoline patients with fractures of long bones of extremities on the 10th day of posttraumatic period allows to prognose development of slow consolidation of fractures that can allow to realize preventive prophylactic and treatment measures aimed at precaution of development of disorders of consolidation.

Key words: fractures of long bones of extremities, consolidation disorder, prognosis

ВВЕДЕНИЕ

Частота развития таких осложнений, как замедленная консолидация, несращения,

формирование псевдоартрозов при переломах длинных костей конечностей, остается высокой до настоящего времени, даже несмотря на применение

современных медицинских технологий. Так, нарушение консолидации переломов длинных костей составляет от 15 до 50 %, а частота развития ложных суставов варьирует от 4,7 до 33,2 %. В структуре последствий травм длинных костей псевдоартрозы бедра составляют по частоте 10,7–30,8 %, голени – 15–50,6 %, плеча – 0,4–30 % [1, 2], а образующиеся при этом анатомо-функциональные нарушения конечности являются причиной стойкой инвалидности у 11,6–44,9 % больных [7, 10].

В настоящее время многими исследователями активно ведутся поиски диагностических маркеров регенерации костной ткани [4, 6, 13]. Одними из таких показателей являются биохимические маркеры костного метаболизма – пиридинолин и дезоксипиридинолин [15]. Изменение данных параметров достаточно хорошо исследовано при различной патологии суставов и остеопорозе [8, 9, 12, 13, 15]. Однако, несмотря на значительное количество работ по изучению данных маркеров, их исследование у пациентов с неосложненным течением и нарушением консолидации переломов длинных костей недостаточно отражено в отечественной и зарубежной литературе.

Цель исследования – изучить значение показателей пиридинолина и дезоксипиридинолина в прогнозе развития замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki (1964, 2000 – поправки) и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Проведено обследование 75 пациентов в возрасте от 16 до 55 лет с переломами длинных костей конечностей, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ «Городская клиническая больница

№ 1» г. Читы. Первую группу составили 44 больных с неосложненным течением посттравматического периода. Вторая группа (n = 31) – пациенты с нарушением консолидации переломов в позднем посттравматическом периоде по типу замедленной консолидации. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 35 лет.

В работе с переломами длинных костей конечностей использовали классификацию М.Е. Мюллера с соавт. [15]. Группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, времени получения травмы, характеру переломов и проводимому лечению (табл. 1, 2).

В процессе исследования в связи с отсутствием достоверности различий между изучаемыми параметрами группы больных с закрытыми и открытыми переломами длинных костей конечностей объединены в одну группу. Лечение пациентов осуществлялось в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи при переломах длинных костей конечностей и национальным руководством по травматологии и ортопедии. Больным с открытыми переломами проводилась первичная хирургическая обработка ран, адекватное дренирование и фиксация костных отломков аппаратами наружной фиксации (АНФ). Пациентам с закрытыми переломами проводилась открытая репозиция отломков с последующим функциональным остеосинтезом пластинами или штифтами и адекватное дренирование. В последующем выполнялась комплексная традиционная терапия (антибактериальные средства, дезагреганты, местное медикаментозное лечение и т.д.).

Учитывая, что маркеры резорбции костной ткани могут изменяться при многих патологических состояниях [8], нами исключались из обследования больные с какой-либо сопутствующей патологией, а также лица женского пола в менопаузе.

Исследование уровня пиридинолина и дезоксипиридинолина проводилось в биохимической лаборатории НИИ «Молекулярной медицины» ГБОУ ВПО «Читинская государственная

Таблица 1

Распределение групп больных по локализации и характеру переломов длинных костей конечностей по классификации М.Е. Мюллера (1996) (%)

Группы	Открытые переломы			Закрытые переломы					Итого (%)
	IO2, MT2, NT1	IO3, MT2, NT1	IO4, MT3, NT1	32A2	33C2	41C2	42A2	42C1	
Неосложненное течение	18,2	22,7	4,55	4,55	2,3	6,8	22,7	18,2	100
Нарушение консолидации	19,35	25,8	3,23	3,23	3,23	3,23	25,8	16,13	100

Таблица 2

Распределение групп больных по способу хирургического лечения (%)

Группа	Вид остеосинтеза		
	АНФ	Интрамедуллярный	Экстремедуллярный
Неосложненное течение	45,4	18,2	36,4
Нарушение консолидации	48,4	19,3	32,3

медицинская академия» Минздрава России на аппарате MicroVue DPD EIA KIT «QUIDEL» (США) методом ИФА по стандартной методике с использованием набора реагентов BCM Diagnostics (США). Материалом для исследования пиридинолина служила сыворотка крови, а дезоксипиридинолина – порция первой утренней мочи, последующая проба собиралась в то же самое время в том же по счету утреннем мочеиспускании [8]. Исследования выполнялись на 2-е и 10-е сутки посттравматического периода.

Рентгенологическое исследование поврежденного сегмента конечности пациентам выполняли в двух стандартных проекциях с захватом смежных суставов до операции, после оперативного лечения, в последующем через 1, 2, 3 месяца, а у больных с нарушением консолидации – дополнительно через 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «BIOSTAT». Для описания характера распределения количественных признаков определялись средние величины (M), стандартное отклонение (SD). Анализ данных между группами пациентов в разные сроки посттравматического периода проводили с помощью критерия Ньюмена – Кейлса. Для сравнения показателей пациентов с осложненным и неосложненным течением переломов длинных костей конечностей использовали критерий Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что в группе с неосложненным течением переломов длинных костей конечностей уровень пиридинолина и дезоксипиридинолина на 2-е сутки после операции превышал аналогичные показатели группы контроля в 1,6 и 3,8 раза соответственно ($p < 0,001$). Данный факт закономерен, поскольку при фрактурах происходит усиление ферментативной активности и высвобождение компонентов клеточного матрикса вследствие усиленной резорбции поврежденной костной ткани [8]. К 10-м суткам послеоперационного периода данные параметры значительно снижались относительно вторых суток в 1,4 и 3 раза соответственно ($p < 0,001$), хотя и превышали

контрольные значения (табл. 3). Полученные результаты согласуются с литературными данными, так как при переломах запускаются процессы, направленные на купирование воспаления в области травмы и нормализацию процессов репаративной регенерации, в том числе и костной ткани [3].

В данной группе при контрольном осмотре пациентов через 2–3 месяца отмечена консолидация переломов.

У пациентов второй группы содержание пиридинолина и дезоксипиридинолина не отличалось от показателей первой группы на 2-е сутки послеоперационного периода, тогда как при исследовании данных параметров на 10-е сутки после операции отмечено их значимое увеличение, по сравнению с группой неосложненного течения, на 18,4% и 38,6% соответственно ($p < 0,05$) (табл. 3). Известно, что к многочисленным факторам, определяющим особенности исхода при переломах длинных костей, относятся показатели различных систем организма, нарушение которых может приводить к изменению течения различных физиологических и биохимических процессов и, как следствие, к развитию различных осложнений [5]. В результате нарушения процессов гомеостаза в костной ткани происходит изменение стабильности коллагенового матрикса, которая обеспечивается межмолекулярными необратимыми связями (пиридинолин, дезоксипиридинолин), образующимися между некоторыми аминокислотами, входящими в полипептидную цепь коллагена. Данные связи присутствуют только во внеклеточных коллагеновых фибриллах и характерны для дифференцированного матрикса прочных типов соединительной ткани – кости. При нарушении стабильности вышеуказанных связей происходит их усиленная экскреция [8, 11, 15].

При динамическом наблюдении за пациентами через 2 и 3 месяца регистрировалось отсутствие признаков консолидации, и только через 6 месяцев зафиксированы клинические и рентгенологические признаки консолидации переломов, что еще раз подтверждает ключевую роль данных показателей в прогнозе течения процессов регенерации костной ткани, в том числе и при переломах длинных костей конечностей. При более подробном анализе изучаемых показателей каждого пациента зафиксировано, что, при уровне пиридинолина в сыворотке крови более 15% и дезоксипири-

Таблица 3

Значение показателей пиридинолина и дезоксипиридинолина у пациентов с неосложненным течением переломов и нарушением консолидации (M ± SD)

Показатель	Контроль (n = 30)	Неосложненное течение переломов (n = 44)		Нарушение консолидации переломов (n = 31)	
		2-е сутки	10-е сутки	2-е сутки	10-е сутки
Пиридинолин (пг/мл)	5,89 ± 0,6	9,35 ± 0,76*	6,55 ± 0,67**;	9,28 ± 0,61*	8,03 ± 0,7**;
Дезоксипиридинолин (пг/мл)	56,74 ± 18,3	213,7 ± 71,4*	70,34 ± 17,6**;	212,9 ± 66,2*	97,5 ± 20,1**;

Примечание: * – статистическая значимость различий с контролем; ** – статистическая значимость различий со 2-ми сутками; *** – статистическая значимость различий с группой неосложненного течения.

динолина в моче более 35 % от контрольного значения на 10-е сутки посттравматического периода прогнозируется нарушение консолидации переломов в позднем посттравматическом периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение показателей пиридинолина и дезоксипиридинолина у больных с переломами длинных костей конечностей на 10-е сутки посттравматического периода позволяет прогнозировать развитие замедленной консолидации переломов, что может позволить своевременно проводить превентивные лечебно-профилактические мероприятия направленные на предупреждение развития нарушений консолидации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш Ю.А., Барабаш А.П., Балаян В.Д. и др. Интрамедуллярный остеосинтез с блокированием в лечении больных с псевдоартрозами длинных костей // Илизаровские чтения: Матер. науч.-практ. конф. с междунар. участием (Курган, 14–15 июня 2012). – Курган, 2012. – С. 56–57.
2. Кесян Г.А. и др. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозиционного материала Коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающими переломами и ложными суставами длинных костей конечностей // Вестн. травмат. и орт. – 2011. – № 2. – С. 26–32.
3. Кузник Б.И., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л. и др. Теоретические и клинические аспекты биорегулирующей терапии в хирургии и травматологии. – Новосибирск: Наука, 2008. – 311 с.
4. Мамаев В.И. Оптимизация хирургического лечения последствий переломов костей с использованием прогностических алгоритмов: дис. ... докт. мед. наук: 14.01.15. – Курган, 2010. – 243 с.
5. Мироманов А.М., Герасимов А.А., Намоконов Е.В. Современные подходы к классификации переломов длинных костей конечностей // Вестн. эксперимент. и клин. хир. – 2011. – № 4. – С. 760–763.
6. Мироманов А.М., Усков С.А. Способ прогнозирования нарушения регенерации костной ткани при переломах длинных костей конечностей в послеоперационном периоде // Гений ортопедии. – 2011. – № 4. – С. 26–30.
7. Решетников А.Н. Оптимизация лечения больных с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Самара, 2005. – 41 с.
8. Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз (этиология, диагностика, лечение): пер. с англ. / Под ред. Е.А. Лепарского. – М.: БИНОМ – Симферополь: AZ-PRESS – СПб.: Невский Диалект, 2000. – 560 с.
9. Chen Y.H., Wu Y.W., Yang W.S. et al. Osteoporosis treatment in postmenopausal women with pre-existing fracture // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2012. – Vol. 51 (2). – P. 153–166.
10. Delia M. Pseudarthrosis with bone loss in femur and tibia // World Congress on External fixation: Papers Book (Peru, Lima, May 26–28, 2005). – Lima, 2005. – P. 39.
11. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. For the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis // Osteoporosis International. – 2000. – Vol. 6. – P. 2–17.
12. Donal A.L., Moniz C., Abraha H., Pitt P. Does active treatment of rheumatoid arthritis limit disease-associated bone loss? // Rheumatology. – 2002. – Vol. 41 (9). – P. 1047–1051.
13. Looker A.C., Bauer D.C., Chesnut C.H. et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future direction // Osteoporosis Int. – 2000. – Vol. 11, N 6. – P. 467–480.
14. Muller M.E., Nazarian S., Koch P., Shtzker J. The comprehensive classification of fractures of long bones. – Heidelberg – New York: Springer-Verlag, 1996. – 32 p.
15. Ristelli J., Elorina I., Niemi S. et al. Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide type 1 collagen: a new serum marker of bone collagen degradation // Clin. Chem. – 1993. – Vol. 39. – P. 635–640.

Сведения об авторах

Мироманов Александр Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; тел.: 8 (924) 386-18-16; e-mail: miromanov_a@mail.ru)

Гусев Кирилл Аркадьевич – аспирант кафедры травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: kirill.gusev.86@mail.ru)

Усков Сергей Анатольевич – аспирант кафедры травматологии и ортопедии ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (672090, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: usa1122@yandex.ru)