

Формирование понятия «метаболический след»

М.В. Стогов, К.И. Новиков, Н.В. Тушина, С.О. Мурадисинов

Formation of “metabolic mark” concept

M.V. Stogov, K.I. Novikov, N.V. Tushina, S.O. Muradisinov

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Российский научный Центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, г. Курган
(директор – д. м. н. А.В. Губин)

Предложена концепция «метаболического следа», состоящая в том, что любое нарушение целостности кости приводит к формированию в ней и в организме в целом нового метаболического состояния, реактивность которого в случае повторного повреждения кости повышена.

Ключевые слова: удлинение конечностей, чрескостный дистракционный остеосинтез, метод Илизарова, биохимия крови.

The concept of “metabolic mark” is proposed, which consists in the fact, that any integrity disruption in bone leads to formation of a new metabolic condition in it and in organism on the whole, and the condition reactivity in case of repeated bone damage is increased.

Keywords: limb lengthening, transosseous distraction osteosynthesis, the Ilizarov method, blood biochemistry.

ВВЕДЕНИЕ

Метод оперативного удлинения по Илизарову достаточно широко применяется у пациентов, имеющих врожденные или приобретенные дефекты конечностей (последствия перенесенных травм, врожденное недоразвитие конечности и т.д.) [16]. Кроме того, в настоящее время удлинение конечностей выполняется и с чисто косметической целью, например, для увеличения роста у соматически здоровых пациентов [6]. При этом в клинической практике нередко требуется выполнение двух и более этапов оперативного лечения, когда регенераторные возможности костной ткани значительно снижаются [4]. Некоторые исследователи к факторам, лимитирующим интенсивность и продолжитель-

ность хирургической коррекции при повторных вмешательствах на скелете, относят нарушения нейрогуморальной регуляции, «истощение» адаптационных резервов организма, снижение регенераторного потенциала кости [5, 7, 10, 11]. Все эти положения, на наш взгляд, отражают один процесс и могут быть объединены в общую концепцию «метаболического следа», заключающуюся в том, что любое нарушение целостности кости приводит к формированию в ней и в организме в целом нового метаболического состояния, реактивность которого в случае повторного повреждения кости повышена. Обоснование данной концепции и являлось целью представленного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для разработки и обоснования предлагаемой концепции в данной работе нами был осуществлен следующий подход. Первую группу составили пациенты с посттравматическими укорочениями костей нижней конечности (средний возраст $16,3 \pm 2,0$ года, $n=18$), которым проводили уравнивание длины конечности, т.е. осуществляли повторное травматическое воздействие на кость («здоровая кость + II этап лечения»). Вторую группу составили пациенты с врожденными укорочениями костей нижней конечности (средний возраст $15,9 \pm 1,1$ года, $n=28$), изначально имеющие нарушения костного ремоделирования [3], которым проводили первый этап удлинения («больная кость + I этап лечения»). Третью группу составили пациенты, которым проводили косметическое удлинение костей нижней конечности (средний возраст $22,0 \pm 1,4$ года, $n=13$) («здоровая кость + I этап лечения»). Пациентам всех групп оперативное удлинение осуществляли с использованием метода чрескостного дистракционного остеосинтеза по Илизарову по методикам, разработанным в РНЦ

«ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова. Для нивелирования отличий между пациентами исследуемых групп изучаемые в динамике лечения биохимические показатели сравнивали с дооперационным уровнем, а данные представляли не в абсолютных значениях, а в процентах от дооперационного фона. Забор крови проводили до операции, в различные сроки дистракции, фиксации и после снятия аппарата. На проведение клинических исследований получено разрешение комитета по этике при ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ.

В сыворотке крови изучали активность щелочной (ЩФ) и костного изофермента кислой фосфатазы (ТрКФ), определяли концентрацию молочной (МК) и пировиноградной кислот (ПВК), содержание общего кальция, общего белка, а также продуктов перекисного окисления липидов – малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов (ДК). Активность ферментов, концентрацию кальция, молочной кислоты и общего белка определяли на биохимическом фотометре Stat Fax 1904+ (США), используя наборы

реагентов «Vital Diagnostic» (Россия). Концентрацию ПВК находили по модифицированному методу Umbright [2], МДА – по реакции с тиобарбитуровой кислотой [13]. Уровень диеновых конъюгатов в плазме крови определяли спектрофотометрически в гептановой фазе гептан-изопропаноловой (1:1) смеси при длине волны 232 нм. Концентрацию продуктов перекисного окисления рассчитывали на концентрацию общих липидов, которую находили с помощью наборов реактивов фирмы LaChema (Чехия). Дополнительно рассчитывали интегральные показатели: индекс фосфатаз (ИФ), равный отношению ЩФ к

ТрКФ, коэффициент МК*ПВК, отражающий суммарное содержание в крови продуктов анаэробного распада, а также коэффициент ДК*МДА, отражающий суммарное содержание в крови продуктов перекисного окисления липидов.

Для выявления значимости различий биохимических показателей по сравнению с дооперационным уровнем использовали непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия между группами проводили по H-критерию Крускала-Уоллиса с последующим применением метода множественного сравнения по Q-критерию Данна.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Дооперационные значения изученных показателей сыворотки крови у пациентов с посттравматическими укорочениями конечности (1-я группа) достоверно от уровня возрастной нормы не отличались. В пределах физиологических значений перед началом удлинения находились и биохимические показатели крови у пациентов с субъективно низким ростом (3-я группа). У пациентов с врожденными укорочениями костей нижней конечности (2-я группа) изначально существовал дисбаланс между процессами остеосинтеза и остеолиза, проявляющийся в повышенных значениях активности фосфатаз и концентрации МК в сыворотке крови, что продемонстрировано нами в ранних работах [3].

Анализ изменений активности фосфатаз в сыворотке крови обнаружил, что рост активности ЩФ наиболее значительно происходил в динамике удлинения у пациентов с посттравматическим, с укорочениями и косметическим удлинением, с максимумом на 10-е сутки distraction (рост в среднем составил 33 % при $p=0,01$ относительно

дооперационного уровня), в последующие сроки обследования активность ЩФ в этих группах имела одинаковую динамику. Активность ТрКФ наиболее существенно возрастала у пациентов с посттравматическими и врожденными укорочениями (1 и 2 группы) соответственно на 46 % ($p=0,01$) и на 26 % ($p=0,05$). Активность ТрКФ в 3-й группе с косметическим удлинением на этапах distraction и фиксации возрастала менее значительно, ее средние значения превышали норму не более чем на 15 %.

Использование расчетного индекса, равного отношению активности ЩФ к ТрКФ (ИФ=ЩФ/ТрКФ), показало, что ИФ у пациентов 1-й группы с посттравматическими укорочениями значительно возрастал на этапе фиксации, а у пациентов 3-й группы с косметическим удлинением и 2-й – с врожденными укорочениями – на этапе distraction (рис. 2). Кроме того, у пациентов 1-й группы в конце distraction наблюдалось достоверное снижение концентрации кальция в сыворотке крови, чего не происходило у пациентов двух других групп.

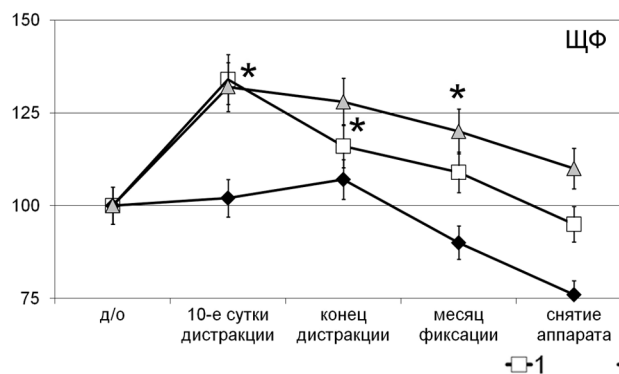


Рис. 1. Динамика активности фосфатаз в сыворотке крови пациентов в ходе оперативного удлинения костей нижней конечности по Илизарову. Обозначения: 1 – посттравматическое укорочение; 2 – врожденное укорочение; 3 – косметическое удлинение; д/о – до операции. По оси ОУ – % от дооперационного уровня; * – достоверные отличия от дооперационного уровня при $p<0,05$

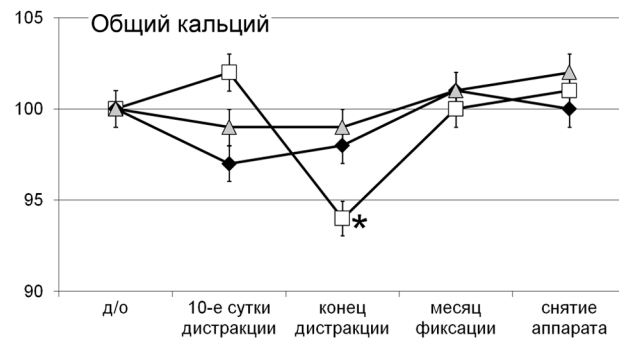
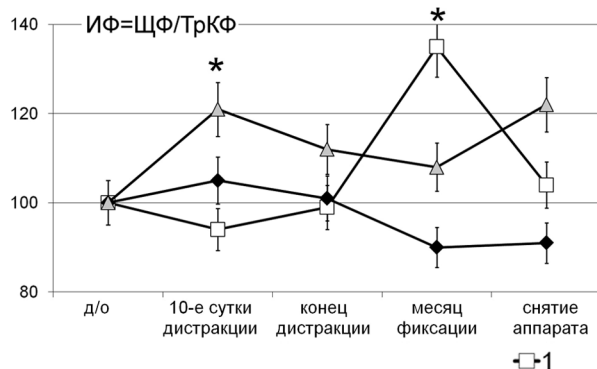
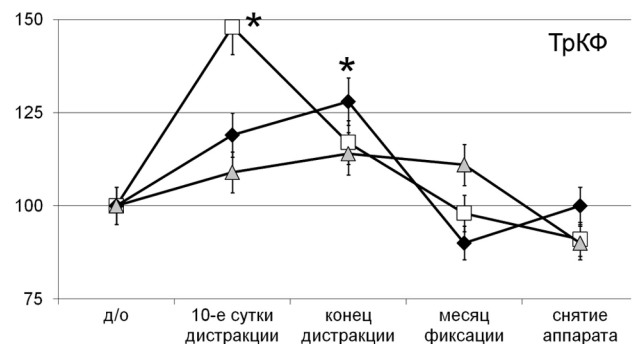


Рис. 2. Динамика индекса фосфатаз и концентрация общего кальция сыворотки крови пациентов в ходе оперативного удлинения костей нижней конечности по Илизарову. Обозначения: см. рис. 1.

Представленные данные демонстрируют, что пациенты с посттравматическими укорочениями (1-я группа) в динамике оперативного удлинения сохраняли репаративные потенции, аналогичные таковым у соматически здоровых пациентов с косметическим удлинением (3-я группа) (об этом говорит одинаковая динамика изменения активности ИФ). Однако активность процессов резорбции у пациентов 1-й группы значительно превышала реакции остеолитиза, отмеченные у пациентов 2-й группы, имеющие исходный дисбаланс между остеосинтезом и остеолитизом. Динамика ИФ и концентрация кальция также свидетельствовали об иной модели репарации в ходе оперативного удлинения у пациентов 1-й группы с приобретенными укорочениями конечности.

Анализ динамики показателей, характеризующих системную реакцию организма пациентов на оперативное удлинение, выявил следующее: концентрация общего белка сыворотки крови у пациентов всех групп с увеличением сроков distraction имела тенденцию к снижению с последующим восстановлением на этапе фиксации и ростом относительно нормы на момент окончания лечения (рис. 3).

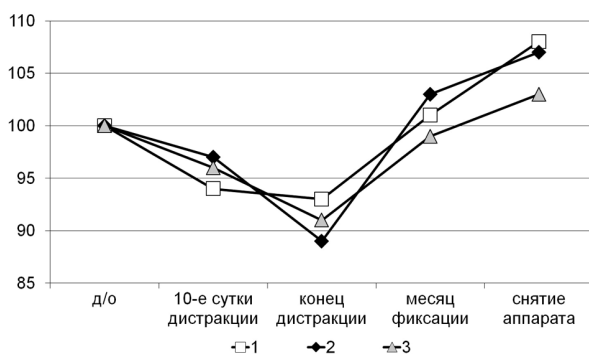


Рис. 3. Концентрация общего белка сыворотки крови пациентов в ходе оперативного удлинения костей нижней конечности по Илизарову. Обозначения: см. рис. 1

С увеличением длительности distraction в сыворотке крови пациентов всех групп также закономерно увеличивалось содержание недоокисленных продуктов гликолиза (МК*ПВК) и продуктов перекисного окисления липидов (ДК*МДА), уровень которых с прекращением distraction усилий на этапе фиксации снижался (рис. 4). При этом численные значения коэффициентов МК*ПВК и

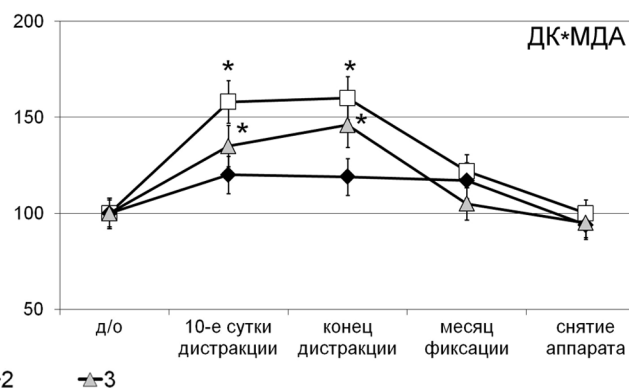
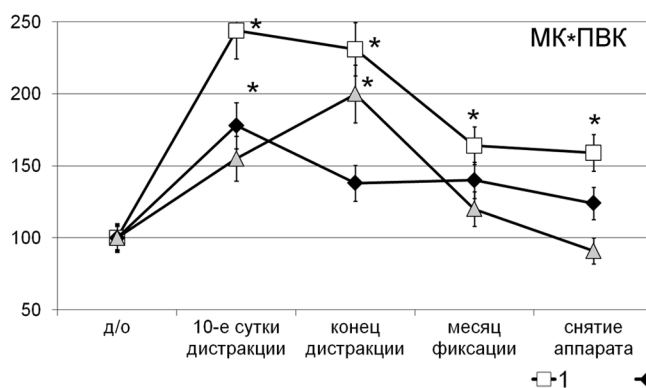


Рис. 4. Динамика суммарного содержания продуктов гликолиза и перекисного окисления в крови пациентов в ходе оперативного удлинения костей нижней конечности по Илизарову. Обозначения: см. рис. 1

ДК*МДА у пациентов с посттравматическими укорочениями на всех сроках обследования были всегда выше, чем у пациентов двух других групп. Данное наблюдение говорит о том, что у пациентов при повторном вмешательстве на скелете происходили более реактивные изменения системного ответа.

Полученные результаты демонстрируют, что метаболические сдвиги, происходившие при оперативном удлинении конечностей у пациентов с посттравматическими укорочениями, отличались от динамики метаболических изменений как пациентов с косметическим удлинением (несмотря на то, что дооперационные значения изученных показателей в обеих группах были в пределах нормы), так и пациентов с врожденными укорочениями. Выраженность метаболических реакций в ответ на оперативное удлинение у обследованных пациентов возрастала в группах: $2 < 3 < 1$. Причиной такой метаболической реактивности у пациентов с посттравматическими укорочениями, на наш взгляд, является феномен «метаболического следа», заключающийся в том, что нарушение целостности кости после травмы привело у данной категории пациентов к формированию нового метаболического состояния, более реактивного к повторному повреждению, т.н. «след».

Опираясь на разрабатываемое нами представление о том, что метаболические изменения в организме, происходящие в ответ на травматическое повреждение костей конечностей, складываются из местных (в пределах удлиняемого сегмента) и системных (на уровне целого организма) реакций [8, 14], можно предположить, что «метаболический след» у пациентов с посттравматическими укорочениями вырабатывается на двух уровнях: системном и местном. Формирование такого «следа» на системном уровне, по нашему мнению, было связано с перестройками нейрогуморальной регуляции под действием фактора удлинения [12]. На местном уровне формирование метаболического следа, обуславливающего избыточную реактивность при повторном вмешательстве на скелете, происходило как за счет посттравматического изменения микроокружения и микроструктуры кости, так и за счет изменения метаболической активности ее клеточных элементов, которые могут быть закреплены в результате перестроек генетической активности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, формирование метаболического следа, происходящего в организме человека после первичного нарушения целостности кости (травма или удлинение), осуществляется под действием системных (изменение нейрогуморального фона, макроциркуляции и т.д.) и местных (перестройка костного матрикса и его микроструктуры, изменения микроциркуляции и функционального состояния скелетных мышц и т.д.) факторов. Это приводит к развитию нового метаболического состояния организма пострадавшего, связанного с образованием новых и видоизменением старых метаболических связей как пределах тканей поврежденного органа, так и в кон-

турах системной регуляции метаболизма. В пользу этого свидетельствуют как наши собственные исследования, так и литературные данные, показывающие, что в экспериментальных условиях у животных после заживления перелома кости многие корреляционные связи между биохимическими показателями могут ослабевать, изменять знак или полностью исчезать [1, 9, 15]. Несмотря на то, что ряд описанных в данной работе фактов, а также имеющиеся литературные наблюдения вполне вписываются в предложенную нами концепцию, подтверждение ее, несомненно, нуждается в дополнительных как экспериментальных, так и клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адаптация организма к травме / Н.В. Корнилов [и др.] // Юбилейная научная сессия Саратовского НИИ травматологии и ортопедии: сб. науч. тр. Саратов, 1995. С. 99-106.
2. Бабаскин Б.С. Определение пировиноградной кислоты модифицированным методом Умбрайта // Лаб. дело. 1976. № 3. С. 76-78.
3. Биохимические показатели сыворотки крови детей с системными заболеваниями скелета / М.А. Ковинька [и др.] // Гений ортопедии. 2007. № 2. С. 65-66.
4. Возможности нагрузочной пробы лактатом кальция для оценки состояния кальций-регулирующей гормональной системы при удлинении конечностей / Д.А. Попков [и др.] // Гений ортопедии. 2005. № 4. С. 65-68.
5. Десятниченко К.С. О нейрогуморальных механизмах контроля за репаративным остеогенезом // Лечение ортопедотравматологических больных в стационаре и поликлинике методом чрескостного остеосинтеза, разработанным в КНИИЭКОТ. Курган, 1982. С. 152-154.
6. Косметическая ортопедия: удлинение и коррекция конечностей / В.И. Шевцов [и др.] // Гений ортопедии. 2008. № 4. С. 69-73.
7. Ларионов А.А., Офицерова Н.В. Некоторые аспекты нейрогормональной регуляции костеобразования при чрескостном остеосинтезе // Травматология ортопедия России. 1994. № 2. С. 121-129.
8. Лунева С.Н., Ткачук Е.А., Стогов М.В. Биохимические показатели в оценке репаративного остеогенеза у пациентов с различными типами скелетной травмы // Гений ортопедии. 2010. № 1. С. 112-115.
9. Межорганная взаимосвязь субстратов энергообмена у мышей при скелетной травме / М.В. Стогов [и др.] // Гений ортопедии. 2010. № 3. С. 40-42.
10. О влиянии многоэтапного дистракционного остеосинтеза на остеорегенерацию и ее нейрогормональную регуляцию (экспериментальное исследование) / А.А. Ларионов [и др.] // Новые технологии в медицине: тезисы науч.-практ. конф. с междунар. участием. Курган, 2000. Ч. 1. С. 170-171.
11. Развитие фаз адаптации при травматических повреждениях бедренной кости в вертельной области / М.А. Ковинька [и др.] // Гений ортопедии. 2002. № 1. С. 87-89.
12. Свешников А.А., Патраков В.В., Ларионова Т.А. Гормональная регуляция репаративного костеобразования // Гений ортопедии. 2008. № 2. С. 22-27.
13. Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. 228 с.
14. Стогов М.В. Оценка метаболического статуса организма при скелетной травме // Гений ортопедии. 2009. № 3. С. 103-106.
15. Столбов А.Л. Коррелятивные связи биохимических показателей крови // Физиология человека. 1994. № 1. С. 102-108.
16. Шевцов В.И., Попков А.В. Оперативное удлинение нижних конечностей. М.: Медицина, 1998. 192 с.

Рукопись поступила 27.12.10.

Сведения об авторах:

1. Стогов Максим Валерьевич – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ, в. н. с. клинко-экспериментального лабораторного отдела, д. б. н.
2. Новиков Константин Игорьевич – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова Минздравсоцразвития России, в. н. с. лаборатории лечения больных с деформациями и укорочениями конечностей, зав. ТО № 13, д. м. н.
3. Тушина Наталья Владимировна – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ, м. н. с. клинко-экспериментального лабораторного отдела.
4. Мурадинов Магамедсайгид Османович – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития РФ, н. с. лаборатории коррекции деформации и удлинения конечности, к. м. н.