

ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ЛОЖНЫМ СУСТАВОМ ГОЛЕНИ НА ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ ПО МЕТОДУ ИНДУЦИРУЮЩЕЙ МЕМБРАНЫ

Выхованец Е.П., Лунева С.Н., Митрофанов А.И.

ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, Курган, e-mail: vykhovanets.eva@mail.ru

Исследовано 17 больных с врожденным ложным суставом голени. Лечение проходило в два этапа: на первом этапе осуществили резекцию поражённой кости и заполнение дефекта костным цементом; на втором этапе проводился билочальный дистракционно-компрессионный остеосинтез. Определение концентрации биохимических показателей проводили в сыворотке венозной крови. Удалось выявить системное нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Установлено, что оперативное вмешательство по методу индуцирующей мембраны на 7-е сутки после операции приводило к усилению резорбции и накоплению в сыворотке крови фосфата неорганического. Только к 30-м суткам после операции содержание неорганического фосфата приходило к нормальным значениям. Второй этап хирургического лечения – замещения дефекта большеберцовой кости – выполняли через пять недель после первого этапа, что совпадало с периодом нормализации биохимических показателей. Таким образом, двухэтапное лечение больных с врожденным ложным суставом голени по методу индуцирующей мембраны с точки зрения динамики биохимических показателей сыворотки крови патогенетически обоснованно.

Ключевые слова: врожденный ложный сустав, сыворотка крови, индуцирующая мембрана, показатели фосфорно-кальциевого обмена.

INDICES OF MINERAL METABOLISM IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CONGENITAL PSEUDOARTHROSIS OF THE TIBIA DURING THEATMENT BY METHOD OF INDUCING MEMBRANE

Vykhovanets E.P., Luneva S.N., Mitrofanov A.I.

FSBI «RISC «RTO»» of Minzdrav of Russia, Kurgan, e-mail: vykhovanets.eva@mail.ru

17 patients with congenital pseudoarthrosis of the tibia were studied. Treatment was done in two stages: at the first stage resection of the involved bone was done and the defect was filled up with bone cement; at the second stage bilocal distraction-compression osteosynthesis was performed. Concentration of biochemical indices in serum of venous blood was studied. Systemic disorder of phosphor-calcium metabolism was discovered. It was determined that surgical intervention by method of inducing membrane on the 7th day after surgery led to increase of resorption and accumulation of inorganic phosphate in the blood serum. Only by the 30th day after surgery concentration of inorganic phosphate returned to normal values. The second stage of surgical treatment – filling up tibial defect – was done in five weeks after the first stage, which coincided with the period of normalization of biochemical indices. Thus, the two-stage treatment of patients with congenital shin pseudoarthrosis by the method of inducing the membrane, from the point of view of the dynamics of biochemical parameters of blood serum pathogenetically justified.

Keywords: congenital pseudoarthrosis, blood serum, inducing membrane, indices of phosphor-calcium metabolism.

Врожденный ложный сустав (ВЛС) встречается с частотой 1 на 140000–190000 новорожденных и составляет 0,5–1 % от всей ортопедической патологии [8]. Согласно международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) на 07.05.2014 года врожденный ложный сустав относится к группе орфанных (редких) патологий [2]. Врожденный ложный сустав – это патологическое состояние костной ткани, которое сопровождается нарушением непрерывности трубчатой кости и последующей подвижности в несвойственных ей отделах. Основные признаки врожденного ложного сустава – чрезмерная подвижность конечности, атрофия мышц, наличие диспропорции по отношению

к другой такой же части тела, утрата опорной функции поврежденной конечности. Несмотря на редкость данного заболевания, проблема является актуальной в связи со сложностью, длительностью и многоэтапностью хирургического лечения пациентов, которое заканчивается в 20–50 % случаев неудовлетворительными результатами или ампутацией конечности.

Исследования ряда ученых, основанные на реовазографии, неврологических, рентгенологических и гистологических данных, позволили разделить ВЛС на три основные группы: нейрофиброматоз I типа; миелодисплазии; фиброзной дисплазии. По данным D. Paley, 50 процентов случаев ассоциировано с нейрофиброматозом I типа, 10 процентов с остеοфиброзной дисплазией кампанаци и 40 процентов остаются идиопатическими. Другие авторы также выделяют нейрофиброматоз I типа, как основную причину развития дефекта костей. Заболевание характеризуется устойчивостью к лечению и склонностью к рецидивированию до наступления зрелости скелета [2,3,6,9,10].

В настоящее время подходы к хирургической коррекции заключаются в резекции пораженной ткани, замещении костного дефекта методами свободной или несвободной костной пластики [7,8]. Выделяют ряд патологических факторов в развитии ВЛС: нарушения обмена веществ (метаболизма), нарушение электролитного обмена (кальция, фосфора), поражение центральной и периферической нервной системы [4]. Поэтому исследование биохимических показателей состава сыворотки крови у пациентов с врожденным ложным суставом голени является актуальной проблемой.

Цель исследования: выявить особенности биохимического состава сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом голени на этапах лечения по методу индуцирующей мембраны.

Материалы и методы

Работа основана на анализе биохимических показателей сыворотке крови 17 пациентов с врожденным ложным суставом голени, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. Акад. Г.А. Илизарова». Возраст больных составлял от 3 до 15 лет. Из общего числа исследованных больных мальчиков было 42,9 %, девочек 57,1 %. По этиопатогенезу врожденные дефекты были представлены нейрофиброматозом I типа. Хирургическое вмешательство осуществляли по методике Masquelet. Она основана на концепции «биологической» мембраны, которая возникает после применения цементной прокладки на первом этапе и действует как «камера» для введения невазуляризованного аутотрансплантата на второй стадии. Есть даже неинвазивные методы биофизической стимуляции, такие как импульсный ультразвук низкой интенсивности и импульсные

электромагнитные поля, которые используются в качестве дополнительных мер к ускорению регенерации кости. Во время distractionного остеогенеза и костного транспорта регенерация кости индуцируется между постепенно отдаляющимися костными поверхностями. Различные методы используются в настоящее время, в том числе внешние фиксаторы и техника академика Г.А. Илизарова, в сочетании с интрамедуллярными стержнями.

Таким образом, на первом этапе осуществляли резекцию поражённой кости зоны псевдоартроза и заполнение дефекта костным цементом. На втором этапе проводилось замещение дефектов по Г.А. Илизарову (билокальный distractionно-компрессионный остеосинтез).

На проведение биохимических исследований получено разрешение комитета по этике при ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. Акад. Г.А. Илизарова». Исследования проводились в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденной Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 года № 266.

Все пациенты, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на забор крови для проведения данного исследования, если количество крови, взятое для работы, укладывается в количество, необходимое для обычных биохимических исследований.

Все пациенты, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие на публикацию результатов исследований без идентификации личности.

Определение концентрации биохимических показателей проводили в сыворотке венозной крови. Забор крови у пациентов осуществляли: до операции, на 3–5 день после операции, на 7–10 и 12–14, а также на 30 сутки после операции.

Венепункцию осуществляли утром натощак в вакуумный приемник емкостью 9 мл. Из венозной крови готовили сыворотку обычным методом (инкубация при комнатной температуре 30 мин, центрифугирование при частоте вращения 1500 об/мин). Полученную сыворотку исследовали в тот же день.

Содержание общего кальция, неорганического фосфата, магния определяли на автоматическом анализаторе Hitachi 902 (США), используя наборы реактивов фирмы «VitalDiagnosticsSpb». С целью повышения информативности показателей электролитного обмена рассчитывали системный индекс электролитов (СИЭ): $СИЭ = (C_{Ca} * C_{Cl} * C_{Mg}) / C_{PO4}$ [1]. Для исследования активности щелочной (ЩФ) и кислой фосфатаз (КФ) использовали наборы фирм «VitalDiagnosticsSpb» и анализатор «StatFax 1904 Plus» (США). Активность кислой

фосфатазы определяли реакцией гидролиза 1-нафтилфосфата под действием фермента до образования 1-нафтола и фосфата. 1-нафтол реагирует с азокрасителем с образованием окрашенного соединения, количество которого пропорционально активности фермента. Активность щелочной фосфатазы определяли реакцией гидролиза п-нитрофенилфосфата с образованием п-нитрофенола, количество которого прямо пропорционально активности фермента. С целью повышения информативности показателей активности ферментов рассчитывали индекс фосфатаз (ИФ): $ИФ = \frac{ЩФ}{КФ}$ [7].

Результаты исследований обработаны методом вариационной статистики, применяемым для малых выборок с принятием уровня значимости (p), равным 0,01. Достоверность различий между двумя несвязанными выборками определяли по W-критерию Вилкоксона для независимых выборок. При статистической обработке результатов исследования был использован интеграторный модуль AtteStat 1.0 для программы MicrosoftExcel. Результаты исследования представлены в виде медиан, 25-х и 75-х квартилей.

Результаты и их обсуждение

Известно, что под действием какого-либо патологического процесса в тканях биологического объекта происходят изменения его внутренней среды, обусловленные активацией многих систем и органов и осуществляемые через действие нейрогуморальных механизмов. Изменения, происходящие при этом в организме, отражаются на количественном и качественном составе химических компонентов плазмы крови. ВЛС характеризуется грубыми изменениями костной ткани пораженного сегмента конечности [3]. В своей работе мы оценивали уровень формирования и резорбции костной ткани путем измерения в сыворотки крови пациентов маркеров ферментной активности остеобластов и остеокластов, высвобождающихся в циркуляцию в процессе костного обмена.

Проведенное нами исследование сыворотки крови больных до хирургического лечения показало, что у пациентов с ВЛС наблюдается изменение активности КФ по сравнению со здоровыми людьми (Таблица 1).

Таблица 1

Активность фосфомоноэстераз в сыворотке крови пациентов с врожденным ложным суставом голени на этапах лечения по методу индуцирующей мембраны

Показатель	Норма	Этапы лечения у пациентов с ВЛС				
		до	3-5	7-10	12-14	30 дней
Щелочная фосфатаза (Е/л)	От 141,8 – 364	189,1	164,7# 155,8-173,9	198,5# 184,6-209	176,5# 117,9-185,3	210# 140,1-215,2

Кислая фосфатаза (Е/л)	До 5,5	6,9* 5,25-7,7	7,2*# 6,33-7,9	7,5*# 6,15-8,3	5,3# 4-8,85	4,2# 3,9-5,05
ИФ	40,54	27,41	22,88#	26,47	33,29#	50#

Примечание здесь и далее:

* различия достоверны при $p < 0,01$ значимы с нормой;

различия достоверны при $p < 0,01$ значимы до операционных значений.

Это приводило к снижению ИФ и свидетельствовало о превалировании процессов резорбции над формированием костной ткани. СИЭ был также достоверно снижен за счет увеличения сывороточной концентрации фосфата неорганического. Остальные электролиты крови, отражающие состояние фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с ВЛС, до лечения находились в коридоре нормальных значений (Таблица 2).

Таблица 2

Концентрация электролитов в сыворотки крови пациентов с врожденным ложным суставом голени на этапах лечения по методу индуцирующей мембраны

Показатель	Норма	Этапы лечения у пациентов с ВЛС				
		до	3-5	7-10	12-14	30 дней
Кальций Са (ммоль/л)	2,02-2,60	2,42 2,4-2,45	2,46 2,41-2,49	2,33# 2,26-2,44	2,48 2,39-2,49	2,33# 2,32-2,38
Фосфаты PO_4^{3-} (ммоль/л)	0,87-1,45	1,64* 1,59-1,72	1,69* 1,40-1,86	1,68* 1,63-1,76	1,79*# 1,75-1,99	1,43# 1,37-1,54
Магний Mg^{2+} (ммоль/л)	0,8-1,0	0,84 0,76-0,86	0,75*# 0,7-0,81	0,85 0,79-0,87	0,75*# 0,73-0,76	0,8 0,74-0,81
Натрий Na^+ (ммоль/л)	136-145	143 140,5-144	143 140-145	144 143-149	143 140-143,7	142 141,5-142
Калий K^+ (ммоль/л)	3,6-5,5	4,42 4,39-4,52	4,5 4,44-5,12	4,8# 4,40-5,17	4,6# 4,45-4,62	5# 4,8-5,12

Хлорид	97-108	105	103#	107#	104,5#	102#
СL ⁻ (ммоль/л)		103-108	102-106,3	102,3-108,8	102,3-106,8	102-105
СИЭ	161,9±12,4	130,15	112,45#	126,14#	108,59#	132,96#

Оперативное вмешательство приводило к дальнейшему снижению ИФ и СИЭ. Эта тенденция сохранялась вплоть до 7–10-ти суток после операции (Таблица 1 и 2). Через две недели после операции активность кислой фосфатазы у пациентов с ВЛС впервые укладывалась в диапазон нормальных значений. Однако нормализация ИФ на 12–14 сутки после оперативного вмешательства еще не приводила к снижению концентрации фосфата неорганического в сыворотке крови и сопровождалась дальнейшим снижением СИЭ.

Нормализация содержания фосфата неорганического у пациентов с ВЛС впервые произошла на 30 сутки после операции. В этот период все исследуемые показатели также находились в пределах референсных значений. У больных наблюдалась нормализация минерального обмена.

Заключение

У пациентов с врожденным ложным суставом голени выявлено системное нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Оперативное вмешательство по методу индуцирующей мембраны на 7-е сутки после операции приводило к усилению резорбции и дальнейшему накоплению фосфата неорганического в сыворотке крови. Лишь на 30-е сутки после операции впервые содержание неорганического фосфата приходило к нормальным значениям. В этот период все исследуемые показатели также находились в пределах референсных значений. Второй этап хирургического лечения – замещения дефекта большеберцовой кости – выполняли в срок пять недель после резекции, что совпадало с периодом нормализации биохимических показателей.

Таким образом, двухэтапное лечение больных с врожденным ложным суставом голени по методу индуцирующей мембраны с точки зрения динамики биохимических показателей сыворотки крови патогенетически обосновано.

Список литературы

1. Лабораторный мониторинг послеоперационного течения при устранении осевых деформаций нижних конечностей посредством чрескостного остеосинтеза / К.С. Десятниченко, Л.В. Скляр, И.П. Гайдышев, Л.С. Кузнецова и др. // Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии. – СПб., 2000. – С.129-132.

2. МКБ-10 Международная классификация болезней. № 196. М 84.1 Несрастание перелома [псевдоартроз]; М 96.0 Псевдоартроз после сращения и артроз. URL: <http://mkb-10.com/> (дата обращения 20.03.2016).
3. Ткаченко С.С. Врожденные ложные суставы // Портал о хирургии костной ткани. 2010. URL: http://bone-surgery.ru/view/vrozhdennyye_lozhnye_sustavy/ (дата обращения 14.02.2016).
4. Цветкова Е.С., Денисов Л.Н., Шостак Н.А., Шмидт Е.И. Трансдермальная терапия артроза коленных суставов: новое направление. *Cons. Med.* 2012; 14 (2): 24–26.
5. Biologic characteristics of fibrous hamartoma from congenital pseudarthrosis of the tibia associated with neurofibromatosis type 1 / T.J. Cho, J.B. Seo, H.R. Lee, W.J. Yoo, C.Y. Chung, I.H. Choi // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2008. Vol. 90. No. 12. P. 2735-2744. doi: 10.2106/JBJS.H.00014.
6. Congenital pseudarthrosis of the tibia: history, etiology, classification, and epidemiologic data / F. Hefti, G. Bollini, P. Dungal, J. Fixsen, F. Grill, E. Ippolito, B. Romanus, C. Tudisco, S. Wientroub // *J. Pediatr. Orthop. B.* 2000. Vol. 9. No. 1. P. 11-15.
7. Induced Membrane Technique of Masquelet: Unanswered questions remain [Электронный ресурс]. 2014. Электрон. Опт. Диск (CD ROM).
8. Le traitement chirurgical des pseudarthroses et courbures congenitales de jambe/ J. Lerat [et al.] // *Chir. Pediatr.* 1980. Vol. 21. No. 1. P.77-88.
9. Osteoprotegerin regulates bone formation through a coupling mechanism with bone resorption / M. Nakamura, N. Udagawa, S. Matsuura, M. Mogi, H. Nakamura, H. Horiuchi, N. Saito, B.Y. Hiraoka, Y. Kobayashi, K. Takaoka, H. Ozawa, H. Miyazawa, N. Takahashi // *Endocrinology.* 2003. Vol. 144. No. 12. P. 5441–5449.
10. Paley D. Congenital Pseudarthrosis of the Tibia: Combined Pharmacologic and Surgical Treatment Using Biphosphonate Intravenous Infusion and Bone Morphogenic Protein with Periosteal and Cancellous Autogenous Bone Grafting, Tibio-Fibular Cross Union, Intramedullary Rodding and External Fixation . 2012, Bone Grafting, edited by dr. Allesandro Zorzi, ISBN: 978-953-51-0324-0, in-Tech. P. 91-106.