

РЕГЕНЕРАЦИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ

Конеv В.П., Московский С.Н., Кривошеин А.Е., Стасенко И.Л., Пеньков Е.В.,
Сорокина В.В., Линник М.М., Сайдашева Э.М.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, e-mail: vpkonev@mail.ru

Работа посвящена морфологическим исследованиям при различных видах травмы плечевой кости на фоне остеопороза. Фоновая патология запускает каскад процессов, при которых в центральной зоне перелома преобладают процессы ремоделирования костной ткани с образованием грануляционной ткани, и приводит к развитию костной мозоли хондрального типа. При этом происходят деформация гаверсовых каналов в виде их расширения, истончение костных балок, вплоть до полного рассасывания плотной костной ткани. Даже спустя 36–40 дней после травмы наблюдались балочки с наложением остеоида, а также участки, заполненные рыхлой волокнистой соединительной тканью. В дальнейшем отмечаются разрастание волокнистой соединительной ткани, которая вела к фиброному изменению в костной ткани, значительное уплотнение и гиперхромозия остеоидной массы. Гаверсовы каналы сохранялись расширенными. При этом восстановительная клеточная реакция развивалась как со стороны периоста, так и со стороны гаверсовых каналов на фоне остеопороза с неравномерной кальцификацией костной и окружающей плотных тканей, с воспалительными процессами, а также в связи с длительной иммобилизацией костей и суставов, в суставной части кости и хрящей.

Ключевые слова: особенности репаративных процессов, трубчатая кость; остеопороз.

REGENERATION AFTER FRACTURE OF THE HUMERUS IN OSTEOPOROSIS

Konev V.P., Moskovskiy S.N., Krivoshein A.E., Stasenko I.L., Penkov E.V., Sorokina V.V.,
Linnik M.M., Saydasheva E.M.

FGBOUVO «Omsk State Medical University» Ministry of Russia, Omsk, e-mail: vpkonev@mail.ru

The work is devoted to morphological studies in various types of humerus injury against the background of osteoporosis. Background pathology triggers a cascade of processes in which bone tissue remodeling with the formation of granulation tissue and the development of chondral callus prevail in the central fracture zone. At the same time, the deformation of the Haversian canals in the form of their expansion, the thinning of the bone beams, up to the complete resorption of dense bone tissue, was established. Even 36–40 days after the injury, there were observed beams with layering of osteoid, as well as areas filled with loose fibrous connective tissue. Subsequently, the growth of fibrous connective tissue, which led to a fibrous change in the bone tissue, a significant compaction and hyperchromosis of the osteoid mass. The Haversian channels were kept widened. At the same time, a restorative cellular reaction developed both from the side of the periosteum and from the side of the Haversian canals. Against the background of osteoporosis with uneven calcification of the bone and surrounding dense tissues, with inflammatory processes, as well as due to prolonged immobilization of bones and joints, in the articular part of the bone and cartilage.

Keywords: features of reparative processes, tubular bone; osteoporosis.

Более 150 лет прошло с того времени, когда были впервые зафиксированы патологические процессы в костной ткани, выявлены рентгенологические изменения в костях с «прозрачностью костного рисунка». За период около 100 лет установлены клинические и инструментальные критерии остеопорозных изменений в костной ткани. Почти 40 лет прошло с того момента, когда Вильям Олбрайт обозначил современные теории остеопороза. До настоящего времени разрабатываются и вводятся в практику новые технологические приемы для диагностики и лечения. Известно, что переломы на фоне остеопороза требуют более продолжительного периода иммобилизации. На фоне репаративных процессов отмечается

деструктивная активность в костной ткани. Включение компенсаторных механизмов регенерации запускает каскад анаболических процессов как в костной ткани, так и в плотных и мягких тканях в зоне перелома. В связи с этим на фоне остеопороза при длительной мобилизации костей в суставной части кости и хрящей самого сустава формируются контрактуры, сопровождающиеся стойким ограничением движений, артрозы и артриты. Однако репаративные процессы, механизмы регенерации, а также сроки восстановления в зоне перелома при остеопорозе изучены недостаточно [1, 2].

Решение этой проблемы позволит избежать затяжного процесса образования костной мозоли в зоне перелома у лиц с остеопорозом, снизить риски патологических переломов, осуществлять профилактические мероприятия при ведении пациентов с остеопорозом [3, 4, 5, 6].

Новые технологические приемы ведения пациентов с переломами трубчатых костей и их осложнений (в основе которых лежит стимуляция остеорепарации при одновременном лечении остеопороза), дополнительные уточняющие диагностические методы, профилактические мероприятия помогут снизить сроки пребывания больных в стационаре, сроки нетрудоспособности, связанные с осложнениями, а главное – профилактировать риски формирования патологического перелома, нестабильности костных отломков в зоне перелома, патологических процессов в суставах вблизи перелома [4, 7].

Цель исследования: установить особенности и механизм регенерации плечевой кости на фоне остеопороза.

Материал и методы исследования. На базе отделения травматологии БУЗОО «КМХЧ МЗОО» (Россия, г. Омск) проведено перспективное исследование с января 2020 г. по январь 2022 г. В исследование включены 93 пациента в возрасте от 29 до 59 лет с переломами трубчатых костей (бедренной и плечевой кости), плоских костей (костей таза и ребра) и губчатых костей (при повреждении позвоночного столба), которым по медицинским показаниям проводилось хирургическое вмешательство. Для исследования был взят материал в зоне перелома. В группу исследования вошли пациенты, которым согласно критериям диагностики, принятым в клинической практике, установлен диагноз «остеопороз». В группу контроля вошли 37 пациентов в возрасте от 20 до 38 лет без рентгенологических признаков остеопороза. Взятый материал был фиксирован в 10%-ном нейтральном формалине. В дальнейшем материал подвергался декальцинации путем погружения гистологических кассет в раствор на основе этилендиаминтетраацетата (ЭДТА) с pH 7,0. Считается, что губчатые кости лучше декальцинировать раствором слабых органических кислот, чтобы избежать дополнительных повреждений кости в виде микротрещин и дополнительных осколков. После

декальцинации микропрепараты были окрашены гематоксилином и эозином. Помимо этого, также использовались окраски по Ван Гизону.

Статистический анализ включал методы вариационной статистики с использованием стандартных пакетов Microsoft Excel 2010, Statistica 12,0, Biostat.

Результаты исследования и их обсуждение. На ранних сроках, в фазе воспаления, как в группе исследования, так и в группе контроля выявлены повреждения сосудистой стенки с кровоизлиянием в окружающие мягкие ткани, в зону кортикальной пластинки, надкостницы. Особенности фазы травматического воспаления – перемещения в зоне перелома клеток лейкоцитарного ряда, формирования организованной гематомы, пролиферации фибробластическиподобных элементов и эндотелиоцитов – не выявлено. Фаза воспаления при гистологическом исследовании протекает одинаково, фоновая патология не влияет на течение травмы. Исходя из этого результаты микроскопического исследования оценивались и анализировались на 14–15-й день после травмы (две недели), на 21–22-й день после травмы (три недели) и в пределах 30 суток после травмы (приблизительно 5 недель после травмы).

В контрольной группе на второй неделе после травмы отмечается дифференцировка грануляционной ткани в зоне перелома на остеобласты и хондробласты. При этом первичная мозоль представляется грубоволокнистой соединительной тканью и фиброзной тканью.

При морфологическом исследовании костной ткани через 2 недели после травмы на фоне остеопороза отмечалось рассасывание компактной и губчатой кости, которое проявилось в истончении костных пластинок, с неравномерным рассасыванием эндооста и периоста. В то же время истонченная костная ткань уплотнялась. В зоне самого перелома наблюдалось формирование хондральной костной мозоли, при этом, помимо гиалинового хряща, отмечалась и пролиферация соединительной ткани.

Спустя 2 недели за счет фиброцитарной клеточной массы отмечается утолщение компакты кости [4]. Наблюдается трансформация фибробластов и фиброцитов в остеобласты, которые были более интенсивно окрашены эозином, ядра клеток были более крупными и гиперхромными. Имело место новообразование костной массы [4]. Ткань надкостницы оставалась утолщенной.

Костные пластинки базофильные с неравномерной толщиной. В периосте отмечалось хондроматозное перерождение костных фрагментов (рис. 1), а в эндоосте появилась просветленная бесклеточная полоса. Костный мозг стал отечным, малоклеточным с преобладанием жировых клеток. Гаверсовы каналы были неравномерно расширенными и заполнились жировыми клетками, в других участках – грануляционной тканью с клетками лейкоцитарно-пролиферативного происхождения [4].

Губчатая кость имела истонченные костные перегородки, в отдельных участках они сопровождались небольшими разрастаниями гиалинового хряща. Замедление регенерации перелома плечевой кости связано с наличием у пациентов остеопороза. При этом какие-либо изменения собственно в костной ткани не выявлены (табл. 1).

Таблица 1

Морфометрическая характеристика костной ткани в норме и при остеопорозе в ранние сроки после травмы

Микроморфометрические показатели		Сроки		14–15-й день после травмы (две недели)	14–15-й день после травмы (две недели) при остеопорозе	21–22-й день после травмы (три недели)	21–22-й день после травмы (три недели) при остеопорозе
		14–15-й день после травмы (две недели)	14–15-й день после травмы (две недели) при остеопорозе	21–22-й день после травмы (три недели)	21–22-й день после травмы (три недели) при остеопорозе		
Толщина костной перегородки со стороны эндооста		12,1±0,8	10,8±1,1	17,5±2,4	14,3±1,8		
Толщина костной перегородки со стороны периоста (9–34 мкм)		14,3±2,5	11±1,0	18,1±2,8	15,8±1,7		
Ширина гаверсовых каналов (5–36 мкм)		4,6±0,5	8,3±1,7	9,1±2,7	14±3,6		
Количество сосудов в поле зрения	Надкостница	18,0±1,1	21,1±1,8	15,8±1,4	18,2±1,8		
	Кортикальный слой	14±0,9	16±1,2	15,4±1,3	15,7±1,6		
	Губчатый слой	21±1,4	19,7±1,6	18±2,1	17,4±0,9		
Количество микропереломов в поле зрения		1,8±0,1	1,7±0,2	3,6 ±0,5	5,1±0,8		
Количество остеонов в поле зрения		8±0,9	7±1,1	6±2,1	7±0,9		
Толщина надкостницы (950±10 мкм)		757,2±13,1	749±11,3	857±14,9	789±17,8		

Примечание: p<0,05

Можно констатировать, что остеопороз по периферии зоны перелома в той или иной степени усиливался. Именно наличие осложнений позволило провести морфологическое исследование этого материала.

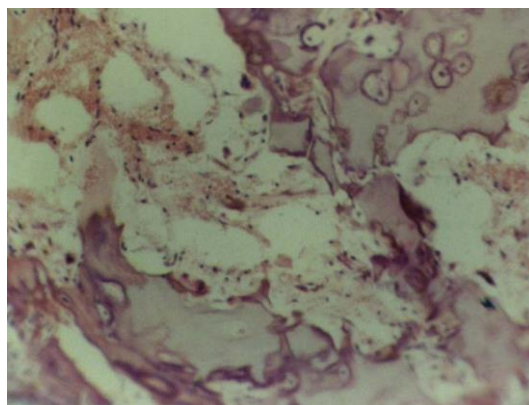


Рис. 1. Хондроматозное перерождение в зоне перелома. Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. 10. об.40

К исходу трех недель после травмы в группе контроля отмечается развитие костной мозоли хондрального типа с последующим ее переходом в формирование остеоида и нежных костных балочек с последующим окостенением.

Через 3 недели после травмы в зоне перелома на фоне остеопороза наблюдаются фрагменты разрушенных костных балок. Тут же отмечаются скопления солей кальция. Фиброзные и новообразованные костные участки формируют единый комплекс, в котором костные структуры включаются в реакцию перестройки с появлением участков спонгиозной кости и формированием остеоида и грубоволокнистой кости (табл. 2).

Отмечаются усиленные процессы деформации костных балок. При деминерализации костной ткани возникают внутрикостные переломы за счет истончения и замещения костных пластинок. В толще остеонов наблюдаются очаги базофильного окрашивания за счет перераспределения кальция, а также хондроматозного перерождения [4]. Над остеообластами по периферии костных балок преобладали остеокласты, которые располагались вдоль костных балок с признаками рассасывания последних. Усиленные деструктивные процессы в зоне перелома на фоне остеопороза характеризуются увеличением гаверсовых каналов с появлением в просвете жировых клеток, грануляционной ткани и клеток воспалительного ряда (рис. 2). Среди последних преобладали лимфоидные клетки и макрофаги как моноцитарного, так и остеокластического происхождения. Появление в костной ткани, в частности в расширенных гаверсовых каналах, липоматоза либо единичных липоцитов влекло за собой снижение качества костной ткани.

Таблица 2

Морфометрическая характеристика костной ткани в норме и при остеопорозе в поздние сроки после травмы

Микроморфометрические показатели	Сроки В пределах 30 суток после травмы (приблизительно 4 недели после травмы)	В пределах 30 суток после травмы (приблизительно 4 недели после травмы) при остеопорозе
Толщина костной перегородки со стороны эндооста	19,3±1,5	17,2±1,6
Толщина костной перегородки со стороны периоста (9–34 мкм)	21,4±2,8	16,2±1,3

Ширина гаверсовых каналов (5–36 мкм)		4,6±0,5	12,3±2,7
Количество сосудов в поле зрения	Надкостница	18,0±1,1	18,2±1,8
	Кортикальный слой	14,3±0,9	14,7±1,6
	Губчатый слой	22±1,1	18,4±0,9
Количество микропереломов в поле зрения		1,8±0,1	2,9±0,2
Количество остеонов в поле зрения		8±0,9	7±1,1
Толщина надкостницы (950±10мкм)		817,2±13,1	781±5,3

Примечание: $p < 0,05$

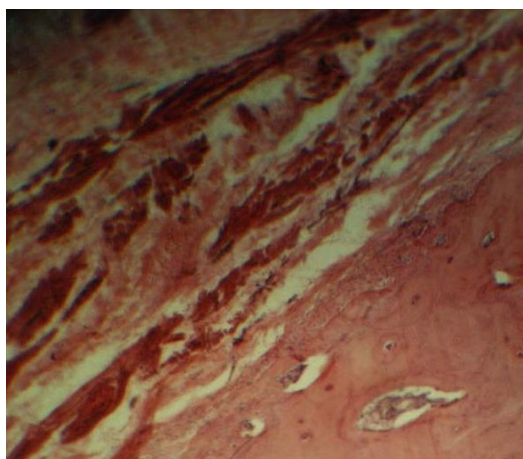


Рис. 2. Деформация костных структур на фоне остеопороза.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. ок.10, об.40

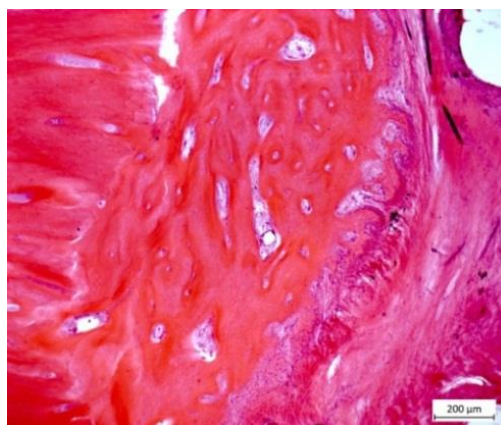


Рис. 3. Грубоволокнистая кость с фиброзной тканью и кортикальная пластинка в зоне перелома. Ув. об.10, ок.12,5 (x125). Окраска гематоксилином и эозином

При окраске срезов трихромным методом Массона наблюдались преимущественно поля незрелой грубоволокнистой кости с сохранившимися еще деминерализованными полями хондроостеоидного типа с высокой клеточностью. В минерализованных полях красного цвета

плотность клеточных элементов была ниже, а в некоторых участках наблюдались поля с компоновкой пластинчатой кости (рис. 3).

В последующем, спустя 30 суток, на микроскопическом уровне отмечается увеличение остеокластов с рассасыванием лишней трабекулярной грубоволокнистой первичной мозоли. В этот же период остеогенные клетки формируют новые трабекулы с ровными гаверсовыми каналами. Постепенно грубоволокнистая часть первичной мозоли удаляется и замещается пластинчатой костью. Хрящевая мозоль подвергается энхондральной оссификации и замещается грубоволокнистыми костными трабекулами (рис. 4).

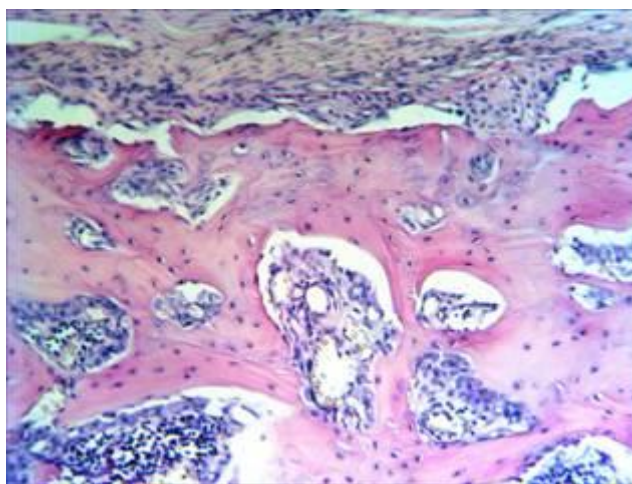


Рис. 4. Интермедиарная костная мозоль в норме, 44-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Об. ув. x150

На фоне остеопороза к исходу пятой недели после травмы наблюдались атрофические и деструктивные изменения в кости. При этом в отобранном массиве наблюдений были представлены три пациента, у которых наблюдался максимально выраженный остеопороз. Дистрофические и атрофические изменения распространялись от проксимальных отделов кости в дистальном направлении [3, 7]. Компактные костные пластинки были неравномерно обызвествлены, особенно в краевых зонах [3, 8]. Встречались балочки с наслоениями остеоида, а также участки, заполненные рыхловолокнистой тканью [3, 9]. По периферии костных пластинок проявились очаги бесклеточного просветления (рис. 5) с наличием отломков костной ткани и кальцинатов [3, 10].

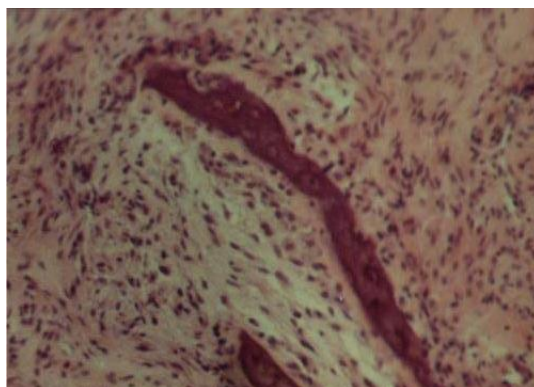


Рис. 5. Деформированные костные балки, воспалительная реакция в гаверсовых каналах.

Окраска: гематоксилином и эозином. Ув. ок.10, об.40

Между компактными костными пластинками наблюдалась рыхлая волокнистая соединительная ткань. Гаверсовы каналы оставались тонкими и искривленными. В динамике наблюдения за пациентами в различные сроки к финалу отмечено уменьшение в инфильтратах клеточных элементов [3]. Хондробласты или макрофаги, а также волокнистые структуры были переплетены и сформированы в волокнистые пучки [3, 11].

Обсуждение полученных результатов. В основе патологических процессов в костной ткани при остеопорозе в первую очередь лежит нарушение структуры коллагеновых волокон с увеличением промежутка между фибриллами коллагена, что приводит к нарушению пространственной организации органического матрикса. Это способствует нарушению минерализации, выпадению ионов кальция, что, в свою очередь, приводит к активации остеокластов. При этом отмечаются усиление процессов деструкции и снижение репаративных свойств костной ткани. Именно это мы наблюдаем при гистологическом исследовании [5, 6].

Результаты морфологического исследования костной ткани в различные сроки после травмы на фоне остеопороза показали развитие дистрофических и деструктивных изменений в зоне перелома [4, 12]. При этом они начинались с проксимального отдела трубчатой кости и распространялись по дистальному отделу, в основном по диафизарной части [4]. В начальных сроках наблюдения отмечались бурное рассасывание костных пластинок, расширение гаверсовых каналов с развитием в них грануляционной ткани и сохранением воспалительной реакции [4]. Со стороны костных пластинок отмечались хондроматозное перерождение и неравномерный кальциноз [4, 8, 13]. Все это подтверждается морфометрическими и статистическими показателями костной ткани (табл. 1, 2). Компактная костная ткань была уплотнена и окрашена эозином более интенсивно. В окружающей зоне компактной кости надкостница была значительно утолщена за счет пролиферации фибробластов и фиброцитов [4, 14]. Эти соединительнотканые клеточные элементы по окрашиваемости и размеру более активно формировали плотный клеточный инфильтрат вокруг компактной костной ткани. С

наружной стороны этот инфильтрат плотно контактирует с прослойками надкостницы. Последняя имеет очаги лимфогистиоцитарной инфильтрации.

В компактной костной ткани наблюдалось значительное уплотнение остеоидных клеточных элементов остеоидной массы [4]. При этом преобразованная костная ткань по тинкториальным свойствам и плотности отличалась от новообразованной костной ткани [4]. Если в составе преобразованной костной ткани преобладали очаги окостенения и петрификации, то в составе новообразованной костной ткани было много волокнистой остеоидной массы, клеточные элементы были крупными и активными. Гаверсовы каналы были расширены, в них сохранялись остеобласты и остеокласты [2, 4, 5, 12].

Таким образом, при остеопорозе в зоне перелома кости на фоне активных регенераторных процессов сохраняется воспалительная реакция, которая способствует продуктивному образованию грубоволокнистой ткани в зоне перелома. Активность остеобластов и остеокластов приводит к неравномерной оссификации не только плотных, но и окружающих мягких тканей в зоне перелома. Даже спустя 30 дней нет признаков формирования полноценной вторичной мозоли в зоне перелома.

Заключение. Результаты гистологического исследования костной ткани при переломе на фоне остеопороза позволяют установить связь между новыми знаниями, полученными путем изучения костной ткани методами сканирующей электронной микроскопии, атомно-силовой микроскопии, и клиническими проявлениями остеопороза в посттравматическом периоде. Несовершенный остеогенез с нарушением пространственной организации коллагеновых волокон приводит к увеличению расстояния между последними, что, в свою очередь, влияет на минерализацию костной ткани. Травма костной ткани в виде перелома запускает дополнительный каскад процессов, при котором в центральной зоне преобладают процессы ремоделирования костной ткани с образованием грануляционной ткани, и приводит к развитию костной мозоли хондрального типа. Как правило, это обуславливает увеличение сроков мобилизации костей и суставов в зоне перелома. Даже при этом в процессе ремоделирования в зоне перелома на фоне остеопороза сохраняются гистологические признаки интермедиарной и эндостальной костной мозоли. Пластинчатая кость с компактной организацией, с характерной остеонной структурой, с первичными прочностными характеристиками в зоне перелома на фоне остеопороза уже не формируется. Но помимо этого, на фоне остеопороза с неравномерной кальцификацией костной и окружающих плотных тканей, воспалительных процессов, а также в связи с длительной иммобилизацией костей и суставов в суставной части кости и хрящей формируются контрактуры крупных суставов, сопровождающиеся стойким ограничением движений, артрозы и артриты [10, 14].

В случаях, когда сроки реабилитации удлиняются и выходят за среднестатистические/усредненные сроки репарации костной ткани, а также в случаях формирования артрозов, контрактур, ложных суставов необходимо назначение дополнительных методов исследования, включающих компьютерную мультиспиральную томографию, определение оптической (денситометрической) плотности костной ткани, состояния хрящевой пластинки кости и самого хряща. Это позволит не только установить истинную причину патологических процессов, выявить фоновую патологию в виде остеопороза, но и снизить риски патологического или затяжного течения процессов образования костной мозоли, осуществлять профилактические мероприятия при ведении пациентов с остеопорозом.

Работа выполнена в соответствии с государственным заданием НИР - АААА-А21-121011590006-8 от 15.01.2021 г.

Список литературы

1. Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Папичев Е.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Распространенность остеопороза среди больных системными воспалительными ревматическими заболеваниями по данным волгоградского центра остеопороза. В книге: III Международный конгресс ассоциации ревмоортопедов. Тезисы докладов конгресса. Редколлегия: М.А. Макаров и др. 2019. С. 96-98.
2. Конев В.П., Шишкина Ю.О., Московский С.Н., Коршунов А.С., Шестель И.Л., Сорокина В.В., Голошубина В.В. Остеопороз как фоновое состояние при механической травме плоских и трубчатых костей // Вестник судебной медицины. 2020. Т. 9. № 3. С. 12-16.
3. Конев В.П., Московский С.Н., Кривошеин А.Е., Шишкина Ю.О., Коршунов А.С., Голошубина В.В., Субоч А.В., Молчанова А.О. Остеопороз как проявление дисплазии соединительной ткани // Терапия. 2019. № 7 (33). С. 74-80.
4. Асилова С.У., Рашидова С.Ш., Убайдуллаев Б.Ш., Юсупова К.А., Умарова Г.Ш., Нуримов Г.К., Вахидова Н.Р. Морфологические исследования при остеопорозе костей в экспериментальных условиях // Образование и наука без границ: материалы 10 науч.-практ. конф. Пшемьсль, 2014. С. 19-32.
5. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации // Ортопедия, травматология и протезирование. 2016. № 1. С. 77–84.
6. Расулов Х.А., Азизо М.Ж., Алимова А.П., Ступина Н.В. Сравнительная оценка морфологических изменений коленного сустава у больных с дегенеративно-дистрофическими

заболеваниями при необходимости эндопротезирования // Журнал теоретической и клинической медицины. 2017. № 1. С. 91-95.

7. Vennin S., Desyatova A., Turner J.A., Watson P.A., Lappe J.M., Recker R.R., Akhter M.P. Intrinsic material property differences in bone tissue from patients suffering low-trauma osteoporotic fractures, compared to matched non-fracturing women. *Bone*. 2017. V. 97. P. 233–242.

8. Birkhold A.I., Razi H., Duda G.N., Weinkamer R., Checa S., Willie B.M. The periosteal bone surface is less mechano-responsive than the endocortical, *Scientific Reports*. 2016. V. 6. P. 23480.

9. Cunningham H.C., West D.W.D., Baehr L.M., Tarke F.D., Baar K., Bodine S.C., Christiansen B.A. Age-dependent bone loss and recovery during hindlimb unloading and subsequent reloading in rats, *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2018. V. 19 (1). P. 223-018-2156-x.

10. Djomehri S.I., Candell S., Case T., Browning A., Marshall G.W., Yun W., Lau S.H., Webb S., Ho S.P. Mineral density volume gradients in normal and diseased human tissues, *PloS One*. 2015. V. 10 (4). P. e0121611.

11. Carter Y., Suchorab J.L., Thomas C.D., Clement J.G., Cooper D.M. Normal variation in cortical osteocyte lacunar parameters in healthy young males. *Journal of Anatomy*. 2014. V. 225 (3) P. 328–336.

12. Bach-Gansmo F.L., Wittig N.K., Bruel A., Thomsen J.S., Birkedal H. Immobilization and long-term recovery results in large changes in bone structure and strength but no corresponding alterations of osteocyte lacunar properties. *Bone*. 2016. V. 91. P. 139–147.

13. Andronowski J.M., Pratt I.V., Cooper D.M.L. Occurrence of osteon banding in adult human cortical bone, *American Journal of Physical Anthropology*. 2017. V. 164 (3). P. 635–642.

14. Nango N., Kubota S., Hasegawa T., Yashiro W., Momose A., Matsuo K. Osteocyt directed bone demineralization along canaliculi. *Bone*. 2016. V. 84. P. 279–288.