

УДК 616.718.4-001.5-003.93-085.27Альфакальцидол-092.9

Альфакальцидол в регенерации кости

Н. А. Корж¹, Н. В. Дедух¹, Л. Д. Горидова¹, Е. А. Побел²,
К. К. Романенко¹, Я. А. Долуда¹

¹ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

²ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»

The article deals with results of an experimental study of animals with an injury of their femur, as well as it contains a generalized analysis of results of treatment of 35 patients, who suffered from affected reparative osteogenesis, with alphacalcidol (Alpha D3-Teva drug). It was found out that in the animals with modelled osteoporosis the drug stimulated bone formation in the injury area versus untreated rats. More proximally from the area of injury, a larger thickness and a greater number of trabeculae of bone, better osteointegration of the spongy bone with the compact one, and a less ratio between an eroded bone volume and that of trabeculae of bone versus the animals with modelled osteoporosis without any treatment were revealed. In conditions of the treatment of the patients with alphacalcidol a positive effect was achieved in 94 % of cases. No progression of osteopoenic syndrome in the skeletal segment above the area of injury was detected. A higher mineral density of the bone tissue was observed. Tolerance to the drug was regarded as good on the basis of an objective examination and questioning of the patients.

У роботі представлені результати експериментального дослідження тварин з травматичним ушкодженням стегнової кістки, а також наведено узагальнений аналіз результатів лікування альфакальцидом (препарат «Альфа Д₃-Тева») 35 пацієнтів з порушенням репаративним остеогенезом. Встановлено, що у тварин із модельованим остеопорозом препарат стимулює кісткоутворення у ділянці травматичного ушкодження порівняно із нелікованими щурами. Проксимальніше зони травматичного ушкодження відмічено збільшення товщини та кількості кісткових трабекул, покращення остеointegraції губчастої кістки з компактною, зниження відношення об'єму ерозованої кістки до об'єму кісткових трабекул порівняно з тваринами з модельованим остеопорозом без лікування. За умов лікування пацієнтів альфакальцидом позитивний ефект було досягнуто в 94 % випадків. Прогресування остеопенічного синдрому в сегменті скелета, розташованому вище ділянки травматичного ушкодження, не встановлено. Виявлено підвищення мінеральної щільності кісткової тканини. Толерантність до препарату на підставі об'єктивного обстеження та опитування пацієнтів розцінена як хороша.

Ключевые слова: перелом, минеральная плотность кости, экспериментальные животные, пациенты, альфакальцидол

Введение

Регенерация после перелома — это уникальный биологический процесс, лежащий в основе восстановления структурной организации костной ткани, целостности костей и функции конечности. Несмотря на то, что остеорепарация генетически запрограммированный процесс, от 5 до 10 % пациентов с травматическими повреждениями длинных костей имеют осложнения в виде замедления или нарушения сращения отломков [1, 2].

Выделяют три основные причины нарушений репаративного остеогенеза: технические, биологические и их сочетание [3]. Причины большинства биологических сбоев имеют место в ранние сроки после перелома, а реализация их действия проявляется позднее в форме замедленной консолидации или нарушения сращения костных отломков.

В связи с этим, помимо разработки конструкций, фиксирующих костные отломки, актуальным является поиск патогенетически обоснованных

медикаментозных препаратов, способствующих повышению качества кости и оптимизации репаративного остеогенеза [4–7]. Наряду с общепринятой медикаментозной терапией, включающей антибиотики, препараты, направленные на профилактику тромбоза, снятие боли и воспалительной реакции и др. [5], активно изучают препараты остеотропного действия для оптимизации репаративного остеогенеза и уменьшения риска развития нарушений, связанных с замедленной консолидацией или различными вариантами несращения, а также для профилактики посттравматического остеопороза [6–9].

Определенную нишу занимает витамин D и его активный метаболит — кальцитриол (D-гормон). Доказано, что различные формы дефицита D-гормона, всегда сопровождаются формированием непрочного костного регенерата и повышением риска несращения [10–12]. Активные метаболиты витамина D накапливаются в регенерате [13] и оказывают прямое действие на метаболические процессы формирования кости, влияя на пролиферацию и дифференцировку стромальных клеток, остеобластов и хондробластов посредством рецепторов, расположенных на их поверхности [14]. Пик концентрации активного метаболита витамина D₃ в регенерате приходится на третьи сутки, период пролиферации и дифференцировки стромальных клеток в клетки фибробластического дифферона, хондрогенные и остеогенные [13]. При формировании кости уровень метаболитов градиентно уменьшается. Большое значение имеет также концентрация D-гормона в сыворотке крови в период минерализации регенерата и ремоделирования кости. В связи с этим исследование роли в репаративном остеогенезе синтетических активных метаболитов витамина D, в частности альфакальцидола, как катализаторов (ускорителей) репарации имеет большое значение.

Цель исследования: изучить в эксперименте на животных регенерацию кости под действием альфакальцидола (торговое название «Альфа D₃-Тева»), а также оценить эффективность и переносимость препарата у пациентов с последствиями травм опорно-двигательной системы.

Материал и методы

Эксперименты на животных

Модель алиментарного дефицита кальция воспроизводили у белых лабораторных крыс с одномесячного возраста путем их содержания на низкокальциевой зерново-овощной диете. Суточный рацион питания животных содержал 0,03 % кальция. Расчет содержания кальция и других химических компонентов в продуктах питания суточного рацио-

на крыс произведен с учетом отечественных норм [15] и международных стандартов содержания лабораторных животных [16, 17]. Работу с животными проводили с соблюдением международных и государственных нормативов по биоэтике [18, 19].

Для изучения репаративного остеогенеза в условиях моделируемого алиментарного дефицита кальция (в течение 3 мес.) крысам-самцам в дистальном метафизе бедренной кости выполнили травматическое повреждение в виде транскортикального дефекта.

Техника оперативного вмешательства

Латеральным доступом открывали участок дистального метафиза бедренной кости (без артротомии коленного сустава) и при помощи стоматологического бора (диаметр 1,3 мм) создавали дырчатый костный дефект. На кожную рану накладывали швы. После операции крыс содержали на стандартной диете.

Серии эксперимента

Исследование проводили в трех сериях эксперимента на 55 белых лабораторных крысах.

1-я серия. Интактные животные (для оценки состояния проксимального отдела бедренной кости) — 5 крыс.

2-я серия. Животные с моделированным остеопорозом и травматическим повреждением без лечения, контроль — 25 крыс.

3-я серия. Животные с моделированным остеопорозом и травматическим повреждением с лечением препаратом «Альфа D₃-Тева», опыт — 25 крыс.

Препарат вводили животным *per os* через зонд из расчета 0,1 мкг/кг веса животного, начиная со второго дня после операции и на протяжении сроков исследования.

Выводили животных из эксперимента на 3, 7, 14, 21 и 28-е сутки после травматического повреждения.

Обработку фрагментов бедренной кости (с зоной травматического повреждения, а также проксимальнее от области перелома) проводили по стандартным гистологическим методам, руководствуясь рекомендациями Д. С. Саркисова и Ю. Л. Перова [20]. Срезы (6–10 мкм) изготавливали на санном микротоме «Reichert», окрашивали гематоксилином Вейгерта и эозином, а также пикрофуксином по Ван-Гизон. Для оценки коллагеновых волокон в регенерате была поставлена реакция с пикросириусом красным [21, 22].

Морфометрический анализ регенерата у животных проводили с помощью светового микроскопа «ЛОМО» (ок. 10, об. 8). Оценивали площади тканей (%), заполнявших дефект, с помощью квадратно-сетчатой окулярной вставки Г. Г. Автандилова

Таблица 1. Распределение пациентов по срокам травмы

Сроки после травмы	Количество пациентов
До 2 мес.	4
От 5 мес. до 1 года	13
От 1 до 2 лет	12
От 2 до 4 лет	6

(289 точек пересечений), руководствуясь предложенной автором методикой [23]. Анализировали центральные срезы, в каждом отдельном случае — не менее трех. Дополнительно в участке головки бедренной кости животных с травматическим повреждением оценивали выраженность остеопенических проявлений по следующим параметрам: соотношению костных трабекул к общему объему губчатой кости (проводили с использованием описанной окулярно-сетчатой вставки Автандилова), толщине костных трабекул (оценена с помощью окулярного винтового микрометра МОВ-1-16×), остеоинтеграции (оценена путем подсчета контактов костных трабекул губчатой кости с компактной костью). В качестве контроля использованы аналогичные показатели интактных животных.

Клинические наблюдения

Обследованы мужчины и женщины в возрасте от 30 до 70 лет.

Критерии включения. В исследование включили пациентов с последствиями травм опорно-двигательной системы, сопровождающихся несращением, и имеющих локальные или системные проявления остеопении или остеопороза. Диагноз нарушения репаративного остеогенеза подтвержден при рентгенографическом исследовании костей поврежденного сегмента конечности.

В схему диагностических мероприятий до и на этапах лечения пациентов введена костная денситометрия. Обследование пациентов проведено на костном денситометре «Explorer QDR W» (Hologic). Состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) оценивали при исследовании сегментов скелета, позвоночника и проксимального отдела бедренной кости с дополнительным анализом МПКТ в условиях перелома бедренной и большеберцовой костей. Диагноз остеопения и остеопороз был поставлен на основе критериев ВОЗ. Для участия в исследовании пациенты давали информированное письменное согласие.

Критериями исключения были: гиперчувствительность к витамину D и компонентам исследуемого препарата, мочекаменная болезнь, повышенный уровень кальция в плазме крови, лечение препаратами кальция в сочетании с витамином D₃ и/или другими антирезорбентами (бисфосфонаты,

Таблица 2. Распределение пациентов по механизму травмы

Механизм травмы	Количество пациентов
ДТП	13
Спортивная	2
Огнестрельная	1
Железнодорожная	1
Падение с высоты	3
Падение с высоты роста	11
Бытовая травма	4

Таблица 3. Распределение пациентов по локализации травматического повреждения

Локализация повреждения	Количество пациентов
Плечевая кость	6
Плечевая и лучевая кости	1
Обе кости предплечья	1
Лучевая кость	2
Локтевая кость	1
Бедренная кость	4
Бедренная кость и кости голени	1
Обе бедренные кости	1
Кости голени	13
Кости голени и плечевая кость	1
Нестабильность плечевого сустава с дефектом части головки плечевой кости	4

гормон заместительная терапия) на протяжении 3 мес., предшествующих исследованию.

Анализируемую группу составили 35 пациентов, из них мужчин было 25, женщин 10, в возрасте до 25 лет — 6 пациентов, от 26 до 35 лет — 12, от 36 до 45 лет — 5, от 46 до 55 лет — 6, от 56 до 65 лет — 4, от 66 до 70 лет — 2.

По срокам после травмы (табл. 1), механизму травмы (табл. 2) локализации повреждений (табл. 3) пациенты были распределены следующим образом.

Пациентам при поступлении в клинику проводили клинические исследования, рентгенографию поврежденного сегмента, при необходимости — компьютерную томографию и доплерографию, интерференционную миографию, костную денситометрию, общий анализ крови и мочи, исследование содержания остеокальцина в сыворотке крови.

Оценка эффективности препарата. Эффективность хирургического лечения пациентов с использованием препарата «Альфа Д₃-Тева» в дозе 1 мкг/сут без дополнительного введения Са оценивали по следующим градациям:

- высокая эффективность — при наличии рентгенологических признаков формирования костного регенерата, соединяющего края фрагментов кости в сроки до 2,5–3,5 мес. после реконструктивных вмешательств;
- умеренная эффективность — положительная динамика костеобразования с визуализацией

линии перелома в сроки до 3,5–5,5 мес. после реконструктивных вмешательств;

- низкая эффективность — отсутствие консолидации, динамики костеобразования в сроки до 6 мес. после реконструктивных вмешательств.

Оценивали повышение МПКТ поврежденного сегмента и других костей скелета на основе данных костной денситометрии.

Оценку переносимости препарата проводили на основе:

- объективных данных, полученных исследователем в процессе лечения пациентов. С этой целью при каждом визите производили осмотр больных, включающий измерение артериального давления, частоты сердечных сокращений, осмотр кожи и слизистых;
- динамики данных лабораторных исследований;
- субъективных данных — на основе сообщений пациента о побочных реакциях.

Оценка переносимости препарата выражалась как «хорошая», «удовлетворительная» и «неудовлетворительная».

Статистический анализ

Цифровые показатели обработаны на основе методов вариационной статистики (прикладной пакет Microsoft «Excel»). Использованы методы параметрической статистики после оценки характера распределения цифровых показателей ряда. За достоверность принято $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Экспериментальные исследования. При изучении течения репаративного остеогенеза были выбраны сроки в соответствии со стадиями восстановления метафизарного дефекта у крыс [8]: 1-я стадия (1–3-е сутки) — посттравматическое воспаление, хемотаксис клеток в область травматического повреждения, реорганизация гематомы; 2-я стадия (2–7-е сутки) — пролиферация, дифференцировка клеток, формирование тканевых структур регенерата; 3-я стадия (5–14-е сутки) — дифференцировка различных видов соединительной ткани, реорганизация и минерализация; 4-я стадия (13–21-е сутки) — минерализация костной ткани, формирование пластинчатой кости, ремоделирование костного регенерата; 5-я стадия (20–45-е сутки) — ремоделирование регенерата, восстановление кортикального слоя, завершение процесса. При морфологической оценке регенерата у животных, леченных альфакальцидолом, выявлено, что на всех исследованных сроках имеются отличительные особенности структурной организации тканей, выполняющих область травматического повреждения по сравнению с нелечеными животными.

На 3-е сутки в регенерате животных опытной серии, наряду с клетками воспаления и фибробластами, присутствовали остеобласты (рис. 1), а в регенерате животных контрольной серии выявлены только клетки воспаления — нейтрофилы, лимфоциты и единичные плазматические клетки. В контрольной и опытной сериях в регенерате присутствовали остатки кровяного сгустка, располагающиеся между фибриновыми тяжами, однако такие участки были большими по площади в контрольной группе животных. Область кортекса, прилежащая к дефекту, у животных опытной группы — с признаками остеокластической резорбции (рис. 2), что свидетельствует о перестройке отломков. У контрольных животных признаков перестройки отломков не выявлено.

На 7-е сутки в области дефекта у животных опытной группы формировался остеоид с высокой плотностью остеобластов, перемежающийся с фиброретикулярной тканью. Имеются данные, что D-гормон стимулирует экспрессию трансформирующего фактора роста бета и инсулиноподобного фактора роста 2, повышает плотность рецепторов инсулиноподобного фактора роста 1, что обуславливает пролиферацию остеобластов и их дифференцировку [24]. В глубокой области дефекта располагались грубоволокнистые костные трабекулы. На поверхности материнской трабекулярной кости, прилежащей к дефекту, обнаруживался широкий слой новообразованного остеоида, что способствует утолщению костных трабекул. Перестройка отломков кости, прилежащих к области травматического повреждения, продолжалась. В кортекс материнской кости прорастали сосуды, вокруг которых формировалась фиброретикулярная ткань. У животных контрольной серии очаги остеоида и плотность остеобластов была значительно ниже по сравнению с животными опытной серии, превалировали области, заполненные фиброретикулярной тканью. Обнаруживались слабовыраженные признаки перестройки костных отломков.

На 14-е сутки в опытной группе животных в регенерате, заполняющем дефект как в области кортекса, так и трабекулярной кости располагалась костная ткань различной степени зрелости, перемежающаяся с небольшими островками фиброретикулярной ткани остеобластического типа. У животных контрольной группы в области дефекта преобладала фиброретикулярная ткань и грубоволокнистые костные трабекулы, последние располагались в основном в области материнской губчатой кости.

На 21-е и 28-е сутки дефект у животных, леченных альфакальцидолом, был заполнен костной

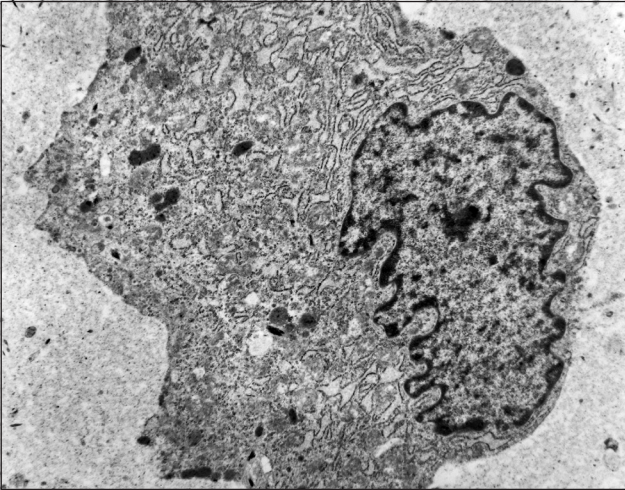


Рис.1. Фотоотпечаток электронограммы. Остеобласт из зоны травматического повреждения. Контрастировано по Рейнольдсу. Ув. 18000

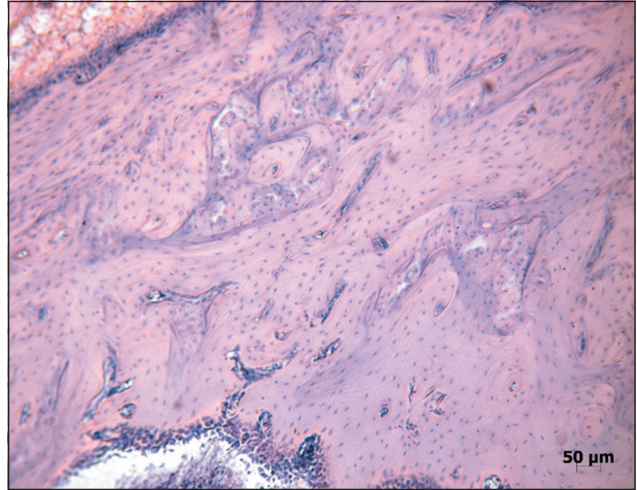


Рис. 4. Микрофотография. Костная ткань пластинчатой структуры в области травматического повреждения. Гематоксилин и эозин. Ув. 200

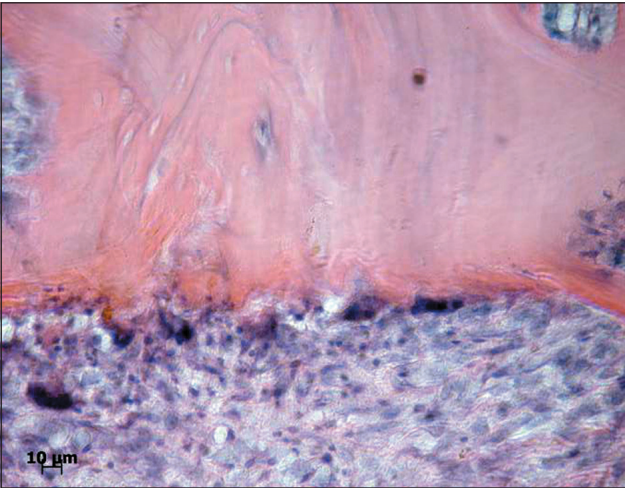


Рис. 2. Микрофотография фрагмента кости, прилежащего к области перелома. Остеокластическая резорбция. Гематоксилин и эозин. Ув. 400

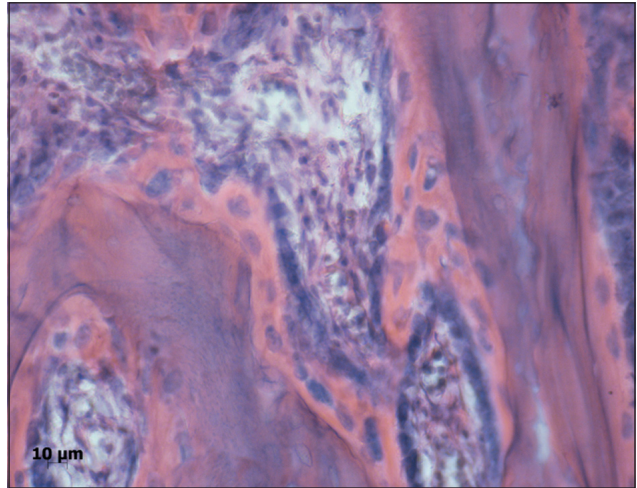


Рис. 5. Микрофотография. Новообразованный остеоид на поверхности костных трабекул губчатой кости, прилежащей к области травматического повреждения. Гематоксилин и эозин. Ув. 400

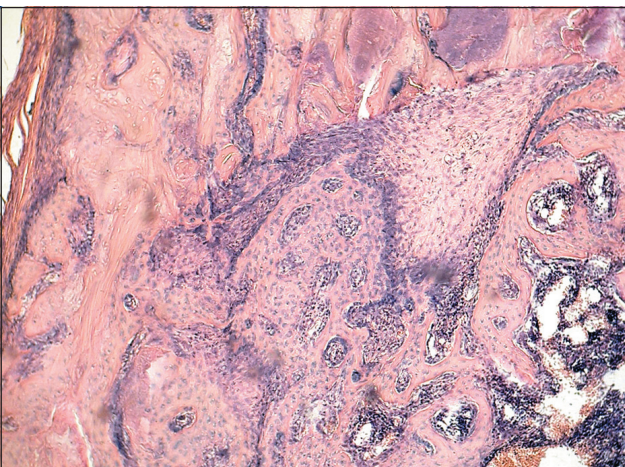


Рис. 3. Микрофотография. Костная ткань в области травматического повреждения. 21-е сутки. Гематоксилин и эозин. Ув. 80

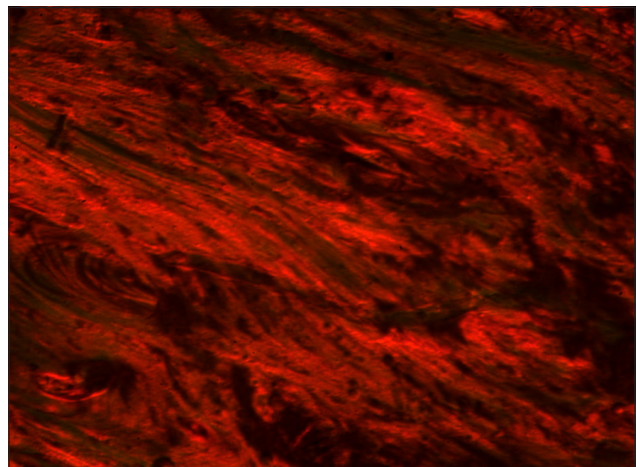


Рис. 6. Микрофотография. Коллагеновые волокна в материнской кости и области травматического повреждения. Реакция с пикросириусом красным. Ув. 80

тканью (рис. 3, 4), при этом на 28-е сутки в области кортекса преобладала новообразованная костная ткань пластинчатой структуры, а у животных контрольной серии — губчатая костная ткань.

В опытной группе животных в области губчатой кости, прилежащей к дефекту, обнаружено формирование остеоида на поверхности кости (рис. 5), что способствует утолщению костных трабекул. При поляризационно-оптическом исследовании коллагена выявлена практически одинаковая его зрелость в материнской кости и регенерате (рис. 6).

При морфометрическом исследовании (28-е сутки) зафиксировано, что у животных, леченных альфакальцидолом, область травматического повреждения преимущественно заполнена костной тканью (96,8 %), в то время как у нелеченных животных наряду с костной тканью сохранялись очаги фиброретикулярной (65,7 % и 24,2 %, соответственно) (рис. 7).

Известно, что травматическое повреждение длинных костей сопровождается развитием остеопении и остеопороза в вышерасположенных отделах кости [25, 26]. Мы исследовали состояние губчатой кости в проксимальном отделе бедренной кости, расположенной выше области перелома. Выявлено, что у животных, леченных альфакальцидолом, толщина костных трабекул в исследованном отделе головки бедренной кости была больше на 36 % по сравнению с контрольной группой, количество костных трабекул на исследованную область выше в 1,5 раза, остеоинтеграция губчатой кости с компактной повышена в 2,2 раза, отношение объема костных трабекул к объему губчатой кости в исследованной области повысилось на 22 %, объем эрозированной кости к объему костных трабекул уменьшился в 2,8 раза (рис. 8, 9).

Клинические исследования. Всем пациентам на этапе оказания квалифицированной помощи по мес-

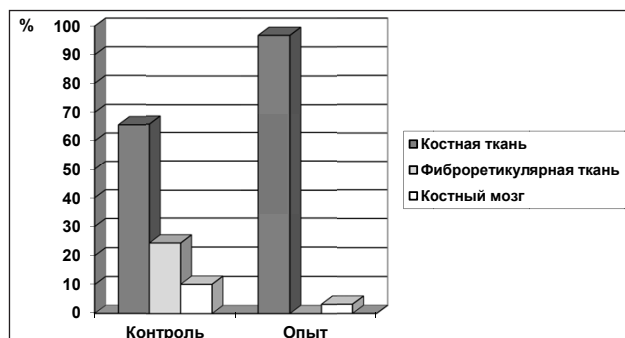


Рис. 7. Диаграмма состава тканей регенерата (%), 28-е сутки

ту жительства проводили различные лечебно-диагностические мероприятия, при этом у 30 больных применено хирургическое лечение, у 5 — консервативное. У 31 пациента причиной несращений и формирования деформаций явились необоснованная смена методов лечения, несоответствие характера перелома и состояния костной ткани выбору фиксатора, у 4 пациентов причиной дефекта части головки плечевой кости явились повторяющиеся вывихи.

В клинике института всем больным произведены хирургические вмешательства, направленные на восстановление осевых взаимоотношений в сегменте, сращение костных отломков и восстановление функции смежных суставов и конечности в целом.

Виды оперативных вмешательств, выполненных в клинике института:

- у 4 пациентов в ранние сроки после травмы проведено открытое вправление переломов, накостный остеосинтез;
- у 11 больных с «переломом» пластин и развитием несращений, сопровождающихся деформациями, произведено удаление сломанных пластин, декортикация, свободная костная аутопластика, накостный остеосинтез;
- у 5 больных в связи с развитием деформации и несращения большеберцовой кости (при сросшейся

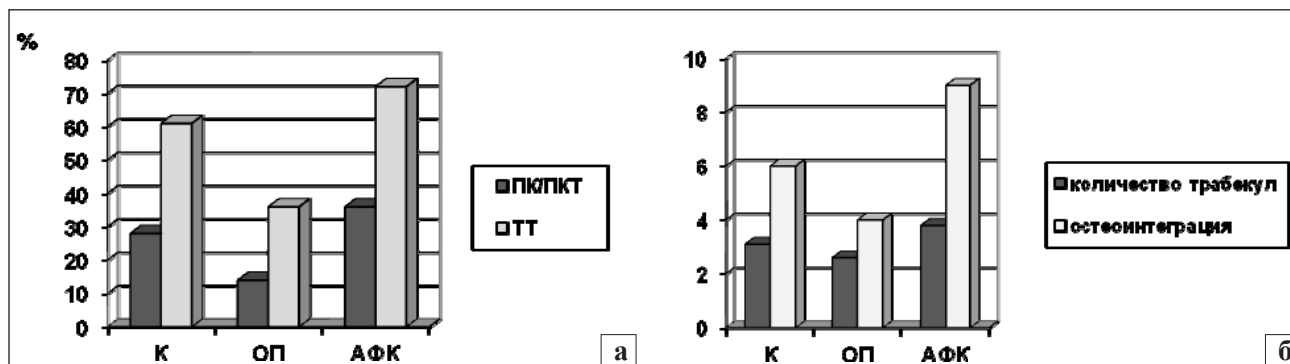


Рис. 8. Диаграммы соотношения площади костных трабекул к площади трабекулярной кости (а), количество костных трабекул и остеоинтеграция с компактной костью (б). Обозначения: ПК — площадь губчатой кости, ПКТ — площадь костных трабекул, ТТ — толщина костных трабекул, К — контроль (интактные животные), ОП — алиментарный остеопороз, животные без лечения, АФК — алиментарный остеопороз, лечение альфакальцидолом

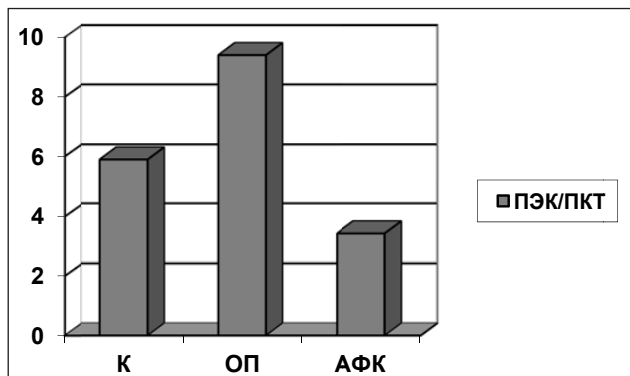


Рис. 9. Диаграмма соотношения площади эрозивной кости к объему костных трабекул. Обозначения: ПЭК — площадь эрозивной кости, ПКТ — площадь костных трабекул, К — интактные животные (контроль), ОП — моделирование алиментарного остеопороза, животные без лечения, АФК — моделирование алиментарного остеопороза, леченные альфа-кальцидолом животные

малоберцовой) произведена остеотомия либо резекция малоберцовой кости, монтаж стержневого аппарата модульного типа;

- у 4 больных с передней нестабильностью плечевого сустава с дефектом части головки плечевой кости, сопровождающимся вывихом плеча, произведена капсулопластика и пластика дефекта свободным костным трансплантатом, взятым из крыла подвздошной кости;
- у 11 больных в связи с несращением и нестабильностью фиксаторов произведены повторные вмешательства с заменой металлофиксаторов.

В послеоперационном периоде пациенты получали 1 мкг «Альфа Д₃-Тева» 1 раз в сутки в течение 6 мес.

Исследуемый препарат в рамках настоящего исследования назначали совместно с проведением традиционного лечения.

Результаты оценки эффективности препарата. В результате проведенного лечения у 25 пациентов сращение достигнуто с восстановлением осевых взаимоотношений, у одного — с остаточной угловой деформацией, еще у одного пациента на сроках исследования зафиксирован несросшийся перелом с дефектом костной ткани в связи с развитием остеомиелита с секвестрацией костной ткани. Формирование полноценного костного регенерата выявлено

у 4 пациентов с нестабильностью плечевого сустава после замещения частичного дефекта головки плечевой кости костным ауто трансплантатом и пластики капсулы сустава. У одной пациентки был несросшийся перелом дистального метаэпифиза лучевой кости с развитием лучевой косорукости. Три пациента находятся в процессе лечения после повреждения двух сегментов.

Высокая эффективность лечения достигнута в 30 случаях (86 %); умеренная — имела место в 3 случаях (8 %); сращение не было достигнуто у 2 пациентов (6 %).

Для объективизации эффективности действия препарата «Альфа Д₃-Тева» на костную ткань использован метод костной денситометрии, являющийся эталоном оценки действия медикаментозных препаратов, направленных на укрепление костной ткани. Оценка МПКТ и ее влияние на репаративный процесс была проведена в двух проспективных мультицентровых открытых исследованиях [27]. Авторы исследования предлагают включить этот метод в протокол обследования больных с травматическими повреждениями с целью снижения риска развития нарушений репаративного остеогенеза.

У пациентов с переломами длинных костей нижних конечностей (20 человек) после поступления в клинику института дополнительно была оценена МПКТ в проксимальном отделе бедренной кости правой или левой конечности (сегменте, расположенном выше области перелома). Остеопения была обнаружена у всех обследованных (табл. 4).

При обследовании пациентов после лечения альфа-кальцидолом («Альфа Д₃-Тева» в дозе 1 мкг/сут без дополнительного введения Са), выявлено, что через 6 мес. МПКТ была повышена в грудном отделе позвоночника на 12,8 %, в левом бедре — на 3,7 %, в правом — на 9 %, в правой руке — на 7,8 % (табл. 5).

Не выявлено снижения показателей МПКТ в других сегментах скелета (поясничный отдел позвоночника, ребра и левая рука). Хотя и не получено повышения этих показателей, но стабилизация МПКТ может быть расценена как позитивный фактор, т. к., по данным литературы, снижение минеральной плотности у пациентов с переломами длинных

Таблица 4. Минеральная плотность костной ткани в проксимальном отделе бедренной кости (сегменте, расположенном выше области перелома)

Отдел	Левое бедро (T score= -2,1+0,34)	Правое бедро (T score= -1,85+0,24)
Шейка бедренной кости	0,732 ± 0,018	0,815 ± 0,049
Вертел	0,629 ± 0,049	0,723 ± 0,037
Треугольник Варда	0,639 ± 0,075	0,599 ± 0,077
Общая	0,855 ± 0,049	0,950 ± 0,046

Таблица 5. Данные минеральной плотности костной ткани скелета (whole body)

Исследованные объекты	Пациенты без лечения альфакальциолом	Пациенты, получавшие альфакальцидол	Достоверность отличия показателей
Поясничный отдел позвоночника	0,981 ± 0,02	1,030 ± 0,036	P > 0,05
Грудной отдел позвоночника	0,866 ± 0,019	0,997 ± 0,045	P < 0,01
Левое бедро	1,296 ± 0,068	1,345 ± 0,028	P < 0,01
Правое бедро	1,241 ± 0,036	1,342 ± 0,024	P < 0,01
Левая рука	0,827 ± 0,025	0,834 ± 0,016	P > 0,05
Правая рука	0,794 ± 0,02	0,856 ± 0,023	P < 0,05
Ребра с левой стороны	0,721 ± 0,015	0,782 ± 0,043	P > 0,05
Ребра с правой стороны	0,741 ± 0,016	0,792 ± 0,025	P > 0,05

костей может составлять от 5 до 50 % в отдельных костях скелета [27, 28].

Исследование остеокальцина

Для оценки процесса формирования костной ткани у пациентов с нарушенным репаративным остеогенезом был исследован остеокальцин, специфический маркер функции остеобластов, принимающий участие в процессе минерализации остеоида и инкорпорированный в костный матрикс. Высокий уровень остеокальцина в крови свидетельствует о повышенных темпах ремоделирования кости за счет активизации костной резорбции. У анализируемой группы пациентов до начала лечения ((21,23±1,53) нг/мл) и после ((22,36±3,75) нг/мл) показатели остеокальцина в сыворотке крови были в пределах средних значений нормы, что свидетельствует об отсутствии негативного костного ремоделирования. Если в ранние сроки после травмы остеокальцин отражает специфику ремоделирования кости [29, 30], то в условиях оценки этого показателя у пациентов с нарушением репаративной регенерации, длительным течением, повторными хирургическими вмешательствами этот показатель не эффективен для прогностической оценки исхода регенерации кости. Клинические анализы крови и мочи у пациентов были в норме на этапах лечения (3–6 мес.) препаратом «Альфа Д₃-Тева».

Результаты оценки переносимости препарата. Осмотр и опрос пациентов в ходе лечения не выявили жалоб, не отмечено побочных реакций и осложнений при лечении пациентов препаратом «Альфа Д₃-Тева». Переносимость оценена как хорошая.

Все пациенты отметили готовность продолжать курс лечения препаратом «Альфа Д₃-Тева».

Приводим клинические примеры.

Клинический пример № 1

Пациент П., 22 года, поступил в клинику неотложной травматологии и восстановительной хирургии через 1 год и 2 мес. после травмы 19.07.2009 г., произошедший в результате ДТП.

Первичный диагноз: закрытый перелом средней трети левой плечевой кости, открытый оскольчатый перелом нижней трети обеих костей левой голени. Пациенту по месту жительства произведены следующие хирургические вмешательства:

- открытая репозиция, накостный металлоостеосинтез левой плечевой кости,
- первичная хирургическая обработка раны, открытая репозиция, накостный остеосинтез костей голени.

При поступлении в клинику через 1 год и 2 мес. после травмы диагностирован сросшийся перелом левой плечевой кости с наличием металлической пластины, олиготрофический псевдоартроз со сломанной пластиной и фиксированной деформацией *valgus* 18°, *antecurvatio* 17°, сросшиеся переломы малоберцовой кости без полной перестройки регенерата (рис. 10). Остеоартроз голеностопного сустава III стадии с выраженным болевым синдромом.

По данным костной денситометрии, у пациента снижена МПКТ в позвоночнике и в двух тазобедренных суставах, имела место остеопения.

УЗИ сосудов голени: передняя большеберцовая артерия лоцируется в нетипичном месте над костным регенератом, кровоток магистральный.

Интерференционная миография:

Биоэлектрическая активность *m. extensor digiti brevis* не регистрируется, *m. tibialis ant* и *m. gastrocnemius* — амплитуда биопотенциалов снижена на 30°, структура ЭМГ этих мышц разрежена.

Операция выполнена 07.09.2010 г.: удаление пластины из большеберцовой кости, декорткация, костная аутопластика, остеосинтез большеберцовой кости двумя пластинами с восстановлением осевых взаимоотношений (рис. 11).

Послеоперационное течение гладкое, кожно-мышечная рана зажила первичным натяжением.

Послеоперационное лечение проводилось на фоне приема «Альфа Д₃-Тева» 1 мкг/сут, нестероидных и хондропротекторных препаратов.

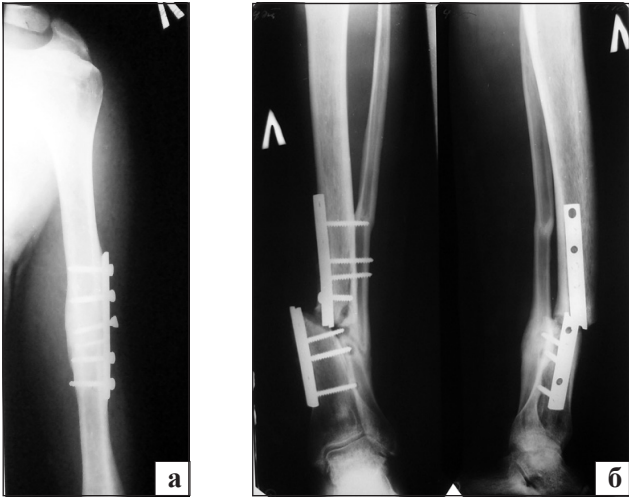


Рис. 10. Фотоотпечатки рентгенограмм больного П. через 1 год и 2 мес. после травмы: левой плечевой кости (а), левой голени (фас, профиль) (б)

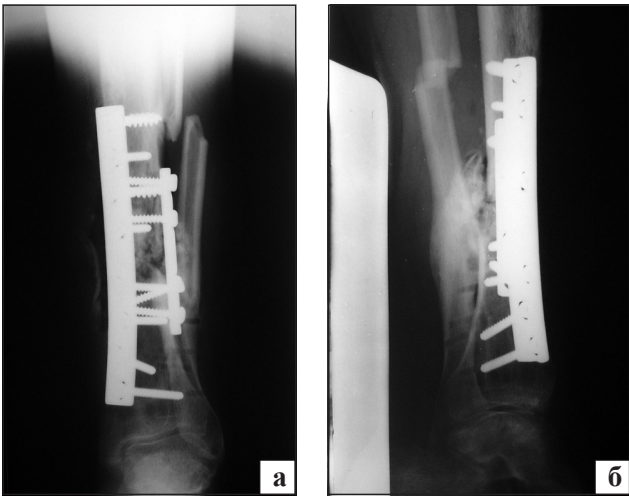


Рис. 11. Фотоотпечатки рентгенограмм левой голени больного П. после повторного хирургического вмешательства: фас (а), профиль (б)



Рис. 12. Фотоотпечатки рентгенограмм левой голени больного П. через 3,5 мес. после повторного вмешательства

При контрольном осмотре пациента через 3,5 мес. отмечена позитивная рентгенологическая динамика в виде формирования костного регенерата, соединяющего края фрагментов, увеличена оптическая плотность костной ткани проксимальнее и дистальнее зоны стояния фиксирующих конструкций (рис. 12).

Клинически у пациента отсутствовала боль в области несращения как при пальпации, так и осевой нагрузке. Конечность опорная, хотя сохраняется болевой синдром в голеностопном суставе. Пациенту разрешена ходьба без опоры.

Зафиксировано повышение МПКТ на 2,8 % в правом тазобедренном суставе, на 3,1 % — в левом.

Пациент не предъявляет жалоб на побочные эффекты препарата «Альфа Д₃-Тева».

Клинический пример № 2

Пациент К., 49 лет, поступил в клинику неотложной травматологии и восстановительной хирургии 11.03.2011 г. (через 9 мес. после травмы).

Травма получена 02.05.2010 г. в результате падения с третьего этажа.

Первичный диагноз: оскольчатый диафизарный перелом правой бедренной кости, многооскольчатый перелом на границе средней и нижней трети обеих костей левой голени, перелом внутренней лодыжки левой голени. Первая помощь оказана в больнице скорой и неотложной помощи, выполнено: открытое вправление, накостный остеосинтез бедренной кости, открытое вправление костей голени, фиксация аппаратом внешней фиксации на базе стержней. Послеоперационное течение гладкое, кожно-мышечная рана зажила первичным натяжением.

Через 3 мес. аппарат был демонтирован, наложена циркулярная гипсовая повязка до верхней трети голени. В результате некоординированной нагрузки наступил перелом пластины на бедренной кости. После снятия гипсовой повязки диагностировано несращение с межфрагментарным диастазом большеберцовой кости.

При поступлении в институт диагностировано гипертрофическое несращение средней трети бедренной кости с наличием сломанной пластины, *antecurvatio* 24°, гипотрофическое несращение большеберцовой кости на границе средней и нижней трети голени, *varus* 8°, *antecurvatio* 5°, сросшийся перелом нижней трети малоберцовой кости (рис. 13).

На основе данных костной денситометрии у пациента установлена остеопения II степени.

Интерференционная миография показала умеренное снижение биоэлектрической активности мышц обеих нижних конечностей.



Рис. 13. Фотоотпечатки рентгенограмм больного К. через 9 мес. после травмы: правой бедренной кости (а), левой голени (б)

Произведен 24.03.2011 г. (через 10 мес. после травмы) следующий объем оперативных вмешательств:

- удаление фрагментов пластины с бедренной кости, декортикация, костная аутопластика, рестоосинтез пластиной с угловой стабильностью Synthes;
- открытая репозиция большеберцовой кости, декортикация, свободная костная аутопластика, металлоосинтез двумя пластинами с угловой стабильностью Synthes (рис. 14).

У пациента прослежена динамика консолидации перелома как в раннем послеоперационном периоде (2 мес.), так и в позднем (5,5 мес.).

Послеоперационное течение гладкое, заживление первичным натяжением. На контрольном осмотре через 2 мес. после повторного хирургического вмешательства болей и нестабильности в области бедра и голени не выявлено. На рентгенограммах отмечена положительная динамика формирования костного регенерата как на правой бедренной кости, так и на большеберцовой (рис. 15).

На контрольном осмотре через 5,5 мес. констатируется сращение переломов обоих сегментов (рис. 16). На фоне приема «Альфа Д₃-Тева» 1 мкг/сут МПКТ в проксимальных отделах бедренной кости левой и правой конечности повышена на 2,1 % и 2,7 %, т. е. развитие посттравматической остеопении в вышележащих сегментах не отмечено. Пациенту разрешена ходьба без дополнительной опоры. Больной не предъявляет жалоб на побочные эффекты препарата «Альфа Д₃-Тева».

Выводы

«Альфа Д₃-Тева» при экспериментальном исследовании регенерации кости у животных с моделированным остеопорозом стимулирует процесс репаративного остеогенеза за счет повышения



Рис. 14. Фотоотпечатки рентгенограмм больного К. после повторного хирургического вмешательства: правой бедренной кости (а), левой голени (б)



Рис. 15. Фотоотпечатки рентгенограмм больного К. через 2 мес. после повторного хирургического вмешательства: правой бедренной кости (а), левой голени (б)

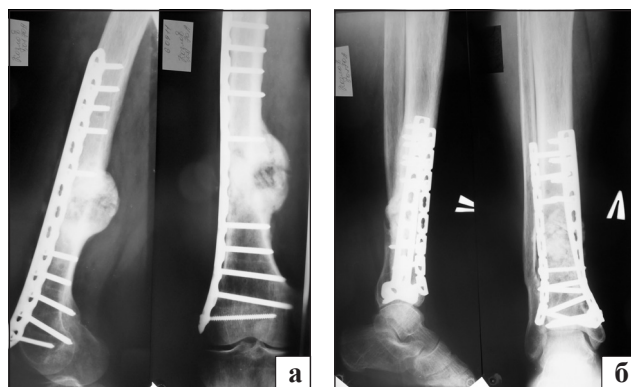


Рис. 16. Фотоотпечатки рентгенограмм больного К.: через 5,5 мес. после повторного хирургического вмешательства: правой бедренной кости (а), левой голени (б)

дифференцировки остеобластов и костеобразования в области травматического повреждения, не нарушает процесс перестройки костных фрагментов, прилежащих к области перелома. В проксимальном отделе бедренной кости (над областью травматического повреждения) отмечено повышение толщины и количества костных трабекул, остеоинтеграции

губчатой кости с компактной, снижение отношения объема эрозированной кости к объему костных трабекул по сравнению с животными с моделированным остеопорозом без лечения.

При лечении 35 пациентов препаратом «Альфа Д₃-Тева» в суточной дозе 1 мкг без дополнительного введения Са с нарушением репаративного остеогенеза высокая эффективность достигнута в 30 случаях (86 %), умеренная имела место в 3 (8 %), сращение не было достигнуто — в 2 (6 %). Таким образом, общий положительный эффект был достигнут в 94 % случаев. Прогрессирование остеопенического синдрома в сегменте скелета, расположенном выше области травматического повреждения, не выявлено, имело место повышение МПКТ. При исследовании других костей скелета МПКТ была повышена в грудном отделе позвоночника, в левом и в правом бедре, правой руке.

Переносимость препарата при объективном обследовании и на основе опроса пациентов отмечена как хорошая.

Список литературы

1. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Нарушение регенерации кости / Н. А. Корж, К. К. Романенко, Л. Д. Горидова // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 1. — С. 84–90.
2. Coulet J. Nonunions and malunions of the tibia // J. Coulet, J. Bray // Operative Orthopedics / W. Michael, J. B. Chapman. — Second ed. — Philadelphia: Lippincott Company, 1993.
3. Frost H. M. The biology of fracture healing. An overview for clinicians. Part I / H. M. Frost // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1989. — Vol. 248. — P. 294–309.
4. Травматическое повреждение костей как фактор риска развития остеопенического синдрома и остеопороза / И. А. Зупанец, Н. В. Дедух, Л. Д. Горидова и др. / Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение: под ред. Н. А. Коржа, В. В. Поворознюка, Н. В. Дедух, И. А. Зупанца; Акад. мед. наук Украины. — Х.: Золотые страницы, 2002. — С. 292–300.
5. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Медикаментозные препараты, оптимизирующие репаративный остеогенез / Н. А. Корж, Л. Д. Горидова, Н. В. Дедух, К. К. Романенко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 3. — С. 85–92.
6. Влияние «Бивалоса» на репаративную регенерацию кости: данные экспериментальных и клинических исследований / В. В. Поворознюк, Н. А. Корж, Н. В. Григорьева, Ф. В. Климовицкий // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2012. — № 1. — С. 5–12.
7. Вплив препарату «Акласта» на структурно-функціональний стан кісткової тканини та процеси репаративного остеогенезу в умовах постменопаузального остеопорозу / В. В. Поворознюк, В. М. Вайда, Н. В. Дедух, Н. В. Григор'єва // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2011. — № 2. — С. 26–32.
8. Дедух Н. В. Регенерация костного дефекта при введении животным препарата остеогенон / Н. В. Дедух, А. М. Дурсунов, С. В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2004. — № 2. — С. 40–45.
9. Дедух Н. В. Новые технологии в регенерации кости / Н. В. Дедух, С. А. Хмызов, А. А. Тихоненко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2008. — № 4. — С. 129–133.
10. Seo E. G. 24R,25-dihydroxyvitamin D3: an essential vitamin D3 metabolite for both normal bone integrity and healing of tibial fracture in chicks / E. G. Seo, T. A. Einhorn, A. W. Norman // Endocrinology. — 1997. — Vol. 138, № 9. — P. 3864–3872.
11. Dekel S. The effect of vitamin D and its metabolites on fracture repair in chicks / S. Dekel, R. Salama, S. Edelstein // Clin. Sci. (Lond). — 1983. — Vol. 65, № 4. — P. 429–436.
12. Effect of 25-OH-vitamin D on fracture healing in elderly rats / A. D. Delgado-Martínez, M. E. Martínez, M. T. Carrascal et al. // J. Orthop. Res. — 1998. — Vol. 16, № 6. — P. 650–653.
13. Levels of active metabolites of vitamin D3 in the callus of fracture repair in chicks / C. Lidor, S. Dekel, T. Hallel, S. Edelstein // J. Bone Joint Surg. — 1987. — Vol. 69-B, № 1. — P. 132–136.
14. Gurlek A. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1,25-dihydroxyvitamin D3: implications in cell growth and differentiation / A. Gurlek, M. R. Pittelkow, R. Kumar // Endocrine Reviews. — 2002. — Vol. 23, № 6. — P. 763–786.
15. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария, Б. В. Западнюк. — К.: Выща школа, 1983. — 383 с.
16. Международные стандарты содержания лабораторных животных — Электронный ресурс. — Режим доступа: www.labdiet.com.
17. Международные стандарты содержания лабораторных животных — Электронный ресурс. — Режим доступа: www.teklad.com.
18. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей. Страсбург, 18 березня 1986 року: офіційний переклад [Електронний ресурс] / Верховна Рада України. — Офіц. веб-сайт. — (Міжнародний документ Ради Європи). — Режим доступу до документа: http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=994_137.
19. Закон України №3447-IV від 21.02.2006 «Про захист тварин від жорстокого поводження» (Стаття 26).
20. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перов. — М.: Медицина, 1996. — 542 с.
21. Picrosirius-polarization staining method as an efficient histopathological tool for collagenolysis detection in vesical prolapse lesions / B. L. Figueredo, G. P. Sampio, C. Ricardo et al. // Micron. — 2007. — Vol. 38, № 6. — P. 580–583.
22. Li X. J. Detection of collagens in hypertrophic scars by picrosirius polarization method / X. J. Li, T. Lei, J. H. Gao // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. — 2002. — Vol. 422, № 3. — P. 217–219.
23. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия: [руководство] / Г. Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1990. — 384 с.
24. Van Driel M. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites / M. Van Driel, H. A. P. Pols, J. P. T. M. Leeuwem // Curr. Pharm. Des. — 2004. — Vol. 10. — P. 2535–2555.
25. Changes in bone mass and bone turnover following tibial shaft fracture / S. W. Veitch, S. C. Findlay, A. J. Hamer et al. // J. Osteoporosis Int. — 2006. — Vol. 17, № 3. — P. 364–372.
26. Association between decreased bone mineral density and severity of distal radial fractures / R. A. E. Clayton, M. S. Gaston, S. H. Ralston et al. // J. Bone Joint Surg. — 2009. — Vol. 91-A. — P. 613–619.
27. Does osteoporosis increase complication risk in surgical fracture treatment? A protocol combining new endpoints for two prospective multicentre open cohort studies / S. Goldhahn, F. Kralinger, D. Rikli et al. // BMC Musculoskeletal disorders. — 2010. — Vol. 11. — P. 256.
28. Bone loss and fracture risk after reduced physical activity / A. Nordstrom, C. Karlsson, F. Nyquist et al. // J. Bone Miner. Res. — 2005. — Vol. 20, № 2 — P. 202–207.
29. Kurdy N. M. Serology of abnormal fracture healing: the role of PIIINP, PICP, and BsALP / N. M. Kurdy // J. Orthop. Trauma. — 2000. — Vol. 14, № 1. — P. 48–53.
30. Changes in biochemical markers after lower limb fractures / K. Stoffel, H. Engler, M. Kuster, W. Riesen. // Clinical Chemistry. — 2007. — Vol. 53, № 1. — P. 131–134.