

Література

Список літератури (101 джерело) в редакції.

С.А.Дудукина. Современный взгляд на гипотермию как метод нейропротекции. Днепропетровск, Украина. Ключевые слова: гипотермия, нейропротекция, ишемия головного мозга.

В статье представлен обзор литературы относительно использования гипотермии как метода нейропротекции. Приведены перспективы и результаты использования гипотермии при тяжелой черепно-мозговой травме, острых нарушениях мозгового кровообращения и других повреждениях головного мозга.

S.A.Dudukina. Modern approaches to hypothermia as neuroprotective tool. Dnipropetrovsk, Ukraine. Key words: hypothermia, neuroprotection, cerebral ischemia.

In the article the literature review is given in relation to the use of hypothermia as method of neuroprotection. Prospects and results of the use of hypothermia are resulted at brain injury.

Надійшла до редакції 5.08.2009 р.

© Український журнал екстремальної медицини імені Г.О.Можасва, 2009
УДК 616.71 — 001.5 — 089.2: 612. 392.64

Вплив дефіциту йоду на стан кістяка та репаративний остеосинтез

В.М.Шимон, М.М.Гелета

Ужгородський національний університет (ректор — професор М.М.Вегеш)
Ужгород, Україна

У статті проаналізовані дані літератури щодо репаративної регенерації кісток в умовах дефіциту йоду. Наводяться дані про вплив йоддефіцитних станів на процеси регенерації, а також оптимальні методи лікування хворих з переломами кісток при дефіциті йоду.

Ключові слова: дефіцит йоду, кістка, перелом, репаративна регенерація.

Вступ

Проблема репаративної регенерації кісток є однією з актуальних в експериментальній та клінічній травматології та ортопедії. Одним із підходів до проблеми є ретельне вивчення факторів екзогенного та ендогенного походження, які впливають на репаративний остеосинтез. Важливою ланкою регенерації є стан кістки, котрий залежить від багатьох чинників. Серед останніх на особливу увагу заслуговує роль ендемічних факторів, які оточують людину. На теперішній час недостатньо вивчений вплив дефіциту йоду на стан кісткової тканини та його роль у репаративному остеогенезі у мешканців йоддефіцитних регіонів. До таких місцевостей України відноситься Закарпаття. Також дефіцит йоду спостерігається в нагірних місцевостях, таких як Гімалаї, Анди, Європейські Альпи та обширні горні райони Китаю [4]. У цілому

дефіцит йоду характерний для всіх гірських місцевостей, в яких часто випадають дощі зі стоком води в ріку.

Йод та його значення для організму

Йод належить до мікроелементів та є необхідним для нормального росту та розвитку людини і тварин. В організмі здорової людини міститься 30-50 мг йоду [32]. Біля 30% йоду представлено в щитовидній залозі у складі монодотирозину, а також гормонах — тироксину (T_4) та трийодтироніну (T_3) [4]. Крім щитовидної залози, здатність акумулювати йод мають інші тканини (слинні та молочні залози, деякі залози шлунка, плаценти, мозку тощо). Проте біологічна роль йоду в цих тканинах невідома.

У крові йод міститься у вигляді йодоїдів. Су-перечні дані щодо добавки в їжу йодованої олії. Доведено, що додавання до їжі йоду (у вигляді йодованої олії) 10-річним дітям з районів Албанії із незначною недостатністю йоду не призводило до вірогідних змін вказаних показників [3, 7, 24]. Додавання йодованої олії в раціон харчування вагітних жінок, які мешкали в регіонах з помірною недостатністю йоду, сприяло підвищенню маси тіла новонароджених на 100-200 г [19].

Опосередкований вплив дефіциту йоду на скелет та репаративний остеогенез

Вплив йоду на скелет та регенерацію кістки носить непрямий характер та відіграє ключову роль у функціонуванні гормонів щитовидної залози та входить до складу її основних гормонів — T_4 та T_3 , які є необхідними регуляторами для нормального розвитку та функціонування скелета. Багатопланові дослідження населення Греції, Ірану, Індії, яке мешкало в районах з дефіцитом йоду, встановили затримку росту та дозрівання кісткової тканини, що позитивно корелювало з рівнем тиреоїдстимулюючого гормону, та дисфункцію щитовидної залози [6].

На сьогодні багаточисленними дослідженнями доведений вплив тиреоїдних гормонів на розвиток та метаболізм скелетних тканин. Тиреоїдні гормони необхідні для нормального росту та розвитку. Встановлено, що у фізіологічних концентраціях тиреоїдні гормони стимулюють проліферацію та активність остеобластів, а саме біосинтез макромолекул матриксу та його формування поза клітинами, сприяють проліферації та дозріванню хондроцитів епіфізарного хряща Basset, що обумовлює ріст кісток у довжину. Ланкою механізму дії тиреоїдних гормонів є наявність ядерних рецепторів в остеобластоподібних клітинах та остеобластах [26, 29], стромальних клітинах кісткового мозку [29].

Кількість йоду в організмі тісно пов'язана з його споживанням. Близько 30-35% йоду надходить в організм людини з продуктами рослинного походження, близько 60% — з продуктами тваринного походження, невелика доля — з водою та повітрям.

Йод регулює роботу щитовидної залози та гіпофіза, попереджує накопичення радіоактивного йоду, забезпечує захист від радіації.

Для підтримки необхідного рівня тироксину в організмі щитовидна залоза щоденно потребує 150-200 мкг йоду. Захват йодиду в щитовид-

ній залозі залежить від активного (енергетично залежного) транспортного механізму — «йодного насосу». Цей механізм регулюється тиреотропним гормоном (ТТГ), який виробляє гіпофіз. Регуляція ТТГ відбувається за рахунок зворотного зв'язку: як тільки рівень T_4 в крові знижується, секреція ТТГ збільшується для стимуляції активності щитовидної залози та підтримки оптимальної концентрації T_4 в організмі. При йодній недостатності це стає неможливим, тому рівень T_4 залишається зниженим, а ТТГ — підвищеним. Визначення концентрації цих гормонів використовується для діагностики гіпо- та гіпертиреозу. Рівень неорганічного йоду також знижується при йодній недостатності.

Відомо, що дефіцит йоду призводить до розвитку йоддефіцитних станів та захворювань: ендемічний зоб, гіпотиреоз та ін. При достатньому надходженні йоду нормальна щитовидна залоза людини синтезує переважно T_4 , лише близько 20% денної продукції припадає на T_3 [17]. T_3 утворюється з T_4 в процесі дейодування під впливом селензалежної (Se) дейодинази. Таким чином, йод та селен метаболічно тісно пов'язані — йод в організмі не функціонує без селену.

За умов дефіциту йоду зменшується синтез T_4 , а синтез T_3 підвищується. Довготривала нестача йоду призводить до формування ендемічного зоба [33]. Вміст йоду в збідненій на йод збільшеній щитовидній залозі може сягати до 1 мг та менше.

Ендемічний зоб широко розповсюджений на всіх континентах. Зустрічається переважно в гірських районах (Швейцарія, Австрія, Кавказ, Гірський Алтай, Урал, Закарпаття та ін.). Патогенна дія дефіциту йоду посилюється в умовах недостатності в організмі міді, кобальту та надлишку марганцю. Незбалансованість харчування (дефіцит білків при надлишку вуглеводів, нестача вітамінів при надлишку жирів) погіршує процеси метаболізму йоду.

В ендемічних районах у залежності від ступеня захворювання ендемічним зобом у той чи іншій мірі розповсюджені залізодефіцитні анемії, відхилення у фізичному розвитку дітей, порушення процесів окостеніння та статевого дозрівання, зміни імунобіологічного статусу організму та ін. При найбільш вираженій формі захворювання розвивається кретинізм.

Ефективне зниження захворювання населення на ендемічний зоб досягається лише при проведенні комплексних оздоровлюючих заходів: йодна профілактика у сполученні з оптимізацією геохімічного складу навколишнього середовища (збагачення ґрунту мікроелемента-

ми, попередження її антропогенного забруднення металами та ін.) та покращення соціально-гігієнічних умов праці та побуту населення.

Розроблені різноманітні програми захисту людини від дефіциту йоду. Для відновлення йодного балансу організму школярам — мешканцям північної гірської частини Марокко (ендемичний регіон з помірною та тяжкою недостатністю йоду) віком від 7 до 10 років у їжу протягом 10 місяців давали збагачену йодидом калію сіль. Результатом стало підвищення на 40-50% рівня загального T_4 в плазмі крові, концентрації інсуліноподібного фактора росту-1 та зв'язаного з інсуліноподібним фактором росту протеїну-3, які в свою чергу впливають на гормон росту. Програма збагачення повареної солі йодом діє практично в усіх країнах, у тому числі і в Україні.

Опосередкована дія тиреоїдних гормонів пов'язана з регуляцією ними інших важливих для розвитку, росту та метаболізму кістки гормонів та гормоноподібних речовин, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ІФР-1, T_3 [21, 23, 27].

При дослідженні 380 жінок з гіпотиреозом було доведено, що порушується метаболізм кістки за показниками І типу колагену, маркерів новоутворення кістки — остеокальцикініну сироватки, кісткового ізоферменту лужної фосфатази [11, 13, 15].

Експериментальні дослідження на тваринах дозволили отримати дані щодо порушень, до яких призводять йоддефіцитні стани, а також виявити ланки структурно-метаболічних змін.

У ягнят з йодною недостатністю був відсутнім волосяний покрив, розвивався зоб, підвищені суглобів. Крім того при рентгенологічних дослідженнях виявлялася затримка окостеніння епіфізів [25].

На експериментальній моделі шурів, які мали остеоартропатію, було проведено три серії експериментів. Моделювали стан дефіциту йоду, селену та комбіновані порушення — дефіцит йоду у сполученні з дефіцитом селену [26]. При дослідженні великогомілкової кістки шурів, що утримувались на йоддефіцитній дієті, встановлено потовщення епіфізарного хряща при зменшеній зоні проліферації, підвищення показників експресії колагену Х типу в глибокій зоні суглобового хряща, а також збільшення синтезу хондроцитами середньої зони хряща паратиреоїдзалежного пептиду (РТНгР) [26]. Комбіноване порушення за рахунок дефіциту селену та йоду сприяло підвищенню цих показників.

Дефіцит йоду призводить до гіпотиреозу. При гіпотиреозі знижується рівень ІФР-1 та гормону росту в сироватці крові та їх біологічна

активність (J.P.Miel та співавт., 1993). Експерименти з дорослими щурами, яким моделювали гіпотиреоз шляхом видалення щитовидної залози, встановили зниження рівня глюкози, інсуліну, ІФР-1 та гормону росту в крові (S.Ramos та співавт., 2002).

У кістковій тканині при гіпотиреозі зменшується частота активації нового циклу ремоделювання та значно подовжується тривалість окремих фаз процесу. Результатом цього є зменшення кісткової маси [11, 27, 28].

У нокаутних мишей, позбавлених α - і β -рецепторів до тиреоїдних гормонів, виявлялося зниження експресії генів сполук, які беруть участь як у кісткоутворенні (лужна фосфатаза, остеокальцин), так і в резорбції кістки (тарtratрезистентна лужна фосфатаза, гранулоцит-макрофагколонієстимулюючий фактор) [26]. Крім того зафіксоване різке зниження експресії мРНК RANKL — ключового регулятора остеокластокінезу, що може частково пояснити негативні зміни кісткового метаболізму при гіпотиреозі. У цих же тварин показано збільшення на 153% щільності адипоцитів у кістковому мозку на фоні редукції мінеральної щільності метафізів стегнової та великогомілкової кісток порівняно з мишами дикого типу.

Встановлено, що гіпотиреоз, викликаний мутацією РТГ- $\alpha 1$, призводить до розвитку остеосклеротичних змін у мишей з активним ростом скелета [17].

Дефіцит йоду та регенеративні процеси

Серед практично невивчених питань необхідно звернути увагу на регенерацію кістки в умовах порушення балансу тиреоїдних гормонів, що призводить до дефіциту йоду. У літературі мають місце лише поодинокі дослідження регенерації кістки при цьому стані. Дослідження метаболічних показників при репаративному остеогенезі проводили на експериментально змодельованому гіпотиреозі шляхом введення метамізолу. Так, K.Urade і співавт. (1999) встановили, що у шурів, які отримували метамізол, знижувалась експресія лужної фосфатази та остеокальцитоніну на 10, 12, 14 добу після відтворення перелому. При виконанні досліджень механічних властивостей утвореного регенерату автори констатували, що через 21 добу результати були гіршими в порівнянні з контрольними тваринами. Однак морфологічних досліджень проведено не було.

У наступному дослідженні вивчалась регенерація метафізарного дефекту. Після виконання дірчастого дефекту в метафізі великогомілко-

вої кістки при морфометричній оцінці кісткового регенерату через 21 добу встановлено вірогідне зменшення кількості остеобластів та збільшення кількості остеобластів у шурів-самиць, котрі отримували метамізол, у порівнянні з контрольними тваринами (F.Fadaei Fathabady та співавт., 2005). Однак детальної стадійно-часової характеристики репаративного остеогенезу не наведено.

Доведено, що не тільки дефіцит йоду впливає на стан регенерації кістки, а також сама травма у хворих з ускладненнями при множинних та сполучних травмах порушує функцію щитовидної залози [1].

Однією найбільш актуальною і складною проблемою сучасної ортопедії та травматології є відновлення цілісності кісткової тканини і функціональної здатності сегмента при різних видах переломів на рівні діафізу довгих кісток скелета.

Структурно-функціональні особливості кісткової тканини обумовлює те, що репаративний остеосинтез і незрощення кісткової тканини особливо у хворих з дефіцитом йоду (в гірських районах) є проявом загальнобіологічних процесів репаративної регенерації. Виявлення і вивчення цих характеристик є обов'язковим у встановленні чіткого діагнозу, який повністю характеризує репаративний остеосинтез у ділянці пошкодження, вирішує план лікування і виявляє один з методів хірургічного лікування.

Про соціальне значення проблеми говорить той факт, що в структурі причин виходу на інвалідність серед усіх видів пошкоджень опорно-рухового апарату довгих трубчатих кісток утворення незрощування та несправжніх суглобів складає 22,3%, а у хворих з гірських районів кількість травмованих доходить до 27,3% [11].

Руйнування кісткової тканини траплялися у випадках, коли кількість абсорбуючої енергії перевищує рівень фізіологічної міцності довгої ділянки кістки. Кількість енергії, яка має бути абсорбована кісткою без перелому, залежить від міцності та жорсткості. Чим кістка жорсткіша, тим менше енергії може бути абсорбовано до настання перелому. Тому жорстка кортикальна кістка пошкоджується або ламається при подовженні всього на 2%. Крім того на настання перелому діють також динамічні характеристики причинної сили [1, 11, 13].

Попри локальний характер перелому, він виконує роль пускового механізму для цілої серії послідовних дій, які носять як організований, системний, так і специфічний, локальний характер. Давно відмічено, що на перелом реагує не тільки пошкоджений орган, але і вся кісткова система в цілому [11].

Підкреслюючи загальність процесів репаративної регенерації для всіх біологічних тканин організму, А.Б.Шехтер і В.В.Серов (1991) характеризують її як запально-репаративну реакцію, кожна з фаз котрої готує і «запускає» наступну реакцію. Подібним чином протікає також процес репаративного остеогенезу. При переломі спочатку порушується місцеве кровопостачання, що викликає геморагію, аноксію, смерть клітин і асептичну запальну відповідь. У подальшому набуває розвиток процес ревазуляризації, резорбція некротизованих тканин, а також проліферація-диференціація поліпотентних преостеогенних клітин у функціональні фібробластичні, хондрогенні і/або остеогенні клітини в періості, ендості та стромі кісткового мозку. За думкою Simmons (1995), процеси, залучені в цю чергу, можуть бути призупинені або затримані на будь-якій стадії в присутності інфекції, при нестабільній фіксації фрагментів або інтерпозиції м'яких тканин. Роздивляючись механізми заживлення перелому, автор вважає можливим ототожнити їх попередньо складеній комп'ютерній програмі з визначеним рівнем організації, що дозволяє залучати ту або іншу підпрограму незалежно одна від одної або пов'язані [11, 12, 29].

При пошкодженні довгих кісток відокремлюють чотири ділянки перелому: периостальну, міжвідламкову (інтермедіарну), ендостальну і регенерат мозкового каналу. Слід відзначити, що зрощення кістки після перелому досягається за рахунок інтермедіарної мозолі [1, 5, 21].

Існуючі на сьогоднішній день різні варіанти класифікацій стадійності протікання репаративного остеогенезу основані як на даних рентгенологічного, так і морфологічного досліджень переломів довгих кісток [1, 3, 9, 17]. Не дивлячись на різноманітність гістологічних класифікацій, усі вони базуються на виділенні від 3 до 8 стадій репаративного процесу. Найбільш доцільним нам здається виділення таких стадій: I стадія — запалення (0-5 день після травми), II стадія — формування клітинної бластеми (40-40 днів), III стадія — реорганізація тканинних структур і мінералізація кістки (25-50 днів), IV стадія — стадія ремоделювання, V стадія — ісход. У кінцевому результаті материнська і новостворена кісткова тканина стають ідентичними за структурою. Процеси ремоделювання можуть проходити протягом 8-10 тижнів після перелому, або, в залежності від вищеперерахованих факторів ризику, розтягнутися на період від 6 до 9 років. На думку D.Dandy (1993), повне відновлення кісткової структури в ділянці пошкодження відмічається тільки в дитячому віці.

Таким чином, репаративний остеогенез, який забезпечує заживлення перелому кістки, є багатофазним процесом, що має стадійно-ділянкові та часові характеристики, а порушення протікання будь-якої з фаз може призвести до уповільнення зрощення перелому або утворення незрощеного перелому.

У дослідженнях В.М.Гайдукова і В.С. Дедушкіна (1991) серед причин розвитку несправжніх суглобів кісток загальні причини виявлені у 0,8-5,5% хворих, а місцеві (множинний характер переломів, дефекти оперативного втручання, помилки післяопераційного ведення хворих, помилки консервативного лікування, нагноєння) — у 94,5-99,2% хворих.

Вплив загальних і місцевих факторів на хід репаративного процесу може проявлятися як до травми, так і під час лікування перелому. Велике значення всі дослідники приділяють факторам, котрі впливають на репаративний процес і пов'язані із самою травмою (вид травмованого агента і вид перелому) або виникли в процесі лікування перелому (лікувальні процедури, ускладнення, які виникли під час лікування) [1, 3, 27, 37].

Хід репаративного процесу в кістковій тканині обумовлюється балансом між двома одночасно протікаючими і протилежно спрямованими процесами: кісткоутворення і кісткоруйнування [3, 9], при цьому порушення балансу «кісткоутворення і кісткоруйнування» може бути обумовлено впливом багаточисленних факторів різної природи. Дія декотрих з них викликає особливу увагу.

Ще в 1969 р. академік В.Д.Чаклін зарахував порушення метаболізму та авітаміноз до несприятливих факторів, які впливають на репаративні процеси в пошкодженій кістці, а А.В.Лукін (1989) при аналізі причин незадовільних результатів при лікуванні незрощення окрім інших причин відмічав порушення у складі ферментних систем організму, приймання лікарських препаратів (індометацин), вагітність.

Б.П.Романюк (1994) показав в експерименті уповільнення осифікації хрящової мозолі при моделюванні функціональної недостатності печінки. Широко відома залежність формування кісткової тканини від кількості вмісту кальцію в продуктах харчування. Багато авторів підкреслюють негативний вплив на процес зрощення перелому такого фактора, як нестача вітаміну Д, йоду та білків [1, 11].

Велика увага приділяється дослідженням пояснення негативної дії незбалансованості гормонів, цитокінів і факторів росту [1, 4, 78], прийому глюкокортикоїдів і антиконвульсантів [8], порушення функції печінки [8, 13]. На дум-

ку Р.Meunier (1994), негативний вплив гіпертиреозу на процес зрощення перелому може бути пояснений відносним і абсолютним підвищенням інтенсивності процесів резорбції, а причина порушень процесів зрощення при супутньому діабеті, як вважає J.Simmons (1995), полягає в порушенні синтезу колагену.

За останнє десятиріччя у зв'язку з посиленням уваги до проблем остеопорозу [4, 27] особливу актуальність набувають дослідження впливу остеопорозу на процеси зрощення [2, 36]. Так, під час клінічних досліджень було виявлено статистично вірогідні розбіжності середніх значень денситометричних показників між хворими з уповільнено зростаючими переломами і несправжніми суглобами і хворими контрольної групи [6, 7, 24], а дослідженнями G.Janes показано більш раннє зниження мінеральної насиченості ділянки перелому, за даними двухенергетичної абсорбційної кісткової денситометрії (DEXA), після остеосинтезу масивною металічною пластиною, що зберігалася до 1,5 року після травми. Експериментальним шляхом W.Walsh зі співавт. (1997) довів порушення нормального протікання репаративного процесу і механічних якостей регенерату, а Kubo Retal (1990) — різке зниження мінеральної щільності кістки, прилеглої до ділянки перелому.

Крім функціонального стану кісткової тканини до травми, значний вплив на хід репаративного остеогенезу має вигляд травмуючого агента та характер пошкодження. Пояснено, що хід процесу репаративного остеогенезу залежить від динамічних характеристик сили, прикладеної під час травми [6, 7, 17]. Цим пояснюються особливості протікання процесу зрощення перелому після травми високої інтенсивності, яка супроводжується значним пошкодженням кісткових і м'якотканинних структур.

А.В.Каплан зі співавт. (1969) констатував, що строки зрощення, фази репаративної регенерації залежать в основному від місцевих умов, таких як збереження цілісності періосту, кровопостачання як самої кістки, так і оточуючих м'яких тканин.

Проведене S.Utvag зі співавт. (1998) вивчення впливу від'єднання надкисниці від м'язового масиву або від кістки на процес зрощення перелому показало зменшення опорної здібності в ділянці перелому як при екстраперіостальному, так і при субперіостальному виді пошкоджень [2, 3, 31, 34].

У дослідженнях важливості порушень кровопостачання фрагментів Г.І.Лавришева та Г.А.Онопрієнко (1996) було доказано посилення процесів резорбції та майже повна відсут-

ність формування репаративних регенератів при порушенні кровопостачання, викликаного як первинною, так і оперативною травмою.

Велику увагу ортопеди-травматологи приділяють особливостям протікання репаративного остеогенезу після відкритих переломів, тому що це вважається одним з найменш небезпечних для розвитку дисрегенеративної потреби особливого підходу до лікування [6, 7, 11]. У дослідженнях В.В.Чаплінського зі співавт. (1986) порушення зрощення кістки при відкритому переломі виявлено у 55,3% випадків, а A.L.Johnson (1989) встановив статистично достовірне подовження строків консолідації при відкритому переломі. Причиною цього можуть слугувати такі фактори, як значні пошкодження м'яких тканин у ділянці перелому та підвищений ризик розвитку гнійних ускладнень [6, 7]. Другої думки притримуються Н.В.Петров зі співавт. (1991), які вважають, що основною причиною незрощення при відкритих переломах великогомілкової кістки є недостатність периферичного кровопостачання внаслідок травми або дефекту м'яких тканин.

Порушення процесів зрощення відмічено також при відламковому переломі, тому його лікування потребує постійного спостереження лікаря-травматолога й адекватної фіксації, тому що в умовах нестабільної фіксації відламків, як показано Sturmer, пускові тригерні імпульси не дістаються до специфічних «вітальних» рецепторів і процес зрощення значно уповільнюється [3, 6, 7, 14]. Авторами також було показано, що розвитку гнійних ускладнень і порушень репаративного остеогенезу передувала множинна травма.

Роль ендокринної системи в регенерації кісток

Важливим аспектом проблеми стимуляції заживлення кісткової тканини є компенсаторні й адаптивні можливості ендокринної системи. Перелом і наступна консолідація викликають відповідну реакцію з боку щитовидної залози [3, 15, 16, 18].

Гормони щитовидної залози беруть безпосередню участь у рості кісток, сприяють планомірній диференціації скелета, створюють міцний місцевий імунітет. Вони створюють протизапальний ефект, стимулюють і покращують трофіку регенерату, сприяють швидкому утворенню грануляційної тканини, прискорюють епітелізацію ран [5, 6, 16, 17]. На пізніх етапах репаративного процесу посилюють аутолітичні процеси, запобігають надлишковому утворенню з'єднувальної тканини на місці пошкодження.

Будь-яка причина, яка викликала гіпотиреоз, призводить до порушення процесів окостеніння, до зниження бар'єрної стійкості оточуючих тканин [15, 16]. Тому нормалізація стану щитовидної залози стимулює процеси репаративної регенерації кісткової тканини, створює оптимальні умови для її зрощення.

Таким чином, тиреоїдні гормони в організмі людини створюють багато ефектів, які можливо пояснити в наступних напрямках регуляції енергетичного обміну (калоригенна дія, утворення АТФ), пластичних процесів і репарації, імунологічного нагляду. З точки зору клініциста, особливої уваги заслуговує стимулюючий вплив тиреоїдних гормонів на диференціювання клітин та лімфоцитів, регуляцію та енергозабезпечення фактично всіх тканин організму, а також активізацію продукції сурфактанту, недостатність якого являє важливу ланку в механізмі респіраторного дистресу.

Основним гормоном щитовидної залози є T_4 , добова продукція якого складає біля 100 мкг (80-90% загальної кількості ТГ). У периферичних тканинах біля 40% T_4 перетворюється в T_3 шляхом монодйодування (максимум у печінці — 40%, у нирках — 20%). Приблизно така ж кількість T_4 в екстратиреоїдних тканинах витрачається на утворення зворотного T_3 .

T_3 має високу активність. T_4 приблизно в 4 рази слабше порівняно з T_3 стимулює біологічне окиснення і в 10 разів менш активно впливає на ядерний геном. Тому роль T_4 як прогормону вважають більш важливою в організмі.

Довгий час зворотний T_3 називали неактивним гормоном, тому що він не має ефектів T_3 . Потім з'явилася гіпотеза про те, що зворотний T_3 сприяє мобілізації жирних кислот, тим самим надає енергетичний субстрат для реалізації дії T_3 і T_4 . На користь даної пропозиції свідчать результати про збільшення рівня зворотного T_3 в крові практично в усіх катаболічних станах та його зменшення при посиленні анаболічних процесів.

У процесі адаптації організму до розвитку різних факторів периферичних конверсій T_4 в T_3 і в зворотний T_3 дозволяє гнучко міняти тиреоїдний статус, серед варіантів якого часто зустрічаються T_3 дефіцитні стани різного генезу.

Відомо, що внутрішньопечінкове перетворення T_4 в T_3 активізується при надходженні глюкози в гепатоцити з портальної вени. Так, після прийому вуглеводистої їжі рівень T_3 в крові перевищує на 20-30%. Навпаки, всі стани, які не забезпечують або становлять перепони перевищенню концентрації глюкози в гепатоцитах відносно загального кровообігу,

супроводжуються помірним зниженням вмісту T_3 в крові. Це явище за кордоном отримало назву «low T_3 state» — низький T_3 рівень. T_3 дефіцитний стан має місце при органічному харчуванні, голодуванні, синдромі мальадсорбції, тяжкій диспепсії, портальному цирозі печінки.

Дефіцит T_3 в організмі при розгляді станів є важливою частиною реакцій організму, спрямованих на зменшення інтенсивності обмінних процесів при дефіциті харчування або недостатності видільної системи [16, 27, 29].

Корекція вказаних T_3 дефіцитних станів тиреоїдними препаратами зазвичай не потрібна. Відомо, що при недостатньому забезпеченні клітин вуглеводами реалізація ефектів T_3 мізерна. Патогенетичним методом корекції T_3 дефіцитних станів є відновлення ентерального харчування вуглеводами, усунення факторів, які перешкоджають надходженню вуглеводів у печінку. Крім розглянутих фізіологічних та патологічних станів існує цілий ряд захворювань (травми, ішемії, інфекції, злоякісні пухлини), які також характеризуються нестачею T_3 і катаболічними процесами.

Однак звертає увагу, що в гострому періоді даних захворювань та при дисемінації процесу швидкість катаболізму вище, а порушення тиреоїдного статусу розвивається швидше і глибше, ніж при голодуванні і гіпокалорійному харчуванні, цукровому діабеті, захворюваннях печінки та нирок. Поєднує ці захворювання загальний початок — порушення гомеостазу чужорідними антигенами (інфекцією, атиповими або зруйнованими клітинами), знищення яких покладено на імунну систему.

Є багато повідомлень про зниження сироваткової концентрації T_3 і зворотного T_3 вже протягом перших годин після хірургічного втручання, вогнепального поранення. Зниження рівня циркулюючого T_3 в цих випадках настає швидше, ніж дозволяє нормальний біологічний період напіввиведення гормону. Цікавою знахідкою став прискорений кліренс T_3 при травмах, причому збільшений оберт гормону прямо корелює з тяжкістю захворювання.

Широке дослідження властивостей цитокінів імунокомпетентних клітин (інтерферону, інтерлейкінів, пухлинного некротичного фактора) протягом останнього десятиріччя дозволило виявити їх вплив на ендокринну систему як посередника при передаванні інформації на клітинний та мембранний рівні про необхідність створення умов для підвищення функціональної активності сенсibilізованої імунної системи. Завдяки цитокінам проходить активація гормонів, стимулюючих розпад глікогену,

жиру, білка, і процесів глюконеогенезу, системи кровотворення і дихання для забезпечення імунних клітин, у тому числі фагоцитів глюкозою, киснем, потреба в яких може збільшуватися в 20-30 разів. Діючи на нервову та ендокринну систему, цитокіни знижують активність травної та репродуктивної систем, нейром'язового апарату та психоемоційної сфери, стимулюючи організм на боротьбу з антигеном.

Що стосується щитовидної залози, то в загостреному періоді інфекційних захворювань, травм, ішемій цитокіни пригнічують синтез ТГ в щитовидній залозі, продукцію тиротропіну та тироліберину, в результаті чого стає менш виразним або зникає їх добовий ритм.

Регулюючі фактори імунної системи сприяють активізації 5-йододейодинази — ферменту, за допомогою якого T_4 перетворюється в T_3 , а T_3 в дийодтиронін. У результаті цих змін підвищується концентрація T_3 в крові.

Таким чином, сенсibilізовані імунокомпетентні клітини за допомогою цитокінів викликають глибокі зміни в тиреоїдній системі. Його адаптаційне значення пояснюють, по-перше, забезпеченням фагоцито-біоцидним фактором — йодом, по-друге, мобілізацією ендогенного джерела живлення, по-третє, субліміруванням організму на боротьбу з антигеном.

При моделюванні експериментального остеомієліту А.Г.Гіоргадзе (1967) знайшов зниження обмінних процесів у клітинах залози. При цьому в перші дні розвитку остеомієліту функція щитовидної залози була підвищена, а із заглибленням процесу прогресивно знижувалася.

Багато авторів вважають, що ступінь дефіциту T_3 відображає тяжкість нетиреоїдних захворювань, у тому числі розміри травми [5-7, 17, 19]. Трийодтиронінова недостатність у крові зберігається протягом першого тижня післяопераційного періоду. Та після об'ємних хірургічних втручань і особливо при запальних ускладненнях навіть через 3-4 тижня не настає повної нормалізації рівня T_3 в крові [3, 6, 7, 11, 27].

Концентрація T_4 в крові при розгляді цих захворювань коливається в широких проміжках. Гіпертироксинемію знаходять при підвищеній активності патологічних процесів у хворих з гнійно-запальними захворюваннями, черепно-мозковою травмою. Нормальні показники концентрації T_4 в крові відмічають при синдромі тривалого роздавлювання, політравмі із задовільним результатом. Гіпотироксинемія відмічається, як правило, при зростанні тяжкості захворювань: вогнепальна травма живота, перитоніт. Багато авторів вважають стійку і про-

гресуючу гіпотироксинемію передвісником летального кінця.

Значну роль відіграє співвідношення гормонів, що також є відображенням рівня стресової реакції, розвиток якої в значній мірі вирішує протікання та кінець захворювання. Значне зниження рівня T_3 та співвідношення T_3/T_4 спостерігається при незадовільному ході захворювання.

Не менш виразні зміни відбуваються в щитовидній залозі. Багаточисленними морфологічними дослідженнями було виявлено зменшення ваги і гіпофункціональний стан паренхіми щитовидної залози при травмі скелетних м'язів [13, 17, 24], синдромі тривалого роздавлювання [5]. Багато авторів відмічають прямий зв'язок між тяжкістю захворювання і ступенем зниження функції щитовидної залози за даною ознакою. Дефіцит тиреоглобуліну в щитовидній залозі зворотно корелює з об'ємом травми.

Застосування йоду для корекції регенерації кісток

Використання йоду для лікування різних патологій існує давно, особливо в хірургічній практиці. Сучасні бачення про значення йоду в організмі дозволяють пояснити підвищену в ньому потребу у фазі загострення захворювання.

Накопичений великий досвід застосування ТГ при інфекційних та онкологічних захворюваннях, травмах. Показано, що ТГ стимулює заживлення ран, регенерацію шкіри та кісткової тканини, репаративні процеси при різних ураженнях рогової, після перенесеного деструктивного панкреатиту. Відмічена висока ефективність комплексного лікування разом із тиреоїдином при дизентерії, пневмонії, туберкульозі. Крім оптимізації імунологічного статусу, регенерації тканин, знайдений противосклеротичний ефект ТГ, який запобігає рубцюванню. Застосування T_3 для метаболічної корекції покращує безпосередні результати хірургічного лікування, яке сприяє загоєнню післяопераційних ран та профілактиці ускладнень.

У фундаментальних роботах J.Kasser (1996) досліджена залежність типу зрощення перелому від застосованого фіксатора. Розглядаючи чотири типи зрощення перелому, які виявив автор після застосування хірургічного методу лікування, він вважає, що вони в більшій мірі виявляються застосованим методом і ступенем стабільності фіксації відламків. Перший тип зрощення — первинна мозоль, другий тип — утворення зовнішньої мозолі, третій тип — утворення пізньої (відстроченої) медулярної кісткової мозолі, четвертий тип — первинне кортикальне

зрощення. Відмічено, що поганий контакт «кістка-кістка» призводить до утворення відстроченої медулярної мозолі і, можливо, до розвитку незрощення. У тих пацієнтів, при лікуванні яких було застосовано динамізований зовнішній фіксатор і дозволене навантаження по вісі, визначалося утворення зовнішньої мозолі, яка з'єднувала відламки за типом мостика [7].

Проведене Н.Т.Аро, Е.У.Сhao (1993) дослідження особливостей виникнення мозолі в умовах застосування зовнішнього фіксатора показало позитивний вплив мікрорухливості відламків у ділянці перелому на утворення періостальної мозолі [5-7, 12, 14]. Ці дані співпадають з результатами досліджень Vlenman та співавт. (1989), в яких була доведена позитивна роль механічного навантаження в прогресуванні осифікації, а G.Frost (1989) вважає найбільш оптимальними строками прикладання навантаження «здавлення — розтягнення» час дозрівання мозолі. Позитивний ефект механічного подразнення і можливість його застосування в лікуванні детально вивчені та обґрунтовані в дослідженнях А.К.Попсуйшапки.

Під час розробки своєї технології лікування Г.А.Лізаров (1986) прийшов до висновку про необхідність якомога найбільш ранньої стабільної фіксації відламків кістки, тому що це призводить до скорочення тривалості катаболічної фази. У дослідях С.Н.Сornell (1992) проведено порівняльний аналіз мозолеутворення при різних видах остеосинтезу і встановлені зміни «біології зрощення переломів» при застосуванні внутрішньої фіксації, а також встановлено, що при наявності діастазу між відламками 1 мм або більше зрощення буде уповільненим, звичне кісткове зрощення неможливе, в ряді випадків розвивається незрощення. Ці дані узгоджені з даними П.Равела (1993), але автор максимально допустимим діастазом між відламками вважає відстань 2 мм. Цікаво відмітити, що представники російської школи морфологів підкреслюють необхідність існування щілини між кістковими фрагментами не менше 50-100 мкм. За даними Т.П.Віноградової та Г.І.Лавріщевої (1974) та згідно з думкою Г.А.Онопрієнко (1996), оптимально його величина складає від 0,3 до 1,0 мм, але не більше 4-5 мм.

Дані про негативний вплив різних фіксаторів на кісткову тканину ще раз підкреслюють необхідність чіткого дотримання показань щодо вибору того чи іншого фіксатора, а також суворого виконання усіх вимог технології конкретного виду остеосинтезу.

При дослідженні причин розвитку незрощень P.Segelov (1990) підкреслює важливість

контакту між відламками при фіксації перелому за допомогою пластини і гвинтів. У протилежному випадку слід очікувати або перелому пластини там, де стався перелом, або зменшення міцності фіксації пластини до одного із фрагментів, а, відповідно, зниження стабільності фіксації фрагментів перелому, що являє собою механічну передумову до розвитку незрошувань. Автор звертає увагу на необхідність оперативної техніки при уламкових переломах, тому що при оголенні центрального фрагмента при переломі за типом «метелика» довгий фрагмент залишається без кровопостачання і складаються біологічні передумови для розвитку незрошення.

Н.Frost (1989) вважає необхідним розподіляти причини розвитку порушень репаративного остеогенезу на технічні погіршеності (інфекції, погане співставлення відламків, дистракцію, багаторазове повторення значимих рухів, зниження місцевого кровопостачання) і біологічні порушення (порушення місцевих біологічних процесів, периферичні нейропатії будь-якого походження, в тому числі перетин периферичних нервів, радіаційне ураження, системні метаболічні порушення і недостатність харчування). На його думку причиною уповільненого зрощення або незрощення при переломах в США і Канаді в 70-80% випадків є технічні погіршеності, а в 20% випадків — біологічні порушення в комбінації з технічними погіршеностями або самостійні.

Серед усіх біохімічних показників J.Connelly (1991) вважає доцільним у хворих з порушеннями репаративного остеогенезу проводити визначення вмісту альбуміну і загальної кількості лімфоцитів. Особливу цінність даних параметрів автор бачить при проведенні скрінінг-тесту, особливо у пацієнтів з підозрою на порушення харчування. Однак не зрозуміла доцільність проведення даних досліджень для інших груп хворих.

На думку деяких авторів, важливим є стан імунного статусу організму. Д.Р.Кулдашов зі співавт. констатував наявність імунних зрушень в організмі при незрошенні або псевдоартрози, однак дане дослідження навряд являє собою практичне значення, тому що відсутня належна інтерпретація отриманих результатів.

Велика увага оцінці імунного статусу організму приділяється в роботі С.В.Гюльназарової зі співавт. (1996), де показана залежність результатів реконструктивно-відновлювальних операцій при різних порушеннях репаративного остеогенезу від концентрації в крові IgA до операції. За даними авторів, при призначенні IgA при його рівні 3,3 г/л і вище кісткоутворення буде уповільнене або порушене, тому оперативне втручання повинно бути відкладено до

тих пір, поки під час проведення імунокорекції не будуть отримані потрібні показники.

Серед методів досліджень, які дозволяють отримати зображення зони дисрегенерації, провідним є рентгенографічний, який дає можливість оцінити стан кісткової мозолі, ступінь поєднання кінців кісткових фрагментів.

Удосконалення рентгенографічного методу дослідження розроблено С.В.Гюльназаровою зі співавт. (1991). Методика дозволяє за допомогою мікроденситометра оцінювати стан кінцевих відділів фрагментів, що дає можливість спостерігати динаміку кісткоутворення. Визначення оптичного індексу, яке проводиться на основі даних мікроденситометрії, дозволяє, за даними С.В.Гюльназарової та І.М.Манинської, прогнозувати перебіг кісткоутворення.

Для об'єктивізації результатів рентгенологічного дослідження О.Опі зі співавт. (1991) пропонують використовувати індекс мозолі, який визначається як відношення максимальної ширини кісткової мозолі до ширини діафізарної частини незміненої кістки протилежної кінцівки на тому ж рівні. Недоліком методу є порівняння з кісткою, яка знаходиться під підвищеним навантаженням, що може призвести до її компенсаторної гіпертрофії. Крім того в дослідженні D.Marsh (1998) відмічена відсутність чіткої кореляції між значенням індексу мозолі і результатами тесту на згинання. У той же час у роботі підкреслений чіткий корелятивний зв'язок між такими методами, як кількість комп'ютерної томографії, однофотонна абсорбціометрія, двифотонна рентгенабсорбціометрія, тест на згинання, і реальною морфологічною структурою кістки.

Спроби розширити діагностичну цінність рентгенологічного методу дослідження призвели до створення діагностичних тестів, які дозволяють проводити неінвазивну оцінку ступеня стабільності в ділянці пошкодження. Так, R.Hammer (1984) описує методику, яка базується на порівнювальних аналізах передньозадніх рентгенограм, одна з яких виконана без навантаження, а друга — у стані навантаження кінцівки. Після вираховування показника, який враховує величину зміщення дистального фрагмента відносно проксимального і вагу пацієнта, пропонується вирішити питання про можливість повного навантаження по вісі сегмента [5-7, 11].

J.Puranen, L.Punto (1981) підкреслюють важливість відновлення інтрамедулярного кровообігу через ділянку незрошення і рахують це одним з показників інтенсивності репаративного процесу.

Серед діагностичних методів, які отримали визнання протягом останньої чверті ХХ століття, одним з найбільш розповсюджених є метод ядерної медицини. Прикладом цього може слугувати використання радіонуклідів, техніцію для сцинтиграфії, що пояснюється його 6-годинним періодом розкладу, зручністю для проведення запису, низьким радіаційним ризиком. Даний метод, на думку А.Е.Дмитрієва та співавт. (1991), дозволяє оцінювати кровопостачання й активність обміну мінералів у ділянці несправжнього суглоба, дає кількісну оцінку процесам і є більш достовірним і об'єктивним, ніж рентгенографія, — з меншим променевим навантаженням. Для вивчення інтенсивності репаративного процесу при чрезкістковому остеосинтезі групою авторів під керівництвом А.В.Попкова (1991) було запропоновано введення остеотропного радіофармпрепарату. Конкретно сцинтиграфія із застосуванням техніцію була успішно використана для оцінки ділянки гіпотрофічного псевдоартрозу. Однак існує думка, що накопичення радіофармпрепаратів у кістковій тканині в більшості залежить від присутності підготовленого до кальцифікації органічного кісткового матриксу, а не від ступеня вираженості процесів кровоутворення і особливостей локального кровообігу.

В останні роки особлива увага приділяється розробці нових методів неінвазивної оцінки ходу репаративного процесу. Розглядаючи кісткову тканину як провідник коливальних рухів, В.Л.Жаров і А.М.Шошенський (1996) пропонують оцінювати стан кісткової тканини за допомогою ультразвуку за довжиною напівхвилі імпульсу. Як було показано в дослідженні М.Сорнеліссона зі співавт. (1983), при проведенні ультразвукового імпульсу резонанс на зрощеній великогомілковій кістці збільшується по мірі зрощення. У момент констатації клінічного зрощення резонанс на пошкодженій кінцівці складає приблизно 80% від нормальної кінцівки.

Однією з переваг неінвазивної оцінки процесів мінералізації і ремоделювання є можливість проведення моніторингу процесу зрощення. Щільність кісткової мозолі напряму залежить від концентрації гідроксилапатиту і вмісту солей кальцію. Найбільш перспективним є використання методик, які дозволяють одержати трьохплощинне зображення.

Використання ядерно-магнітно-резонансної томографії, на думку ряду дослідників, є найбільш цілеспрямованим при оцінці гнійно-запального процесу, який супроводжує порушення репаративного остеогенезу. Відмічено, що метод дозволяє диференціювати фіброзні і

гнійно-некротичні зміни кістково-мозкового каналу, причому вдається діагностувати як гострий, так і хронічний процеси. У дослідженнях М.Массона та співавт. (1989) діагностична чутливість методу склала 100%, а точність — 93%. Однак не тільки при ускладненому характері незрощення доцільно, на думку В.І.Шевцова зі співавт. (1998), використовувати даний вид діагностики. Авторами запропонована методика, яка дозволяє оцінювати окремі фази остеогенезу, виявляти порушення динамічної рівноваги між процесами кісткоутворення і кісткоруйнування, що дає можливість своєчасно виконувати медикаментозну корекцію і коригувати режим distraкції.

На думку J.Goulet, T.Bray (1993), досягнення хороших результатів при лікуванні даної категорії хворих можливо тільки при ретельній критичній оцінці клінічної ситуації, до якої входить: вид перелому, тяжкість пошкодження при відкритому переломі, види застосованого лікування на попередніх етапах і їх результати, наявність інфекції в ділянці пошкодження на теперішній момент і в минулому, оцінка загального і локального статусу.

Неможна не погодитися з поглядами D.Wiss, W.Stetson (1996), які вважають, що хірург повинен бути наділений чітким порозумінням індивідуальних особливостей кожного конкретного випадку незрощення, тому що розроблений метод, який повністю підходить до одного конкретного хворого, не може повністю підходити до лікування всіх пацієнтів.

Таким чином, при лікуванні різних клінічних проявів дисрегенерації кісток тканини виправдано використання як оперативних, так і консервативних методів, до яких входять різні види дії на процес репаративного остеогенезу.

Існує і зовсім протилежна думка про значення мікрорухомості в ділянці перелому. Багаточисленними дослідженнями доведено, що основним фізіологічним стимулом клітинної відповіді є переривчасті, циклічні деформації, які повторюються [5, 12, 21]. Вочевидь, інгібуюча або стимулююча дія мікрорухомості в ділянці перелому визначається величиною її амплітуди.

Як показали дослідження Н.Аро зі співавт. (1993), при подібному навантаженні виникає фізіологічна напруга, що призводить до стимулювання як біохімічних, так і біоелектричних механізмів, які підтримують нормальний рівень регенераторних процесів і попереджають розвиток остеопенії, обумовленої ненапруженістю.

Необхідність використання мікрорухомості в ділянці перелому для оптимізації умов протікання репаративного остеогенезу була врахо-

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

вана С.С.Ткаченко зі співавт. (1988) при створенні авторської пластини для накісткового остеосинтезу, яка не включає кістку з-під навантаження і не спотворює «репаративний електрогенез». Це створює умови для остеорепації за наступною схемою: деформація кістки — індукція електропотенціалів — вплив на мікроциркуляцію, пов'язані з перерозподілом електричних зарядів на біологічних мембранах — нормалізація умов життєдіяльності кісткової тканини.

Враховуючи схожі принципи, К.М.Sturmer (1996) пропонує використовувати еластичний накістковий остеосинтез, який, на думку автора, більш безпечний і фізіологічний у порівнянні з класичним.

При наявності нестабільного характеру первинного перелому і після невдалих спроб досягти зрощення при гіпертрофічному незрощенні, на думку P.Segelov (1990), слід досягти відновлення фіксації шляхом відкритої репозиції відламків з наступною стабілізацією компресуючою пластиною. Автор також рекомендує використовувати адекватний розріз, не залишаючи надкісницю, та пластину адекватної довжини на відповідній стороні кістки. Однією зі стандартних технік при лікуванні неускладне-

них гіпертрофічних суглобів вважається застосування інтрамедулярного фіксатора.

Важливість і необхідність прикладання поперемих навантажень «стискання — розтискання» та дозування навантаження на формування регенерату показана в роботах Г.А.Ілізарова, представників його школи і послідовників його методу. Застосування методу позаовгнищевої фіксації, як справедливо відмітив М.Є.Кухтяк (1986), у ряді випадків є альтернативою погрузному остеосинтезу.

Слід також відмітити, що більшість авторів вважає недоцільним при такому стані відламків втручатися безпосередньо в ділянку перелому. При такому підході виключається додаткова травматизація періоститу, мозолі і фіброзних тканин навкруги фрагментів. Доведено, що навіть між відламками фіброзні тканини наділені доброю регенеративною потенцією, тому їх видалення під час оперативного втручання не є виправданим.

На сьогодні поза увагою дослідників залишається та потребує вивчення ціла низка невирішених питань, серед яких: вплив йоддефіцитних станів на кістку, стадійність загоєння кісткових дефектів та морфологічні особливості процесу в умовах йоддефіциту при порушенні балансу тиреоїдних гормонів в організмі.

Література

Список літератури (36 джерел) в редакції.

В.М.Шимон, М.М.Гелета. Влияние дефицита йода на состояние скелета и репаративный остеогенез. Ужгород, Украина.

Ключевые слова: дефицит йода, кость, перелом, репаративная регенерация.

Статья является аналитическим обзором литературы, в которой идет речь о репаративной регенерации костей в условиях дефицита йода. Приводятся данные литературы о влиянии йоддефицитных состояний на процессы регенерации, а также оптимальные методы лечения больных с переломами костей при дефиците йода.

V.M.Shimon, M.M.Geleta. Influence of iodine deficiency on skeleton condition and reparative osteogenesis. Uzhgorod, Ukraine.

Key words: iodine deficiency, bone, fracture, reparative regeneration.

This article is a review of literature. Data about influence of iodine deficiency on regeneration processes is shown. The optimal methods of treatment of the patients with iodine deficiency are shown.

Надійшла до редакції 11.04.2009 р.