

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТАДИЯХ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ

А. Т. Бруско, Г. В. Гайко

ГУ "Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины", г. Киев

MODERN CONCEPTS OF STAGES OF BONE TISSUE FRACTURES REPARATIVE REGENERATION

A. T. Brusco, G. V. Gaiko

The theoretical aspects, stages and phases of reparative regeneration of bone tissue has been stated, the role of post-traumatic disorders of blood supply in the healing of bone fractures has been negotiated.

Key words: reparative regeneration of bone tissue, bone fracture healing stage, post-traumatic circulatory disorders.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО СТАДІЇ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ

А. Т. Бруско, Г. В. Гайко

Наведено сучасний погляд на теоретичні аспекти, стадії та фази репаративної регенерації кісткової тканини. Визначено вплив посттравматичних розладів кровопостачання на загоєння перелому кісток.

Ключові слова: репаративна регенерація кісткової тканини, стадії загоєння перелому, посттравматичний розлад кровопостачання.

Вступление

Репаративная регенерация костной ткани, или репаративный остеогенез, как теоретическая и практическая проблема в травматологии и ортопедии является центральной [5, 8, 9, 10, 13, 14, 17]. В основе репаративной регенерации костной ткани лежит пролиферация мезенхимальных стволовых клеток и их дифференцировка в костные клетки – специализированные клетки, ответственные за остеогенез и формирование остеогенной ткани [1, 2, 7, 12, 24].

Переломы костей всегда сопровождаются острыми циркуляторными нарушениями кровоснабжения, вызывающими развитие патологических изменений в травмированных органах и тканях опорно-двигательной системы (ОДС) [13, 15, 16, 27]. Степень этих изменений в тканях конечности зависит от тяжести травмы и вызванных циркуляторных расстройств кровоснабжения, а также от скорости и полноты их компенсации, во многом обусловленной своевременной и адекватно оказанной медицинской помощью. В условиях компенсированных посттравматических циркуляторных расстройств кровоснабжения формируется костный дифферон – пул костных клеток, состоящий, в первую очередь, из клеточных элементов остеобластического типа, синтетическая и секреторная активность которых обеспечивают остеогенез, восстановление костной ткани и, в конечном счете, заживление перелома [7, 11, 19, 22]. При суб- (неполная компенсация из-за частичной блокады) или декомпенсиро-

ванных (полная блокада кровоснабжения тканей в области перелома) расстройствах кровоснабжения формирование костного дифферона нарушается. Остеогенные клетки дифференцируются в фибро- и хондробласты, ответственные за образование фиброзной и хрящевой тканей. Кроме того, формирование этих тканей происходит на фоне выраженных дегенеративных и некротично-деструктивных процессов, вызванных ишемией, что еще больше осложняет перспективу костного сращения отломков. В связи с этим раннее и полное восстановление (компенсация) тканевого кровоснабжения в области перелома является определяющим биологическим фактором, детерминирующим пролиферацию, направление и специализацию клеток, обеспечивающих костеобразование и полноценное костное сращение отломков. Поэтому оптимизация репаративного остеогенеза прежде всего предполагает создание благоприятных условий для максимально возможной ранней и полной компенсации первичных, вызванных непосредственно травмой, и предупреждения вторичных, возникающих вследствие оказания медицинской помощи, расстройств кровоснабжения.

Современный этап развития представлений о репаративной регенерации тесно связан с достижениями регенеративной медицины. В этой области разрабатываются вопросы восстановления структуры органов и тканей, в том числе костной, и их функций путем имплантации стволовых клеток большого или аллогенного клеточного материала [3, 18, 20, 23, 25–28]. Также регенеративная медицина

рассматривает использование физиологически активных веществ, таких как факторы роста, костные морфогенетические белки и многих других, имеющих непосредственное отношение к индукции репаративного остеогенеза, активизации пролиферации имплантированных клеток и их специализации в формировании костного дифферона, ответственного за костеобразование при заживлении перелома. Это открывает новые эффективные возможности управления репаративным остеогенезом при переломах и оперативных вмешательствах на костях и суставах.

Дальнейшее развитие теоретических основ и выяснение механизмов компенсаторных процессов при повреждениях и заболеваниях ОДС, в том числе и нарушений органного и регионального кровоснабжения, являются одним из актуальных направлений. От состояния и степени (скорости и полноты) компенсаторного восстановления кровоснабжения зависят жизнеспособность тканей, полноценность репаративных процессов и сроки заживления переломов, возможность развития различных осложнений, в первую очередь, гнойно-воспалительных, определяющих степень восстановления анатомической целостности и формы кости и в целом функцию поврежденной конечности.

Цель исследования: изучить рентгенологические и гистоморфологические особенности заживления переломов костей в зависимости от анатомической локализации повреждения и условий фиксации костных фрагментов.

Материалы и методы

Рентгенологические и гистоморфологические особенности заживления переломов костей изучены нами в эксперименте и клинике в зависимости от анатомической локализации повреждения (эпиметафиз и диафиз), условий фиксации костных фрагментов (нестабильная и стабильная фиксация, дистракция костных отломков) и при использовании костной пластики и других материалов в различные сроки наблюдения [2–6].

Результаты и их обсуждение

Показано, что в губчатых отделах костей репаративный процесс протекает преимущественно за счет эндостального костеобразования, а при переломах диафиза сращение костных отломков формируется в основном за счет периостальной мозоли, размеры развития которой зависят от степени подвижности костных отломков. В условиях анатомического сопоставления и стабильной фиксации отломков наступает костное сращение. При нестабильной фиксации из-за вторичных нарушений кровоснабжения, как правило, развивается фиброзно-хрящевое сращение костных отломков.

Известно, что формирование костной ткани в процессе заживления перелома костей, также как и гистогенез при повреждениях других тканей, протекает стадийно [2, 11, 12]. На основе системных представлений и оценки результатов многочисленных клинических и экспериментальных наблюдений над динамикой сращения костных отломков мы определили фазность и стадийность репаративного остеогенеза. Они рассматриваются как однонаправленный

процесс, протекающий с закономерной последовательностью морфологических изменений регенерата. Нами выделены следующие стадии заживления переломов костей:

- первая – репаративная реакция;
- вторая – формирование сращения костных отломков;
- третья – сращение костных отломков, при этом различаем возможные его варианты:
 - a) первичное костное сращение,
 - b) фиброзно-хрящевое сращение,
 - c) вторичное костное сращение;
- четвертая – функциональная перестройка костной мозоли и сросшихся костных отломков с формированием органной структуры кости.

В первой стадии заживления перелома – стадии репаративной реакции – выделяем **четыре фазы**, уточняющие и раскрывающие пусковой механизм и морфологическую сущность репаративного остеогенеза, отражающую фазность изменений клеток и внеклеточного матрикса в условиях посттравматических нарушений микроциркуляции:

- первая – острые посттравматические циркуляторные нарушения тканевого кровоснабжения;
- вторая – дегенерация, некроз клеток и дезорганизация межклеточных структур;
- третья – пролиферация мезенхимальных стволовых клеток, сохранивших жизнеспособность;
- четвертая – дифференцировка пролиферирующих клеток в направлении формирования костного дифферона – гистогенетического ряда костных клеток от мезенхимальной стволовой – к преостеобластам, остеобластам и к дефинитивному типу костных клеток – остецитам, то есть группы специализированных клеток, ответственных за синтез костного вещества.

Заживление перелома – биологический процесс, протекающий во времени и пространстве, находится под постоянным влиянием многих внутренних и внешних, местных и общих факторов. Гистогенез костной ткани происходит благодаря функциональной активности специализированных костных клеток – остеобластов, синтезирующих и секретирующих остеоидное вещество, минерализация которого приводит к формированию грубоволокнистой костной ткани и так называемого первичного костного сращения, соединяющего костные отломки. В дальнейшем грубоволокнистая костная ткань в процессе физиологической перестройки рассасывается остеокластами и, благодаря функциональной активности остеобластов, замещается пластинчатой компактной и губчатой костной тканью.

Оптимальное проявление описанных фаз репаративной реакции можно наблюдать только в условиях ранней и полной компенсации посттравматических нарушений кровоснабжения, например, при переломах без смещения и при стабильной фиксации костных отломков, а также отсутствии нарушений гомеостатических функций органов и систем организма. Тогда как при высокоэнергетических переломах, сопровождающихся субкомпенсированными или декомпенсированными нарушениями кровоснабжения, значительным смещением и нестабильной фиксацией костных отломков и другими расстройствами жизненноважных функций организма, гистогенез костной ткани нарушается. В этих случаях на фоне распространенных дегенеративно-некротических изменений тканей между костными отломками формируются

фиброзная и хрящевая ткани. Наиболее вероятным исходом такого фиброзно-хрящевого сращения является ложный сустав или, реже, после длительной десмальной и эндохондриальной оссификации – вторичное костное сращение.

Острые посттравматические циркуляторные нарушения кровоснабжения тканей в области перелома (первая фаза первой стадии) зависят, прежде всего, от тяжести травматического фактора. Они характеризуются кровоизлияниями, отеком, плазмостазом, формированием кровяных сгустков и тромбообразованием, сопровождаются появлением макрофагальной инфильтрации и, как правило, развитием диффузных ишемических дегенеративно-некротических изменений в тканях. Продолжительность этой фазы составляет 6–18 ч с момента травмы.

После фазы острых посттравматических циркуляторных расстройств в травмированных тканях на участках с нестойкой компенсацией нарушений кровоснабжения возникают признаки некроза и дезорганизации тканевых структур, нарастает макрофагальная клеточная инфильтрация. Продолжительность второй фазы – 8–24 ч после травматического повреждения.

В третьей фазе репаративной реакции, через 24–72 ч после перелома, при восстановившемся кровоснабжении отмечается пролиферация мезенхимальных стволовых клеток костного мозга, перицитов микроциркуляторного русла, периоста, эндоста с формированием остеогенной ткани. В зависимости от топографии пролиферирующих клеток различают эндостальное (клетки костного мозга), периостальное (клетки периоста) и интермедиарное (клетки костного мозга и сосудов центральных каналов на участках перелома между компактной костью) костеобразование.

И, наконец, в четвертой фазе репаративной реакции в местах компенсированных нарушений кровоснабжения и достаточной оксигенации клеточные элементы остеогенной ткани активно пролиферируют и дифференцируются в костные клетки – преостеобласты и остеобласты, синтезирующие и секретирующие остеоид, превращающийся после минерализации в грубоволокнистую костную ткань. В этой же стадии активизируются остеокласты, резорбирующие некротизированную костную ткань, особенно в краевых отделах костных отломков.

В каждом конкретном случае перелома продолжительность указанных фаз может частично перекрываться, что делает проведение между ними четкой временной границы невозможным. При переломах в условиях декомпенсации посттравматических нарушений кровоснабжения наблюдаются обширные некрозы травмированных тканей. Репаративный остеогенез может на отдельных участках возникать и быстро угасать или вообще отсутствовать. В таких случаях постепенно формируется фиброзно-хрящевое сращение костных отломков и часто развиваются осложнения гнойно-воспалительного характера.

Для нормализации жизненно важных биологических функций и восстановления гомеостаза в ответ на травму и ее последствия (ишемические повреждения) клетки с сохранившейся жизнеспособностью и клетки, поступающие в травмированные ткани по кровеносным путям из костного мозга (прежде всего, макрофаги), секретируют в межклеточную среду многочисленные физиологически активные вещества. Данные вещества принимают участие

в нормализации и регуляции пролиферативных процессов, дифференцировке клеток и в восстановлении структурно-функциональной целостности тканей.

Описанные нами фазы сращения костных отломков, характерные для первой стадии заживления перелома, не только раскрывают сущность морфологических процессов в каждом конкретном случае перелома кости, но и указывают на ведущую роль в их развитии выраженности посттравматических нарушений тканевого кровоснабжения. Это и предопределяет необходимость использования уже на раннем этапе оказания медицинской помощи пострадавшему максимально атравматических и малоинвазивных способов и средств лечения, что способствует ранней и полной компенсации посттравматических нарушений кровоснабжения тканей поврежденной конечности.

Во второй стадии – стадии формирования сращения костных отломков – при отсутствии или наличии допустимого смещения костных отломков в условиях полной компенсации посттравматических нарушений кровоснабжения прогрессирует репаративного остеогенеза между костными отломками или в каждом из костных отломков происходит на некотором отдалении от щели перелома. Как правило, уже через 3–5 суток после травмы формируются костные регенераты, постепенно распространяясь и сближаясь в течение 2–6 нед., приводят к слиянию и консолидации отломков. При неполной или частичной компенсации и декомпенсации посттравматических нарушений кровоснабжения, сопровождающихся в области перелома распространенными дегенеративными и некротическими изменениями тканей, включая костную, слияние регенератов отломков затягивается на месяцы и даже годы.

Третья стадия заживления перелома – это стадия наступившего сращения костных отломков, которое в зависимости от клеточного состава и тканевой структуры регенерата может быть первичным костным, фиброзно-хрящевым или вторичным костным сращением.

Первичное костное сращение отломков формируется в условиях ранней и полной компенсации посттравматических нарушений кровоснабжения тканей. При этом нами наблюдалась, а также описана в литературе [17], возможность прямого сращения отломков на уровне кортикального слоя путем формирования новых остеонов и их встречного роста, взаимного проникновения в центральные каналы костных отломков.

При наличии декомпенсированных циркуляторных нарушений кровоснабжения тканей (даже неполных) репаративная реакция значительно запаздывает или протекает вяло. Она возникает в отломках на значительном отдалении от щели перелома и, как правило, проявляется развитием преимущественно фиброзной, реже хрящевой, ткани. В результате наступает фиброзно-хрящевое сращение костных отломков.

Благодаря длительным процессам вторичной оссификации путем десмального остеогенеза фиброзной и эндохондриального окостенения участков хрящевой или хрящеподобной тканей сформировавшееся фиброзно-хрящевое сращение может замещаться костной тканью, формируя вторичное сращение костных отломков. Исходом такого процесса, особенно при декомпенсированных нарушениях кровоснабжения тканей, являются несращение костных отломков и формирование ложного сустава, а также возможность развития воспалительных осложнений.

Четвертая стадия заживления перелома – это стадия функциональной перестройки костной мозоли и сросшихся костных отломков, приводящая через определенное время к формированию типичной органной структуры кости. В этой стадии под влиянием функциональной дозированной и постепенно нарастающей нагрузки восстанавливаются форма кости и характерная для этой локализации структура костной ткани.

Выводы

1. Особенности течения репаративного остеогенеза при переломах костей определяются тяжестью посттравматических нарушений кровоснабжения, эффективностью их компенсации, а также биомеханическими условиями (в первую очередь, степенью анатомического сопоставления и фиксации костных отломков).
2. В условиях ранней и полной компенсации нарушений кровоснабжения, вызванных травмой, формируется первичное костное сращение отломков, тогда как при ее задержке или неполном восстановлении кровоснабжения – фиброзное сращение отломков.
3. Оптимизация репаративного остеогенеза предполагает создание благоприятных условий для максимально ранней и полной компенсации первичных, вызванных непосредственно травмой, и предупреждения вторичных, возникающих на этапах оказания медицинской помощи, расстройств кровоснабжения.
4. При лечении переломов костей наибольшее значение приобретает умение ортопеда-травматолога дифференцированно использовать в каждом конкретном случае перелома наиболее рациональный метод консервативного или оперативного лечения, который был бы максимально атравматичным, обеспечивал стабильную фиксацию отломков и раннее функциональное лечение.

Литература

1. Бруско А.Т. Экспериментально-теоретическое обоснование механизма трофического влияния функции на структурную организацию кости. Физиологическая перестройка / А.Т. Бруско, В.П. Омельчук // Вестн. травматол. и ортопед. (ЦИТО). – 1999. – № 1. – С. 29–35.
2. Бруско А.Т. Функциональная перестройка костей и ее клиническое значение / А.Т. Бруско, Г.В. Гайко. – Луганск: Луганск. гос. мед. ун-т, 2005. – 212 с.
3. Бруско А.Т. Особливості перебудови кістково-хрящових трансплантатів при заглибній алопластиці суглобових кінців кісток / Бруско А.Т., Браду Ю.І., Ганнам Х. [та ін.] // Літопис травматол. та ортопед. – К.: Ленвіт, 2000. – С. 12–14.
4. Гайко Г.В. Ортопедические осложнения и последствия гематогенно-метаэпифизарного остеомиелита у детей и подростков: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук. – К., 1984. – 41 с.
5. Гайко Г.В. Витамин D и костная система / Гайко Г.В., Калашиников А.В., Бруско А.Т. [и др.]. – К.: Книга плюс, 2008. – 176 с.
6. Гайко Г.В. Аналіз впливу аутологічних матеріалів сполучної тканини на перебіг репаративного процесу при дефекті кістки в експерименті / Гайко Г.В., Калашиников А.В., Бруско А.Т. [та ін.] // Вісн. ортопед., травматол. та протезув. – 2012. – № 1. – С. 51–60.
7. Гололобов В.Г. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон / В.Г. Гололобов, Р.В. Деев // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 9–19.
8. Климовицкий В.Г. Механизмы влияния мезенхимальных стволовых клеток на репаративный остеогенез / Климовицкий В.Г., Гринь В.К., Оксимец В.М. [и др.] // Травма. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 123–133.
9. Корж А.А. Репаративная регенерация кости / Корж А.А., Белоус А.М., Панков Е.Я. – М.: Медицина, 1972. – 232 с.
10. Корж Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе / Корж Н.А., Радченко В.А., Кладченко Л.А. [и др.] // Ортопед., травматол. и протез. – 2003. – № 2. – С. 150–169.
11. Кухарчук А.Л. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Ч. II: Стволовые пространства / Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. // Укр. мед. часопис. – 2004. – № 3 (41). – С. 99–107.
12. Лаврищева Г.И. Морфология и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко. – М.: Медицина, 1996. – 207 с.
13. Лаврищева Г.И. Регенерация и кровоснабжение кости / Лаврищева Г.И., Карпов С.П., Бачу И.С. – Кишинев: Штиинца, 1981. – 167 с.
14. Стецула В.И. Системные представления о реальной сложности заживления переломов / В.И. Стецула. // Ортопед., травматол. – 1993. – № 2. – С. 57–61.
15. Стецула В.И. Основы управляемого чрескостного остеосинтеза / В.И. Стецула, В.В. Веклич. – М.: Медицина, 2003. – 221 с.
16. Страфун С.С. Профілактика, діагностика та лікування ішемічних контрактур кисті та стопи / Страфун С.С., Бруско А.Т., Лябах А.П. [та ін.]. – К.: Стило, 2007. – 264 с.
17. Хэм А. Гистология. В 5-ти томах. Пер. с англ. / А. Хэм, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – Т. 3. – 293 с.
18. Цымбалюк В.И. Нейрогенные стволовые клетки / В.И. Цымбалюк, В.В. Медведев. – К.: Изд-во Коваль, 2005. – 596 с.
19. Abdallah B.M. Human mesenchymal stem cells: from basic biology to clinical applications / B.M. Abdallah, M. Kassem // Gene 7776. – 2008. – Vol. 15. – P. 109–116.
20. Bruder S. P. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair and skeletal regeneration therapy / Bruder S. P., Fink D. J., Caplan A. I. // J. Cell Biochem. – 1994. – Vol. 56. – P. 283–294.
21. Giannoudis P.V. Fracture healing: the diamond concept / Giannoudis P.V., Einborn T.A., Marsb D. // Injury. – 2007. – Vol. 38, Suppl. 4. – P. 53–56.
22. Griffin M. Exploring the application of mesenchymal stem cells in bone repair and regeneration / Griffin M., Iqbal S.A., Bayat A. // J. Bone Jt Surg. – 2011. – Vol. 93-B, № 4. – P.427–434.
23. Pittenger M.F. Human mesenchymal stem cells: progenitor cells for cartilage, bone, fat and stroma / Pittenger M.F., Mosca J.D., Mcintosh K.R. // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2000. – Vol. 251. – P. 3–11.
24. Schindeler A. Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture / Schindeler A., McDonald M.M., Bokko P. [et al.] // Semin. Cell. Dev. Biol. – 2008. – Vol. 19. – P. 459–466.
25. Schrepper S. Stem cell transplantation: the lung barrier / Schrepper S., Deuse T., Reichenspurner H. [et al.] // Transplant. Procs. – 2007. – Vol. 39. – P. 573–576.
26. Simpson A.H. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing / Simpson A.H., Mills L., Noble B. // J. Bone Jt Surg. – 2006. – 2006. – Vol. 88-B. – P. 701–705.
27. Solheim E. The relationship between revascularisation and osteogenesis in fresh or demineralised bone grafts / Solheim E., Pinbolt E. M., Talsnes O. [et al.] // Eur. Surg. Res. – 2001. – Vol. 33. – № 1. – P. 42–46.
28. Zimmermann G. Трансформирующий фактор роста (ТФР)- β как маркер замедленного сращения переломов / Zimmermann G., Henle P., Kusswetter M. [et al.] // Ортопед., травматол. и протез. – 2009. – № 1. – С. 57–65.