

Г. В. Гайко, А. Т. Бруско

Государственное учреждение “Институт травматологии и ортопедии НАМН Украины”, 01054 Киев

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ И РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТЕЙ С ПОЗИЦИЙ СИСТЕМНЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

Показано значение системного подхода как общей методологии в раскрытии и понимании морфологической сущности и механизмов физиологической и репаративной регенерации костной ткани в норме, при переломах костей, и определении стадийности сращения костных отломков, роли в этих процессах собственных источников мезенхимальных стволовых клеток. Доказана прямая зависимость перестройки костной ткани и заживления переломов от степени расстройств кровоснабжения костной ткани, раскрыты их генез и механизмы компенсации. Показана перспективность коррекции посттравматических расстройств кровоснабжения и ее влияние на заживление переломов костей.

Ключевые слова: физиологическая и репаративная регенерация костной ткани, стадии заживления перелома, посттравматические расстройства кровоснабжения.

Проблема физиологической и репаративной регенерации костной ткани, или остеогенеза, в травматологии и ортопедии является центральной. В основе приспособительных изменений опорно-двигательной системы к постоянно изменяющимся условиям внешней среды и восстановления анатомической целостности и функции костного органа после травм и заболеваний костей и суставов лежат процессы пролиферации и дифференцировки клеток [2, 4, 18, 21, 33, 37]. Адаптационная перестройка костной ткани и формирование костной мозоли регулируются многочисленными биологическими и физиологическими активными веществами, к которым относятся факторы роста, — прежде всего костные морфогенетические белки, антиоксиданты, гормоны, провоспалительные цитокины, витамины и др. [8, 13, 15]. Источником репаративного остеогенеза являются мезенхимальные стволовые клетки костного мозга, периоста, эндоста и другие недифференцированные клеточные элементы [16, 17, 31]. Биологическая способность поврежденной костной ткани к репаративному остеогенезу и формирование полноценного сращения костных отломков реализуются в большинстве случаев переломов только при наличии

оптимальных условий, которые необходимо создавать, начиная с момента травмы и заканчивая восстановлением анатомической целостности поврежденной кости и функции травмированной конечности. В представленной работе предпринята попытка обобщить указанные биологические процессы с позиций системных представлений — современной методологии научного познания, нашедшей широкое применение во многих областях науки и практической деятельности.

Системные представления об опорно-двигательной системе

В основу системных представлений об опорно-двигательной системе (ОДС) как биологическом объекте высокой сложности положены данные литературы и собственных исследований [22, 24, 25]. Термины “системный, или системно-структурный подход”, “общая теория систем”, “системный анализ” являются синонимами и в настоящее время используются при проведении научных исследований независимо от области знаний. Основоположником системного подхода считают *L. von Bertalanffy* — австрийского ученого-теоретика, с 1949 г. проживавшего в США и Канаде и обоснов-

Г. В. Гайко — директор института, акад. НАМН Украины (travma@rgl.net.ua)

А. Т. Бруско — руководитель отдела патоморфологии с экспериментально-биологическим отделением, д.м.н., профессор

вавшего в своих работах, начиная с 30-х годов минувшего столетия, это новое методологическое направление в познании мира [30]. Системный анализ требует изучения объектов как целостной системы независимо от сложности их структурно-функциональной организации. Специфическим признаком системы является иерархичность, позволяющая говорить об уровнях ее организации. Элементы одного уровня уже в качестве подсистемы формируют новую систему, которая, в свою очередь, является элементом более высокого уровня иерархии объекта.

ОДС — от уровня отдельных клеток до уровня целостного организма — это динамическая анатомо-функциональная структура с многоуровневой иерархической организацией, сложившейся в процессе эволюционного и онтогенетического развития, которая обеспечивает в нормальных условиях длительное и стабильное существование организма.

В настоящее время наиболее широко известна и используется структурно-функциональная организация ОДС, в которой различают пять иерархических уровней:

- клеточный,
- специализированные структурно-функциональные элементы, или капиллярно-тканевые системы (КТС),
- органный,
- непосредственно взаимодействующие органы,
- целостный аппарат движения [25].

Необходимо также исходить из того, что каждый из выделенных уровней, сам по себе представляет определенную систему, требующую для ее познания, исходя из ее сложности, функциональной специфики, межуровневой взаимосвязи и подчиненности вышестоящему уровню, специальных исследовательских подходов и методов изучения. Органный уровень иерархической организации костей, являющийся объектом рассмотрения в данной статье, базируется на подчиненных ему, соответственно, клеточном уровне и уровне специализированных КТС. В свою очередь, органный уровень ОДС (кость) является составным элементом более высокого уровня иерархии — уровня непосредственно взаимодействующих органов (например, позвоночный столб, позвоночный столб и таз, таз и конечность, конечность, сустав и др.). Каждому из иерархических уровней ОДС присущи усложняющиеся, отличающиеся специфичностью функции, которые регулируются и интегрируются кровоснабжением и иннервацией. Уровень непосредственно взаимодействующих органов формирует более высокий уровень — уровень целостной ОДС, на котором осуществляется вся сложность

статико-локомоторных функций целостного организма, направленных на приспособление к постоянно изменяющимся условиям внешней среды и обеспечение всесторонних жизненных потребностей.

Физиологическая регенерация костей

Результаты собственных экспериментальных и клинических исследований подтвердили выводы наших предшественников о тесной взаимозависимости структурной организации и формы костей от условий функциональной нагрузки [20, 42], однако только во второй половине XX столетия впервые было установлено, что механизм этой зависимости реализуется через непосредственное влияние функции на внутрикостное кровоснабжение [23, 25]. Биомеханическими экспериментами убедительно доказано, что в основе этого механизма лежат гидродинамические эффекты эластических деформаций (ГЭЭД), возникающие в деформирующейся кости, степень проявления которых прямо зависит от величины механических напряжений в костной ткани [3, 5]. Нами также показано, что в процессе филогенеза и онтогенеза человека и животных устанавливается определенный уровень двигательной активности, обозначаемый нами как стереотип функциональной нагрузки (СФН). При этом масса костной ткани в условиях сформировавшегося СФН остается постоянной, поскольку физиологические процессы перестройки костной ткани (остеогенез и остеорезорбция) уравновешены. Сбалансированность этих физиологических процессов нарушается при формировании нового уровня СФН, который происходит только в условиях продолжительного и устойчивого снижения или повышения двигательной активности организма и продолжается до тех пор, пока не установится новый уровень СФН. Формирование нового уровня СФН — это период временного несоответствия количества костной ткани функциональной нагрузке, которое благодаря активизации физиологической или, реже, развитию в условиях функциональных перегрузок патологической перестройки постепенно устраняется, что сопровождается изменением костной массы адекватно функции. При повышении уровня СФН костная масса увеличивается, а при его снижении, соответственно, уменьшается.

Известно, что физические тела, в том числе биологические, при физической нагрузке поддаются деформированию. Характер деформаций (эластических или пластических) соответствует величине возникающих механических напряжений. Для разных материалов существует определенный диапазон оптимальных эластических деформаций,

при которых тела после снятия силового воздействия восстанавливают свою структуру и форму, что особенно важно для биологических объектов, в том числе кости. Для губчатой и компактной костной тканей, учитывая их видовые и возрастные особенности строения и биомеханические свойства, характерен свой определенный, физиологически оптимальный уровень механических напряжений. Поскольку диапазон величин эластических деформаций нормальной костной ткани постоянный, то его нормализация в процессе формирования нового уровня СФН в естественных условиях происходит благодаря активизации физиологической перестройки, которая направлена на восстановление такого количества костной ткани, при котором оптимизируется величина механических напряжений, адекватно воздействующим нагрузкам [1]. При стойком уменьшении величины и снижении интенсивности функциональной активности количество и структура костной ткани не отвечают уровню функциональной нагрузки, оптимальный диапазон эластических деформаций не соответствует уровню механических напряжений, что сопровождается снижением ГЭЭД, ухудшением микроциркуляторного обеспечения, снижением уровня метаболизма и активизацией резорбционных процессов костной ткани, вызывающих потерю костной массы. При стойком увеличении функциональной активности в условиях недостаточного количества костной ткани уровень эластических деформаций превышает оптимальный диапазон, вызывая возрастание ГЭЭД. В этих условиях активизируются синтетическая и секреторная функции остеобластов, направленные на устранение дефицита костной ткани, адекватно действующим нагрузкам и формированию нового уровня СФН. Только при соответствии количества костной ткани функциональной нагрузке стабилизируются оптимальный диапазон эластических деформаций и уровень ГЭЭД, микроциркуляция и метаболизм костной ткани, а процессы физиологической перестройки (остеогенез и остеорезорбция) сбалансированы.

Итак, оптимальные ГЭЭД определяются величиной механических напряжений и количеством (массой) костной ткани. Стойкое увеличение функциональной нагрузки сопровождается нарастанием костной массы путем активизации остеогенеза, а уменьшение, соответственно, — рассасыванием и уменьшением количества костной ткани. При этом нарастание костной массы приводит к снижению, а ее уменьшение — к повышению уровня механических напряжений. В результате устанавливается свойственный для костной ткани оптимальный диапазон механических напряжений и вызываемый

ими уровень ГЭЭД. Считаем, что эти биологические механизмы являются реальным естественным регулятором физиологической перестройки костей, в процессе которой изменяется количество (масса) костной ткани адекватно условиям функциональной нагрузки и формированию нового уровня СФН. То есть, чтобы кость могла осуществлять свое функциональное предназначение и обеспечивать функцию ОДС в различных условиях двигательной активности организма, происходит не только перестройка структуры, но изменяется и количество костной ткани в единицу ее объема. Эти процессы характеризуют уровни механических напряжений в костной ткани и приспособительную оптимизацию прочностных свойств кости как интегрального и основного показателя способности выдерживать механические напряжения в процессе функциональной нагрузки.

Установленная нами тесная зависимость между количеством и уровнем механических напряжений костной ткани в различных условиях функциональной нагрузки является необходимой, существенной, устойчивой и повторяющейся в зависимости от двигательной активности. Это позволяет квалифицировать выявленную зависимость как биологический закон соответствия количества костной массы функциональной нагрузке [1] и как наиболее оптимальное физиологическое состояние костной системы, при котором проявляются адекватные ГЭЭД, являющиеся физиологическим механизмом обеспечения внутрикостного кровоснабжения и метаболизма — основы стабильной структурно-функциональной организации костной ткани и кости как органа опоры и движения.

Репаративная регенерация костей

В основе репаративной регенерации костной ткани лежит пролиферация мезенхимальных стволовых клеток и формирование остеогенной ткани, клеточные элементы которой при оптимальных общих и местных условиях дифференцируются в костные клетки — специализированные клетки, ответственные за остеогенез. На клеточном уровне под контролем генетического аппарата протекают обновление клеточного состава и метаболизм специализированных клеток, их взаимодействие с непосредственной внутренней средой, что обеспечивает жизнеспособность клеточных элементов в составе КТС. В норме жизнеспособность и функционирование КТС осуществляются только в условиях циркуляторно-метаболического соответствия, которое нарушается при травматических повреждениях и заболеваниях. В зависимости от тяжести посттравматических расстройств кровоснабжения, степени и скорости их компенсации изменяется структурно-

функциональная организация КТС, проявляющаяся дегенеративно-некротическими процессами, нарушениями пролиферации, специфической дифференцировки клеточных элементов и формирования костного дифферона, что сопровождается нарушениями репаративного остеогенеза и формирования костного сращения отломков.

Для нормализации жизненных биологических функций и восстановления гомеостаза в ответ на травму и ее последствия (ишемические повреждения) клетки, сохранившие жизнеспособность, и клетки, поступающие в травмированные ткани по кровеносным путям из костного мозга (прежде всего, макрофаги), секретируют в межклеточную среду многочисленные физиологически активные вещества, которые принимают участие в нормализации и регуляции пролиферативных процессов, дифференцировке клеток и восстановлении структурно-функциональной целостности КТС. В благоприятных условиях репаративные процессы приводят к восстановлению КТС тканей как совокупности КТС и костного органа. При этом следует учитывать естественные потенции восстановления и специфику КТС разных органов ОДС (кость, мышцы и другие тканевые и органые структуры).

Определяющим биологическим фактором, детерминирующим пролиферацию, направление и специализацию клеток, обеспечивающих костеобразование и полноценное костное сращение отломков, является раннее и полное восстановление (компенсация) тканевого кровоснабжения в области перелома. Переломы костей всегда сопровождаются острыми циркуляторными нарушениями кровоснабжения, вызывающими развитие патологических изменений в травмированных органах и тканях ОДС [19]. Степень этих изменений в тканях конечности зависит от тяжести травмы и вызванных ею циркуляторных нарушений кровоснабжения, а также от скорости и полноты их компенсации, во многом определяющейся своевременным и адекватным объемом оказания квалифицированной медицинской помощи. В условиях компенсированных посттравматических циркуляторных нарушений кровоснабжения формируется костный дифферон — пул костных клеток, состоящий, в первую очередь, из клеток остеобластического типа, синтетическая и секреторная активность которых обеспечивают остеогенез, восстановление костной ткани и, в конечном счете, заживление перелома. При суб- (неполная компенсация из-за частичной блокады) или декомпенсированных (полная блокада кровоснабжения тканей в области перелома) нарушениях кровоснабжения формирование костного дифферона нарушается, остеогенные клетки дифференцируются в фибро- и хонд-

робласты, ответственные за образование фиброзной и хрящевой тканей. Кроме того, формирование этих тканей происходит на фоне выраженных дегенеративных и некротично-деструктивных процессов, вызванных ишемическими повреждениями, что еще больше осложняет перспективу костного сращения отломков. Поэтому оптимизация репаративного остеогенеза прежде всего предполагает создание благоприятных условий для максимально возможно ранней и полной компенсации первичных (вызванных непосредственно травмой) и предупреждения вторичных (возникающих на этапах оказания медицинской помощи) расстройств кровоснабжения.

Рентгенологические и гистоморфологические особенности заживления переломов костей нами изучены в эксперименте и клинике в зависимости от анатомической локализации повреждения (эпиметафиз и диафиз), условий фиксации костных фрагментов (нестабильная и стабильная фиксация, дистрация костных отломков) и при использовании костной пластики и других материалов в различные сроки наблюдения. 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 [12]. Учитывая анатомо-функциональные и гистологические особенности костей как опорных структур, гистогенез костной ткани в норме (физиологическая перестройка) и при репаративном остеогенезе имеет определенные особенности. На основе системных представлений и оценки результатов многочисленных клинических и экспериментальных наблюдений динамики сращения костных отломков нами определены фаза и стадийность репаративного остеогенеза, которые рассматриваются как однонаправленный процесс, протекающий с закономерной последовательностью морфологических изменений регенерата. Нами выделены следующие стадии заживления переломов костей:

- 1) репаративная реакция,
- 2) формирование сращения костных отломков,

- 3) сращение костных отломков, при этом различаем возможные его варианты:
 - а) первичное костное сращение,
 - б) фиброзно-хрящевое сращение,
 - в) вторичное костное сращение;
- 4) функциональная перестройка костной мозоли и сросшихся костных отломков с формированием органичной структуры кости.

В первой стадии заживления перелома — стадии репаративной реакции — выделяем четыре фазы, уточняющие и раскрывающие пусковой механизм и морфологичную 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 — остеоцитам, то есть группы специфических 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 специальных 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 замещается благодаря функциональной активности остеобластов 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 при отсутствии нарушений гомеостатических функций органов и систем организма. Однако при высокоэнергетических переломах, сопровождающихся суб-

компенсированными или декомпенсированными нарушениями кровоснабжения, значительным смещением и нестабильной фиксацией костных отломков и другими расстройствами жизненно важных функций организма, гистогенез костной ткани нарушается. В этих случаях на фоне распространенных дегенеративно-некротических изменений тканей между костными отломками формируются фиброзная и хрящевая ткани — фиброзно-хрящевое сращение, наиболее вероятным исходом которого является ложный сустав или, реже, после длительной десмальной оссификации — вторичное костное сращение.

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

После фазы острых посттравматических циркуляторных нарушений в травмированных тканях на участках с нестойкой компенсацией нарушений кровоснабжения развиваются 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, эндотелия микроциркуляторного русла, периоста, эндоста с формированием полей 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) остеобразование. В каждом конкретном случае перелома продолжительность указанных фаз может частично перекрывать друг друга, что делает проведение между ними четкой временной границы невозможным. И, наконец, в четвертой фазе репаративной реакции в местах компенсированных нарушений кровоснабжения и достаточной оксигенации клеточные элементы остеогенной ткани активно пролиферируют и дифференцируются в направлении костных клеток — преостеобласты и остеобласты, синтезирующие и секретирующие остеоид, превращающийся после минерализации в

молодую грубоволокнистую костную ткань. В этой же стадии активизируются остеокласты, которые резорбируют некротизированную костную ткань, особенно в краевых отделах костных отломков. 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, не развиваться. В таких случаях постепенно формируется фиброзно-хрящевое сращение костных отломков и часто развиваются осложнения гнойно-воспалительного характера.

Описанные фазы сращения костных отломков, характерные для первой стадии заживления перелома, не только раскрывают сущность морфологических процессов, наблюдающихся в каждом конкретном случае перелома кости, но и указывают на ведущую роль в их развитии выраженности посттравматических нарушений тканевого кровоснабжения. Это и предопределяет необходимость проведения и 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 небольшого смещения костных отломков в условиях полной компенсации посттравматических нарушений кровоснабжения прогрессирующее репаративное остеогенеза между костными отломками или в каждом из костных отломков на некотором отдалении от щели перелома, как правило, уже через 3-5 сут после травмы приводит к формированию костного регенерата (мозоль), который постепенно, распространяясь в дистальном и проксимальном направлениях, в течение 2-6 недель сближаясь, приводит, как правило, к их слиянию и консолидации отломков. При неполной, или частичной компенсации посттравматических нарушений кровоснабжения, сопровождающихся в области перелома распространенными дегенеративными и некротическими изменениями тканей, включая и костную, слияние регенератов отломков затягивается на месяцы и даже годы, исходом которого чаще всего являются несращения костных отломков и ложные суставы. Декомпенсированные нарушения кровоснабжения тканей между костными отломками сопровождаются распространенными некрозами тканей, развитием фиброзной и, частично, хрящевой тканей, а также гнойными воспалительными осложнениями в области перелома.

Третья стадия заживления перелома — это стадия наступившего сращения костных отломков, которое в зависимости от его клеточного состава и тканевой структуры 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 [27] возможность прямого сращения отломков на уровне кортикального слоя путем формирования новых остеонов и их встречного роста, взаимного проникновения в центральные каналы костных отломков. В условиях неполного (или декомпенсированного) кровоснабжения тканей в области перелома развиваются некрозы костной и мягких тканей, репаративная реакция значительно запаздывает или протекает вяло, возникает в отломках на значительном отдалении от щели перелома и, как правило, проявляется преимущественным развитием фиброзной и, реже, хрящевой тканей. В результате наступает фиброзно-хрящевое сращение костных отломков. Сформировавшееся фиброзно-хрящевое сращение может благодаря длительным процессам вторичной оссификации путем десмального остеогенеза фиброзной и эндохондриального окостенения участков хрящевой или хрящеподобной ткани замещаться костной тканью, формируя вторичное сращение костных отломков.

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.

Таким образом, особенности течения репаративного остеогенеза при переломах костей определяются тяжестью общего состояния пострадавшего и посттравматических нарушений кровоснабжения, эффективностью их компенсации, а также биомеханическими условиями (в первую очередь, степенью анатомического сопоставления и фиксации костных отломков). В связи с этим 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 фикса-

цию отломков и проведение раннего функционального лечения.

Посттравматические циркуляторные нарушения кровоснабжения тканей и их роль в репаративной регенерации

Результаты наших экспериментальных и клинических наблюдений позволили установить, что полнота компенсации нарушенного регионарного и тканевого кровоснабжения зависит от тяжести и локализации повреждения, от травматичности и инвазивности лечебных мероприятий, стабильности фиксации костных отломков. Полная и ранняя компенсация нарушений кровоснабжения тканей в области повреждения наступает, как правило, при переломах без смещения костных отломков, без обширного повреждения мягких тканей и магистральных сосудов.

В каждом отдельном случае перелома можно наблюдать полную компенсацию, частичную, или субкомпенсацию и декомпенсацию кровоснабжения поврежденных тканей. Циркуляторные нарушения — это расстройства тканевого кровоснабжения, вызванные травматическим воздействием на ткани и сосуды или его последствиями, сопровождающиеся различной степенью выраженности тканевой гипо- или аноксии.

По своему генезу посттравматические циркуляторные нарушения кровоснабжения тканей мы подразделяем на первичные, вызванные непосредственно травмой, и вторичные, возникающие вследствие неадекватно проводимых и использования неоправданно травматических лечебных воздействий, а также из-за подвижности костных отломков при их нестабильной фиксации.

Циркуляторные нарушения кровоснабжения тканей при переломах костей классифицируем:

по характеру течения:

- острые (до трех недель после травмы);
- хронические (более трех недель после травмы);

по степени восстановления нарушенного кровоснабжения:

- компенсированные (полное восстановление кровоснабжения тканей);
- субкомпенсированные (частичное восстановление кровоснабжения поврежденных тканей);
- декомпенсированные (блокада путей циркуляции крови);

по степени стабильности наступившей компенсации:

- устойчивые, когда внешние воздействия, включая проводимые лечебные манипуляции, не при-

водят к срыву установившейся компенсации кровоснабжения;

- неустойчивые, когда местные резервные компенсаторные возможности сосудистых путей кровоснабжения ограничены, и дополнительные внешние воздействия, включая лечебные, могут привести к декомпенсации кровоснабжения тканей.

Нами разработана концептуальная модель механизма компенсации нарушений регионарного кровоснабжения при переломах костей. Данные собственных экспериментальных и клинических исследований периферического кровоснабжения при переломах указывают на то, что ведущими факторами, определяющими течение репаративного остеогенеза, являются скорость и полнота компенсации посттравматических циркуляторных нарушений кровоснабжения тканей, главными причинами которых являются повреждение внутрикостных сосудов и сосудов мягких тканей, отек и тромбообразование, уменьшение артерио-венозного градиента внутрисосудистого и тканевого (подфасциального) давлений (местный гипертензионный ишемический синдром) [26]. Сразу после травмы включаются патофизиологические механизмы, направленные на компенсаторное восстановление регионарного или сегментарного кровоснабжения. Основным из них является рециркуляторный механизм — перераспределение кровотока между источниками кровоснабжения кости и окружающих ее мягких тканей по сохранившимся целостность и проходимость сосудам. В зависимости от уровня иерархии ОДС различаем перераспределительную рециркуляцию на уровнях капиллярно-тканевых систем (между бассейнами артериол), костного органа (между сосудистыми источниками кровоснабжения кости) и, наконец, на уровне непосредственно взаимодействующих органов ОДС — между источниками кровоснабжения кости, мышц и других органов травмированной конечности или ее сегмента (перераспределение межорганного кровотока). Представленная концепция отражает с системных позиций биологическую роль рециркуляторного механизма компенсации посттравматических нарушений кровоснабжения при переломах.

Результаты наших экспериментальных и клинических исследований дают основание рассматривать неустраненную подвижность костных отломков и травматичность лечебных процедур как один из важнейших местных факторов нарушения рециркуляторного механизма восстановления кровоснабжения тканей после травм. Эти дополнительные расстройства кровоснабжения тканей усиливают проявления первичных нарушений, вызванных непосред-

ственно переломом, замедляют процесс и полноту их компенсации, обуславливая особенности морфогенеза репаративного процесса и сроки заживления переломов. В зависимости от степени восстановления васкуляризации (оксигенации) на тех или иных участках мозоли формируется костная, фиброзная или хрящевая ткани, количественное соотношение которых и определяет сроки первичного или вторичного костного сращения отломков.

Вместе с тем, когда мы говорим о компенсаторных процессах в сосудистой системе на органном уровне и уровне непосредственно взаимодействующих органов, то прежде всего следует иметь в виду:

- рециркуляторный механизм компенсации нарушений кровоснабжения после травмы — восстановление кровоснабжения путем перераспределения кровотока между различными артериальными бассейнами сегмента и конечности по сохранившим целостность и проходимость сосудам в результате артерио-венозной реакции, раскрытия капилляров и артерио-венозного шунтирования;
- изменение скорости кровотока и реологических свойств крови;
- депонирование (шунтирование) крови в коже;
- реваскуляризацию тканей — вращание сосудов в некротизированные ткани с последующим репаративным замещением их новыми и формированием сосудистых коллатералей с компенсаторной перестройкой стенок сосудистого русла [14, 25, 26].

Эти биологические процессы (рециркуляция и реваскуляризация), несмотря на их однонаправленность, — восстановление кровоснабжения и сохранение жизнеспособности травмированных тканей, — имеют разное клиническое значение.

Механизм перераспределительной рециркуляции крови уже на протяжении нескольких часов после травмы и формирование сосудистых коллатералей или окольного кровоснабжения (в течение нескольких дней) восстанавливают кровоснабжение травмированных тканей, что сохраняет возможность их дальнейшей жизнедеятельности, пролиферации и специализированной дифференцировки клеточных элементов. Компенсаторная перестройка стенок сосудов — относительно длительный приспособительный механизм, свидетельствующий о стабильности и надежности наступившей перераспределительной рециркуляторной перестройки сосудистого русла травмированного сегмента и сформировавшихся сосудистых коллатералей.

Механизм реваскуляризации направлен на репаративное замещение тканей, которые уже подверглись некротическим изменениям, и также, в конечном счете, способствует улучшению их кро-

воснабжения. Однако в условиях распространенных посттравматических некрозов костной и мышечной тканей в области повреждения этот механизм является недостаточным и более длительным, по сравнению с рециркуляторным восстановлением кровоснабжения тканей при переломе кости. По этой причине, как правило, он не способствует репаративному остеогенезу и не влияет на сроки сращения костных отломков.

Таким образом, в основе восстановления регионарного кровоснабжения после перелома костей лежит перераспределительная рециркуляция и реваскуляризация тканей, утративших жизнеспособность. Компенсация нарушенного регионарного и местного кровоснабжения, как правило, наступает в течение нескольких часов после травмы при переломах без смещения костных отломков, без обширного повреждения мягких тканей и магистральных сосудов. Субкомпенсация, или неполная компенсация, сопровождается гипоксией, которая способствует развитию фиброзной соединительной ткани, задерживает костное и обуславливает фиброзное сращение костных отломков. На участках декомпенсации возникают некрозы костной и мягких тканей, которые и служат причиной увеличения сроков лечения, формирования ложных суставов и развития гнойных осложнений.

Особенности репаративной регенерации костной ткани при использовании пластических материалов

Экспериментальными исследованиями и клиническими наблюдениями установлены особенности репаративного остеогенеза в условиях имплантации в кость свежей аутологичной, консервированной аллогенной и ксеногенной костных тканей, а также пластических материалов небиологического происхождения (прежде всего керамических), определены особенности их репаративной субституции новообразованной костной тканью и механизмы остеогенеза [6, 7, 9, 10, 40, 41]. Установлено, что свежая аутологичная костная ткань уже через 5-7 дней после имплантации подвергается некрозу. В результате сосудистой реакции и вращания в имплантат сосудов (реваскуляризация) инициируется формирование остеогенной ткани, которая, по мере прогрессирования краевой остеокластической резорбции, постепенно заполняет сосудистые каналы и щели, а также откладывается на поверхности пересаженной костной ткани. С увеличением сроков наблюдения указанные процессы приводят к полному замещению небольших костных трансплантатов новообразованной костной тканью. Сроки замещения аутологичной кости зависят прежде всего от размеров

трансплантата и состояния кровоснабжения окружающих тканей [6].

Имплантаты из аллогенной и, особенно, ксеногенной костных тканей по сравнению с аутологичной костью, хотя и подвергаются однотипным изменениям под воздействием биологических процессов, однако протекают гораздо медленнее и не всегда приводят к полному замещению пересаженной кости, особенно при трансплантации больших по размерам костных фрагментов. Наиболее активны процессы замещения и перестройки пересаженной костной ткани (особенно губчатой) наблюдаются на участках тесного контакта ее с костным ложем [6, 7, 9]. Чем меньше объем костного трансплантата и чем больше площадь его непосредственного контакта с костным ложем, тем активнее протекают указанные процессы. При использовании различных керамических материалов процессы деградаци, рассасывания и замещения их новообразованной костной тканью протекают особенно медленно [10]. Одним из основных биомеханических условий активного сращения, замещения и перестройки костного имплантата является его максимальный и тесный контакт с костным ложем. Большинство авторов отмечают значение не только индукционных, но и кондуктивных свойств пересаженной кости в механизме остеогенеза независимо от ее природы [6, 7, 9, 40, 41]. Что касается биологической роли трансплантированных керамических материалов в механизме репаративного остеогенеза, то большинство авторов отмечают, в основном, только их кондуктивные свойства, тогда как индукционный эффект (инициация остеогенеза) признается только отдельными исследователями [40, 41].

Современный этап развития представлений о репаративной регенерации тесно связан с достижениями регенеративной медицины, разрабатывающей вопросы восстановления структуры органов и тканей (том числе костной), а также их функций путем имплантации стволовых клеток больного или аллогенного клеточного материала

[11, 29, 32, 34, 35-42], использования физиологически активных веществ — таких, как факторы роста, костные морфогенетические белки и многие другие, имеющие непосредственное отношение к индукции репаративного остеогенеза, активизации пролиферации имплантованных клеток и их специализации в направлении формирования костного дифферона, ответственного за костеобразование при заживлении перелома [15, 28, 43]. Это открывает новые эффективные возможности управления репаративным остеогенезом при переломах и оперативных вмешательствах на костях и суставах. Оптимизация репаративного остеогенеза предполагает создание благоприятных условий для максимально возможной ранней и полной компенсации первичных, вызванных непосредственно травмой, и предупреждение вторичных, возникающих на этапах оказания медицинской помощи, расстройств кровоснабжения.

В этой связи дальнейшее развитие теоретических основ и выяснение механизмов компенсаторных процессов при повреждениях и заболеваниях ОДС (в том числе и нарушении органного и регионарного кровоснабжения) являются актуальными направлениями исследований, поскольку от состояния и степени (скорость и полнота) компенсаторного восстановления кровоснабжения зависят жизнеспособность тканей, полноценность репаративных процессов, сроки заживления переломов, а также возможность развития различных осложнений (в первую очередь гнойно-воспалительных), определяющих, в конечном счете, степень восстановления анатомической целостности и формы кости и, в целом, функцию поврежденной конечности. Представленная концепция перераспределительного рециркуляторного механизма компенсации посттравматических нарушений кровоснабжения указывает на реальные пути оптимизации местных условий для репаративного остеогенеза и повышения эффективности лечения переломов костей. Новые перспективы в оптимизации лечения переломов костей открывает регенеративная медицина.

Список использованной литературы

1. Бруско А. Т. Біологічний закон відповідності кількості та функції кісткової тканини // Вісн. ортопедії, травматол. та протезув. — 2010. — № 1. — С. 76-78.
2. Бруско А. Т. Функциональная перестройка кости в условиях перегрузки. Патологическая перестройка // Вестн. травматол. и ортопедии ЦИТО им. Н. Н. Приорова. — 1996. — № 1. — С. 40-46.
3. Бруско А. Т., Гайко Г. В. Функциональная перестройка костей и ее клиническое значение. — Луганск: Луганск. гос. мед. ун-т, 2005. — 212 с.
4. Бруско А. Т., Омельчук В. П. Экспериментально-теоретическое обоснование механизма трофического влияния функции на структурную организацию кости. Физиологическая перестройка // Вестн. травматол. и ортопедии ЦИТО им. Н. Н. Приорова. — 1999. — № 1. — С. 29-35.
5. Бруско А. Т., Рой І. В. Концепція стереотипу функціонального навантаження та її значення в травматології та ортопедії // Пробл. остеології. — 2000. — 3, № 2-3. — С. 10-12.

6. Бруско А. Т., Браду Ю. І., Ганнам Х. та ін. Особливості перебудови кістково-хрящових трансплантатів при глибокій алопластиці суглобових кінців кісток // Літопис травматол. та ортопед. — К.: Ленвіт, 2000. — С. 12-14.
7. Гайко Г. В. Ортопедические осложнения и последствия гематогенного метаэпифизарного остеомиелита у детей и подростков: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1984. — 41 с.
8. Гайко Г. В., Калашиников А. В., Бруско А. Т. и др. Витамин D и костная система. — Киев: Книга плюс, 2008. — 176 с.
9. Гайко Г. В., Калашиников О. В., Бруско А. Т. та ін. Аналіз впливу аутологічних матеріалів сполучної тканини на перебіг репаративного процесу при дефекті кістки в експерименті // Вісн. ортопед., травматол. та протезув. — 2012. — № 1. — С. 51-60.
10. Герцен І. Г. Остеопластичні властивості сучасних матеріалів на основі гідроксиапатиту // Вісн. ортопед., травматол. та протезув. — 2009. — № 3. — С. 40-43.
11. Гололобов В. Г., Деев Р. В. Стволовые стромальные клетки и остеобластический клеточный дифферон // Морфология. — 2003. — 123, № 1. — С. 9-19.
12. Клишов А. А. Гистогенез и регенерация тканей. — Л.: Медицина, 1984. — 232 с.
13. Климовицкий В. Г., Гринь В. К., Оксимец В. М. и др. Механизмы влияния мезенхимальных стволовых клеток на репаративный остеогенез // Травма. — 2009. — 10, № 2. — С. 123-133.
14. Конради Г. П. Регуляция сосудистого тонуса. — Л.: Наука, 1973. — 328 с.
15. Корж Н. А., Радченко В. А., Кладченко Л. А., Малышкина С. В. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе // Ортопед., травматол. и протезир. — 2003. — № 2. — С. 150-169.
16. Кухарчук А. Л., Радченко В. В., Сирман В. М. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Часть I: Принципы и методы // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 2. — С. 70-77.
17. Кухарчук А. Л., Радченко В. В., Сирман В. М. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Часть II: Стволовые пространства // Укр. мед. часопис. — 2004. — № 3. — С. 99-107.
18. Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А. Морфология и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. — М.: Медицина, 1996. — 207 с.
19. Лаврищева Г. И., Карпов С. П., Бачу И. С. Регенерация и кровоснабжение кости. — Кишинев: Штиинца, 1981. — 167 с.
20. Лесгафт П. Ф. О причинах, влияющих на форму костей // Тр. об-ва рус. врачей. — СПб., 1880-1881. — Т. 47. — С. 579-595.
21. Родіонова Н. В. Цітологічні механізми перебудов у кістках при гіпокінезії та мікрогравітації. — К.: Наук. думка, 2006. — 240 с.
22. Стецула В. И. Системные представления о реальной сложности заживления переломов // Ортопед., травматол. и протезир. — 1993. — № 2. — С. 57-61.
23. Стецула В. И., Бруско А. Т. Биологическое значение упругих деформаций кости // Биомеханика. — Рига, 1975. — С. 78-83.
24. Стецула В. И., Бруско А. Т. Биомеханика и системная организация аппарата движения // Тез. докл. междунар. конф. "Достижения биомеханики в медицине" (Рига, 12-15 сентября 1986 г.). — Рига, 1986. — С. 615-621.
25. Стецула В. И., Веклич В. В. Основы управляемого чрескостного остеосинтеза. — М.: Медицина, 2003. — 221 с.
26. Страфун С. С., Бруско А. Т., Лябах А. П. та ін. Профілактика, діагностика та лікування ішемічних контрактур кисті та стопи. — К.: Стилоос, 2007. — 264 с.
27. Хэм А., Кормак Д. Гистология. В 5 т. Пер. с англ. — М.: Мир, 1983. — Том 3. — 293 с.
28. Цымбалюк В. И., Медведев В. В. Нейрогенные стволовые клетки. — К.: Изд-во Коваль, 2005. — 596 с.
29. Abdallah B. M., Kassem M. Human mesenchymal stem cells: from basic biology to clinical applications // Gene Ther. — 2008. — 15. — P. 109-116.
30. Bertalanffy L. von. General systems theory: foundations, development, applications. — London: Penguin Press, 1971. — XXII. — 311 p.
31. Bruder S. P., Fink D. J., Caplan A. I. Mesenchymal stem cells in bone development, bone repair and skeletal regeneration therapy // J. Cell Biochem. — 1994. — 56. — P. 283-294.
32. Dominici M., Le Blanc K., Mueller I. et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells: the International Society for Cellular Therapy position statement // Cytotherapy. — 2006. — 8. — P. 315-331.
33. Giannoudis P. V., Einhorn T. A., Marsh D. Fracture healing: the diamond concept // Injury. — 2007. — 38, Suppl. 4. — P. 53-56.
34. Griffin M., Iqbal S. A., Bayat A. Exploring the application of mesenchymal stem cells in bone repair and regeneration // J. Bone Joint Surg. Br. — 2011. — 93, № 4. — P. 427-434.
35. Pittenger M. F., Mosca J. D., McIntosh K. R. Human mesenchymal stem cells: progenitor cells for cartilage, bone, fat and stroma // Curr. Top. Microbiol. Immunol. — 2000. — 251. — P. 3-11.
36. Schallmoser K., Rohde E., Bartmann C. et al. Platelet-derived growth factors for GMP-compliant propagation of mesenchymal stromal cells // Biomed. Mater. Eng. — 2009. — 19. — P. 271-276.
37. Schindeler A., McDonald M. M., Bokko P., Little D. G. Bone remodeling during fracture repair: the cellular picture // Semin. Cell. Dev. Biol. — 2008. — 19. — P. 459-466.
38. Schrepper S., Deuse T., Reichenspurner H. et al. Stem cell transplantation: the lung barrier // Transplant. Proc. — 2007. — 39. — P. 573-576.
39. Simpson A. H., Mills L., Noble B. The role of growth factors and related agents in accelerating fracture healing // J. Bone Joint Surg. Br. — 2006. — 88, № 6. — P. 701-705.
40. Solheim E. Osteoinduction by demineralised bone // Intern. Orthop. — 1998. — 22, № 5. — P. 335-342.
41. Solheim E., Pinholt E. M., Talsnes O. et al. The relationship between revascularisation and osteogenesis in fresh or demineralised bone grafts // Eur. Surg. Res. — 2001. — 33. — № 1. — P. 42-46.
42. Wolff J. Das gesetz der transformation der Knochen // Berlin: Verlag von August Hirschwald, 1892 (Translated as: The Law of Bone Remodeling. — Berlin: Springer-Verlag, 1986).
43. Zimmermann G., Henle P., Kusswetter M., Moghaddam A. Трансформуючий фактор росту (ТФР) β як маркер замедленого сращення переломов // Ортопед., травматол. протезир. — 2009. — № 1. — С. 57-65.

Получено 20.08.2013

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИОЛОГІЧНОЇ ТА РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ КІСТОК З ПОЗИЦІЙ СИСТЕМНИХ УЯВЛЕНЬ

Г. В. Гайко, А. Т. Бруско

Державна установа "Інститут травматології та ортопедії НАМН України", 01054 Київ

Показано значення системного підходу як загальної методології в розкритті та розумінні морфологічної сутності та механізмів фізіологічної і репаративної регенерації кісткової тканини у нормі, при переломах кісток, а також у визначенні стадійності зрощення кісткових відламків, ролі у цих процесах власних джерел мезенхімальних стовбурових клітин. Доведена пряма залежність перебудови кісткової тканини та загоєння переломів від ступіня розладів кровопостачання кісткової тканини, розкрито їх генез та механізми компенсації. Показано перспективність можливої корекції посттравматичних розладів кровопостачання та її вплив на загоєння перелому кісток.

THEORETICAL ASPECTS OF PHYSIOLOGICAL AND REPARATIVE BONE REGENERATION FROM THE VIEWPOINT OF SYSTEMIC IDEAS

G. V. Gaiko, A. T. Brusko

State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics NAMS Ukraine", Kyiv 01054

Described was a significance of systemic approach as general methodology in revealing and understanding morphological essence and mechanisms of physiological and reparative regeneration of the bone tissue, in bone fractures, and in determining the stages of accretion of bone fragments, as well as the role of own sources of mesenchymal stem cells in these processes. A direct dependence of restructuring bone tissue and bone fracture healing on the degree of disorders in blood supply of the bone was proved, their genesis and mechanisms of compensation were revealed. A correction of post-traumatic disorders of the blood supply and its effect on fracture healing was shown to be quite perspective.