

АННАЛЫ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

3-4.1997



ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОРТИКАЛЬНОГО СЛОЯ ПОВРЕЖДЕННОЙ КОСТИ (сообщение 1)

А.С. АВРУНИН, Н.В. КОРНИЛОВ, чл.-корр. РАМН; А.В. СУХАНОВ

Российский научно-исследовательский институт травматологов и ортопедии им. Р.Р. Вредена (директор - профессор, заслуженный деятель науки РФ, член-корр. РАМН Н.В. Корнилов)

По результатам исследования 358 рентгенограмм 179 белых беспородных крыс-самцов представлены хронобиологические характеристики ремоделирования кортикального слоя поврежденной кости. Установлено, что параметры ремоделирования изменяются с циркасаптанной периодичностью. Показано, что хронобиологические характеристики процесса ремоделирования связаны с токальными метаболическими отклонениями, возникшими в результате нарушения целостности кости.

Пространственное расположение участков кортикального слоя по отношению к области перелома является фактором, определяющим течение процесса ремоделирования. В непосредственной близости от линии остеотомии наблюдается его полное замещение, причем особенно быстро этот процесс протекает в зоне некроза кости (А. Хэм, Д. Кормак, 1983). В дистальном отломке ремоделирование характеризуется более выраженным снижением минеральной насыщенности (Ulivieri et al, 1990). Несмотря на то, что эти и другие авторы (Frost, 1989) отмечают роль пространственно-временной организации репаративного остеогенеза, хронобиологические характеристики этого процесса не исследованы.

Цель: представить хронобиологические характеристики структуры пространственно-временной организации ремоделирования кортикального слоя поврежденной кости.

Материал и методы исследования. Эксперимент проведен на 179 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Динамику репаративного остеогенеза в области правой бедренной кости после ее остеотомии в средней трети оценивали на основании 358 рентгенографических исследований. Отломки фиксировали интрамедуллярно металлическим стержнем. Травму наносили по методике, описанной ранее (А.С. Аврунин, 1996). Контрольную группу составили II интактных животных.

На микрофотометре МФ-4 измеряли толщину и оптическую плотность (которая обратна минеральной плотности кости) 10 участков кортикального слоя. Рентгенографию проводили в присутствии стандартного рентгенологического клина (М.А. Корнев, 1977), что позволило стандартизировать полученные данные. Результаты исследования выражали в процентах к дооперационному уровню. Длительность эксперимента составила 60 сут. Для получения математической модели процесса временные ряды ежедневных наблюдений сглаживали кубическими сплайнами по методу наименьших квадратов.

В связи с тем, что в каждый момент времени невозможно определить роль того или иного регулятора в общем каскаде развивающихся после травмы процессов, в настоящем исследовании использована разработанная ранее методология комплексной оценки структуры пространственно-временной организации функций, позволяющая выделить временные интервалы преобладания общерегуляторных эффектов над местными (изменения показателей однотипные) и наоборот (изменения показателей разнотипные). Различия между кривыми определяли, используя формулу, позволяющую учитывать не только разность ординат, но и скоростей и ускорений их изменений (А.С. Аврунин, 1996). Эта формула получена по аналогии с применяющейся в математике (так называемые пространства Соболева) (С.Л. Соболев, 1950).



Статистическую обработку проводили с использованием U-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни (Е.В. Гублер, 1978).

Результаты исследования. Хронобиологическая характеристика процесса ремоделирования. Как толщина, так и степень минерализации исследованных участков кортикального слоя меняются преимущественно с циркасептанной (недельной) или кратной ей периодичностью вокруг тренда (см. табл. и рис. 1, 2). Толщина за это время колеблется в пределах 0,4-15,7%, а минеральная плотность - от 5 до 44,3%, то есть за первую половину цикла величина показателей уменьшается, а за вторую - увеличивается или наоборот.

Из установленных данных также следует, что определенные различия существуют в динамике как колебательных, так и трендовых процессов. Например, в проксимальном отломке выше амплитуды колебаний уровня минеральной насыщенности

($P < 0,05$), а в дистальном - толщины. Различия трендовых характеристик проявляются, в частности, в том, что толщина кортикального слоя на участке II (задний) проксимального отломка снижается на протяжении всего срока наблюдения, в то время как участка I (задний) дистального отломка - только до 48 сут., после чего увеличивается. Следовательно, в одни промежутки времени изменения показателей одинаковы, а в другие - различны. Для выделения этих временных интервалов тренды одноименных показателей (как размеров, так и минеральной плотности) были сопоставлены между собой по принципу "каждый с каждым". Аналогичный анализ был проведен и для кривых, характеризующих колебательный процесс.

Сопряженность трендовых изменений. Как видно из рисунков 3 и 4, наиболее часто различия минеральной насыщенности сопоставляемых участков выявляются с 6-х

по 10-е, с 12-х по 23-е и с 38-х сут. до конца срока наблюдения, а размеров - с 49-х сут. до окончания эксперимента. Таким образом, совпадение сроков максимальных различий между участками по трендовым характеристикам как толщины так и минеральной насыщенности происходит с 49-х сут. до конца срока наблюдения.

Редкие различия динамики трендов минерализации костной ткани отмечены с момента травмы до 3-х сут. и с 30-х по 34-е, а размеров - с момента травмы до 11-х сут. и с 21-х по 35-е. Однотипные изменения изучаемых трендовых характеристик расходятся в первые трое суток и с 30-х по 34-е.

Сопряженность колебательных изменений. Рисунки 3 и 4 свидетельствуют о том, что между участками кортикального слоя правой бедренной кости наиболее часто различия минеральной насыщенности выявляются на 18-19-е, 35-е, 37-е и 39-е сут., а размеров - на 10-е, 15-е, 16-е, 25-е, 37-е и с 45-х по 47-е сут. Наибольшая разница между сопоставляемыми участками колебаний как минеральной

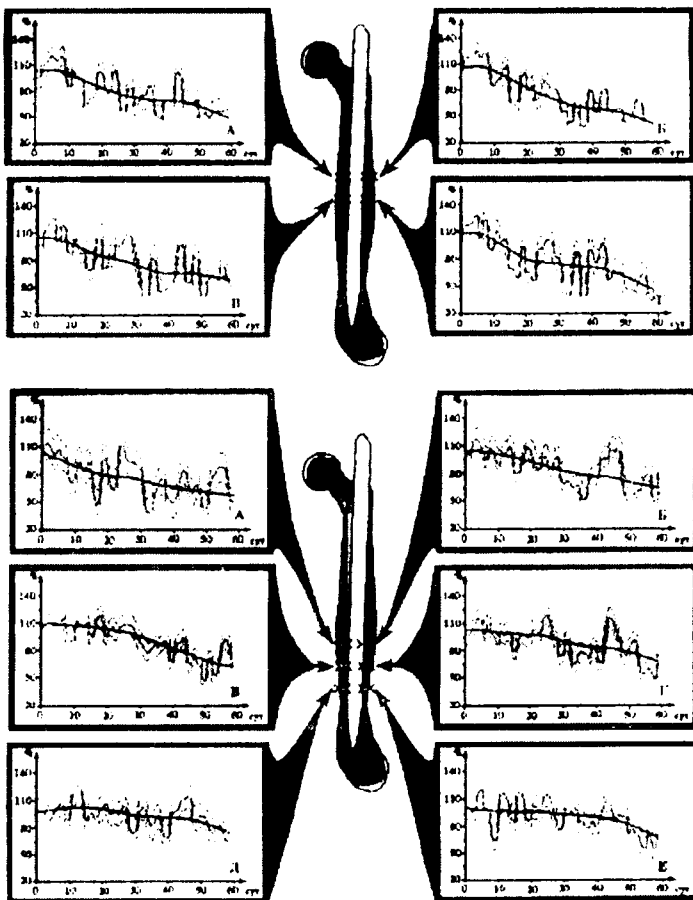
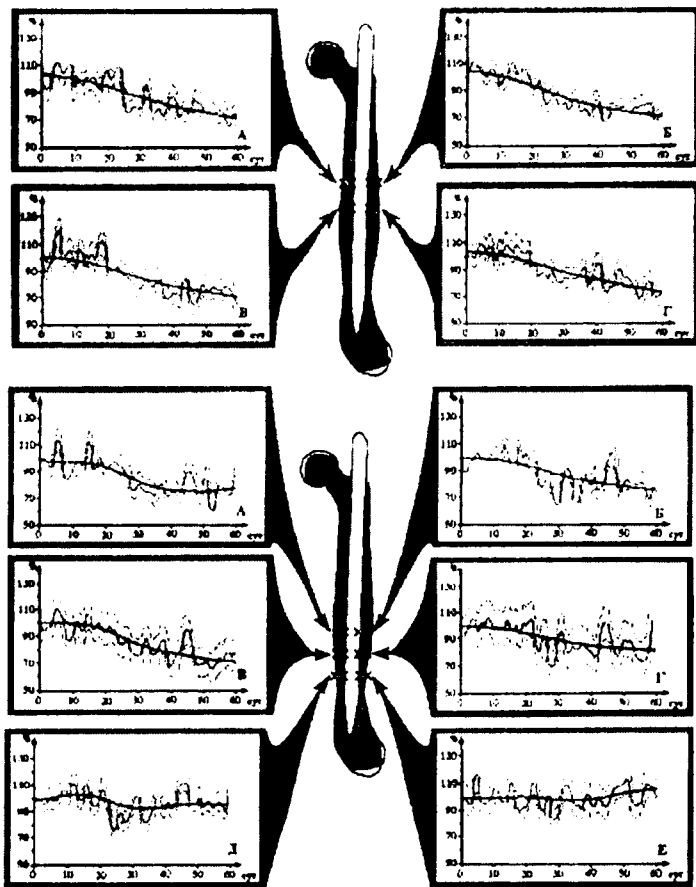


Рис. 1 Динамика минеральной плотности участков кортикального слоя правой бедренной кости



Графики:

А - участок II (задний) проксимального отломка; Б - участок II (передний) проксимального отломка;
 В - участок I (задний) проксимального отломка;
 Г - участок II (передний) проксимального отломка;
 Д - участок I (задний) дистального отломка;
 Е - участок I (передний) дистального отломка;
 Ж - участок II (задний) дистального отломка;
 З - участок II (передний) дистального отломка;
 И - участок III (задний) дистального отломка;
 К - участок III (передний) дистального отломка.

Обозначения:

по горизонтальной оси - время, прошедшее с момента травмы в сут.;
 по вертикальной оси - толщина участка в % к дооперационному уровню;
 участки исследования;
 — тренд (параметры математической модели $P=0,0001$);
 — сглаживание сплайнами с параметрами математической модели $P=0,7$;
 — полуширина доверительной полосы (1,96 σ).

Рис. 2 Динамика толщины участков кортикального слоя правой бедренной кости

Таблица

Параметры колебаний минеральной плотности и толщины кортикального слоя правой бедренной кости

Наименование участка	Минеральная плотность	Толщина	Период (сут)	
			Амплитуда (%)	
проксимальный отломок				
I (передний)	5,8;* $\sigma=2,5^{**}$ n=10***	4,1; $\sigma=2,0$ n=14	19,9; $\sigma=6,6$ n=10	4,1; $\sigma=3,0$ n=14
I (задний)	5,9; $\sigma=3,1$ n=10	4,1; $\sigma=1,1$ n=14	28,5; $\sigma=10,2$ n=10	4,5; $\sigma=2,4$ n=14
II (передний)	4,9; $\sigma=1,2$ n=11	4,1; $\sigma=1,8$ n=14	17,7; $\sigma=8,3$ n=11	3,7; $\sigma=1,9$ n=14
II (задний)	4,5; $\sigma=1,3$ n=13	3,8; $\sigma=1,0$ n=15	17,3; $\sigma=6,8$ n=13	4,3; $\sigma=2,3$ n=15
дистальный отломок				
I (передний)	5,3; $\sigma=2,0$ n=11	4,6; $\sigma=1,3$ n=13	14,0; $\sigma=6,5$ n=11	5,4; $\sigma=3,6$ n=13
I (задний)	5,8; $\sigma=2,3$ n=10	4,7; $\sigma=1,6$ n=12	19,4; $\sigma=8,5$ n=10	5,8; $\sigma=3,7$ n=12
II (передний)	4,5; $\sigma=1,3$ n=13	4,3; $\sigma=1,4$ n=12	12,5; $\sigma=6,2$ n=13	5,5; $\sigma=4,3$ n=12
II (задний)	5,3; $\sigma=2,9$ n=10	4,8; $\sigma=1,5$ n=12	17,5; $\sigma=6,3$ n=10	5,4; $\sigma=3,3$ n=12
III (передний)	4,5; $\sigma=1,3$ n=13	3,6; $\sigma=1,4$ n=15	12,9; $\sigma=8,2$ n=13	6,9; $\sigma=5,5$ n=15
III (задний)	5,1; $\sigma=1,7$ n=11	3,9; $\sigma=1,4$ n=15	12,3; $\sigma=5,9$ n=11	4,6; $\sigma=3,3$ n=15

Примечание:

* - среднее значение параметра;
 ** - его среднее квадратическое отклонение;
 *** - количество волн.



плотности, так и толщины определяется на 37-е сут.

Однотипные колебания уровня минеральной насыщенности наблюдаются с момента травмы до 5-х сут., на 8-е, 12-13-е, 23-26-е, 29-30-е, 32-е, 42-е, 44-е, 46-е, 49-е, 52-е, 54-е и 57-е сут., а толщины кортикального слоя вплоть до 5-х сут., на 7-е, 12-е, 14-е, 17-е, 21-е, 23-е, 29-е, с 32-х по 35-е, на 43-44-е, с 49-х по 51-е и с 55-х по 58-е сут. Таким образом, однотипные колебания величины обеих показателей продемонстрированы с момента травмы до 5-х сут., на 12-е, 23-е, 29-е, 32-е, 44-е, 49-е, 57-е сут.

Обсуждение. Полученные данные позволяют утверждать, что ремоделирование кортикального слоя поврежденной кости протекает с циркасаптанной или кратной ей периодичностью. При этом в проксимальном отломке выше амплитуда колебаний уровня минерализации, а в дистальном - толщины компактного слоя. По-видимому это связано с тем, что в области дистального отломка метаболические сдвиги более выражены, чем в области проксимального (Stein et al., 1983). Одной из основных причин является гипоксия вызванная нарушением кровоснабжения данной области. По мнению Harris и Heaney (1969),

порциальное давление кислорода также оказывает существенное влияние на резорбционные процессы. Это связано с тем, что гипоксия вызывает снижение выделения CO_2 остеокластами (А. Хэм, Д. Кормак, 1983) и дестабилизацию лизосомальных мембран (А.С. Каиновой, 1972). Таким образом, в области дистального отломка (по сравнению с проксимальным) следует ожидать увеличения секреции лизосомальных ферментов остеокластами и как результат - относительное повышение активности резорбции-синтеза органических структур. Следствием этого является более высокая амплитуда колебаний толщины кортикального слоя. Одновременное снижение выделения CO_2 остеокластами приводит к уменьшению образования углекислоты. Последняя способствует переходу кристаллической формы солей кальция в растворимую (Bonucci, 1981). Соответственно снижается скорость процессов минерализации-деминерализации, чем и объясняется более низкая амплитуда колебаний минеральной плотности кортикального слоя.

Выше были рассмотрены хронобиологические характеристики репаративного остеогенеза в различных участках костной ткани и их связь с особенностями метаболических отклонений, возникших в резуль-

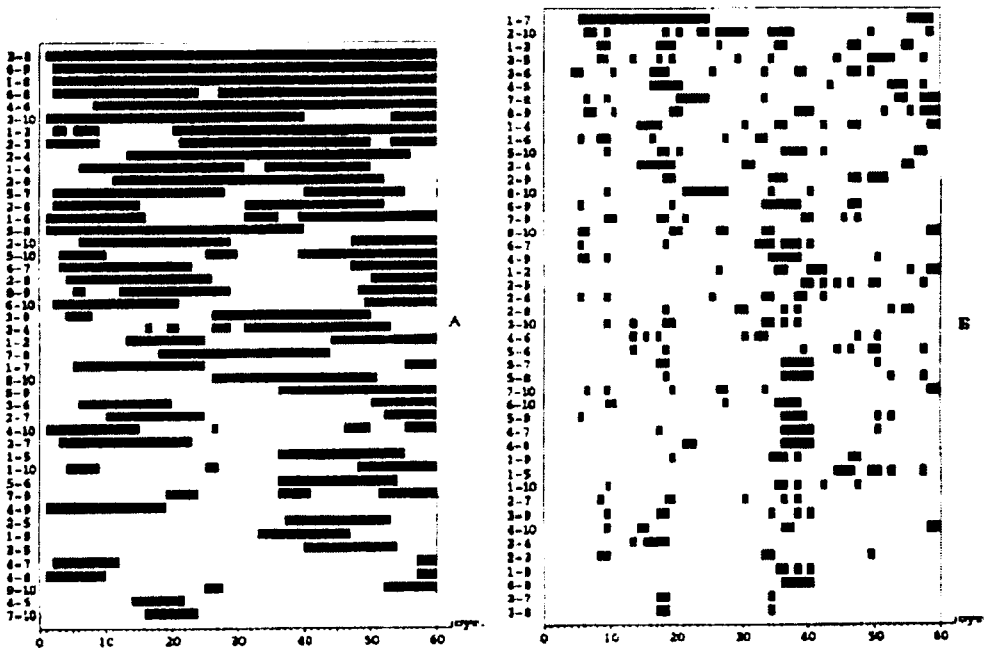


Рис 3 Различия динамики минеральной плотности участков кортикального слоя правой бедренной кости



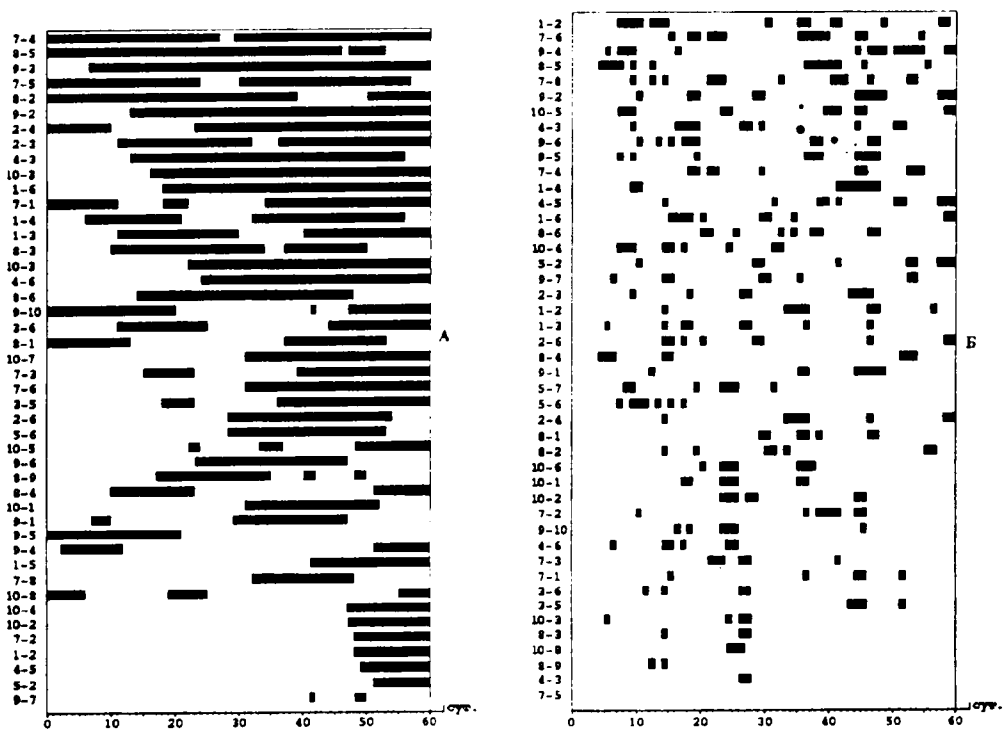


Рис 4 Различия динамики толщины участков кортикального слоя правой бедренной кости

На графиках:

А - сроки различий криволинейных (аппроксимация сплайнами, параметры математической модели, $p=0.0001$) трендов;

Б - сроки различий колебательных составляющих.

Обозначения:

по горизонтальной оси - время, прошедшее с момента травмы в сут;

по вертикальной оси - варианты сопоставления;

■ - сроки значимых различий ($P < 0,05$);

- 1 - участок I (передний) дистального отломка;
- 2 - участок II (передний) дистального отломка;
- 3 - участок III (передний) дистального отломка;
- 4 - участок I (задний) дистального отломка;
- 5 - участок II (задний) дистального отломка;
- 6 - участок III (задний) дистального отломка;
- 7 - участок I (передний) проксимального отломка;
- 8 - участок II (передний) проксимального отломка;
- 9 - участок I (задний) проксимального отломка;
- 10 - участок II (задний) проксимального отломка.

тате нарушений целостности кости. Дальнейший анализ материала направлен на выявление общих закономерностей, связанных с тем, что травма "запускает" каскад последовательных реакций, в результате которых происходит консолидация (Einhorn, 1995). Этот процесс многоэтапен и характеризуется периодической сменой преобладания одних реакций над другими (Frost, 1989). Каждый этап начинается с перестройки регуляторных механизмов, обеспечивающих синхронизацию процессов на уровне всего организма (Г. Селье, 1982; А.С. Аврунин и соавт., 1995). Согласно полученным нами данным однотипные изменения трендовых характеристик исследу-

емых показателей в сопоставляемых участках наблюдаются с момента травмы до 3-х сут. и с 30-х по 34-е. Как отмечает Ф.З. Меерсон (1986), в течение первых трех суток после любого экстремального воздействия регуляторная перестройка протекает на пределе физиологических возможностей и направлена на мобилизацию функционального резерва. В это время требования к отдельным элементам организма резко возрастают. Здесь преобладают общие механизмы регуляции. Срок с 30-х по 34-е сут. совпадает по срокам с исчезновением на рентгеновских снимках линии перелома, т.е. с моментом объединения отломков в единый орган однотипной тканью, эта



ситуация (обратная моменту перелома), по-видимому, является экстремальной, так как несмотря на то, что данный процесс протекает более длительно чем перелом, вновь наблюдается преобладание общих механизмов.

Наличие аналогичных эффектов и при сопоставлении циркасеptанных процессов позволяет предположить, что существует не только этапная перестройка регуляторных процессов, но и внутри-этапная, направленная на формирование промежуточных структур в зоне повреждения.

Заключение. Установлено, что хронобиологические характеристики ремоделиро-

вания кортикального слоя отражают особенности метаболизма его различных участках в процессе репаративного остеогенеза. В результате комплексной оценки хронобиологических характеристик показано, что не только момент нарушения целостности костей, но и обратный процесс (момент консолидации отломков) экстремален для организма. В это время преобладает влияние общерегуляторных механизмов. По нашему мнению, общерегуляторный характер преобладания можно определить как общий интегральный регуляторный эффект, а доминирование локальных регуляторных воздействий - как местный интегральный регуляторный эффект.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Аврунин А.С. Операционная травма с нарушением целостности костей: патогенез восстановительного процесса и возможность снижения риска послеоперационных осложнений: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. - СПб., 1996. - 33 с.
2. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В. Этапы и стадии процесса восстановления динамического равновесия в организме при нарушении целостности длинных трубчатых костей// Травматол. и ортопед. Рос. - 1995. - № 4. - С.46-51.
3. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. - Л.: Медицина, 1978. - 294 с.
4. Каинова А.С. Лизосомы и коллагеновые заболевания// Вопр. Ревматол. - 1972. - № 2. С. 83-87.
5. Корнев М.А. Эталонная линейная рентгеноденситометрия как метод прижизненного определения минеральной насыщенности костной ткани// Арх. анатом. - 1977. - Т. 72, вып. 6. - С. 58-60.
6. Меерсон Ф.З. Физиология обменных процессов. Руководство по физиологии. - М.: Наука, 1986. - 638 с.
7. Селье Г. Стресс без дистресса. - М.: Прогресс, 1982. - 127 с.
8. Соболев С.Л. Некоторые применения функционального анализа в математической физике. - Л.: ЛГУ, 1950. - 250 с.
9. Хэм А., Кормак Д. Костная ткань// Гистология. Т. 3. - М., 1983. - С. 19-131.
10. Bonucci E. New knowledge on the origin, function and fate of osteoclasts // Clin. Orthop. - 1981. - №158. - P. 252-269.
11. Einhom T. Enhancement of fracture-healing/ / J. Bone Jt. Surgery. - 1995. - V.77-A, №6. - P. 940-956.
12. Frost H.M. The biology of fracture healing/ / Clin. Orthop. - 1989. - № 248. - P. 283-293.
13. Harris W., Heaney R. Skeletal renewal and metabolic bone disease// New Engl. J. Med. - 1969. - V.280, №4. - P. 193-202.
14. Stein H. et al. A new method of measuring bone density in the lower tibia of normal and postinjury limbs/ H. Stein, S. Sabato, I. Leichter, et al.// Clin. Orthop. 1983. - №174. - P. 181-186.
15. Ulivieri F.M., Bossi E., Azzoni R. Quantification by dual photonabsorptiometry of local bone loss after fracture.// Clin. Orthop. - 1990. - №250. - P. 291-296.

CHRONOBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF COMPACT BONE REMODELLING DURING FRACTURE HEALING (PART 1)

A.S. Avninin, N.V. Kornilov, A.B. Suhanov

Chronobiological characteristics of compact bone remodelling during fracture healing were studied in experimental tests on 179 male rats. The authors analysed 358 X-rays. It was found out that parameters of remodelling varied with a circaseptane periodicity. The obtained data testify the infer relationship between chronobiological characteristics of compact bone remodelling and local metabolic changes after fracture.

