

РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РОСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО КОНЦА КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ



Тешаев Азамат Аъзамович, Хамдамов Бахтиёр Зарипович
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

БИЛАК СУЯКЛАРИНИНГ ДИСТАЛ ОХИРИДАН СИНИШЛАРИНИ ДАВОЛАШДА ИММУНОЛОГИК ҶСИШ ОМИЛЛАРИНИНГ РОЛИ

Тешаев Азамат Аъзамович, Хамдамов Бахтиёр Зарипович
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

THE ROLE OF IMMUNOLOGICAL GROWTH FACTORS IN THE TREATMENT OF FRACTURES OF THE DISTAL END OF THE FOREARM BONES

Teshaev Azamat Azamovich, Khamdamov Bakhtiyor Zaripovich
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: t.azamat.88@mail.ru

Резюме. Суяк консолидацияси-бу кўлаб ҳужайра турлари ва сигналларига боғлиқ бўлган мураккаб физиологик жараён. Ҳозирги босқичда дунёнинг аксарият травматологик клиникаларида иммунитет тизимининг ҳолатини ўрганиш беморларни текшириш, операциядан олдин тайёрлаш ва операциядан кейинги даволашнинг ажралмас қисмидир. Ушбу тадқиқотнинг мақсади турли жарроҳлик усулларида даволанган билак суяклари дистал метаэпифизар қисмидан синган беморларнинг қон зардобиди фибробласт ўсиш омили (FGF), қон томир ва эндотелиал ўсиш омили (VEGF) ва проинфламатуар ситокин - IL-1 β миқдорини ўрганиш. Материаллар ва усуллар: Республика Шошилич Илмий Маркази Бухоро филиалининг шошилич травматология бўлимида 2020-2022 йилларда стационар шароитда бўлган 40 ёшдан 45 ёшгача бўлган 65 нафар билак суякларининг дистал охиридан синган (БСДОС) беморларнинг даволаш натижалари асосида таҳлил ўтказилди Тиббий ёрдам (РШТЎИМ). Барча беморлар стандарт клиник ва радиологик(рентгенография стандарт 2 проекцияда ва МСКТ) тадқиқот текшириш усулларидан ўтди, шунингдек IL-1 β , VEGF ва FGF нинг қон зардобидаги миқдорини ўрганиш учун иммунологик тадқиқотлар ўтказилди. Хулоса: билак суякларининг дистал охиридан синган беморларда ташиқи фиксацияловчи аппарати билан суяк оркали компрессион - дистракцион остеосинтези амалиёти, очиқ усулда кегайлар билан перкутан остеосинтези ва турли хил вариантдаги воляр пластинкалар ёрдамида остеосинтези билан таққослаганда янада қулайроқ бўлди.

Калим сўзлар: иммунологик ўсиш омиллари, билак суякларининг дистал охиридан синиши, остеосинтез.

Abstract. Bone consolidation is a complex physiological process that depends on numerous cell types and signals. At the present stage, in most trauma clinics of the world, the study of the state of the immune system is an integral part of the examination, preoperative preparation and postoperative management of patients. The purpose of this study was to study the level of fibroblast growth factor (FGF), vascular and endothelial growth factor (VEGF) and proinflammatory cytokine- IL-1 β in the blood serum of patients with fractures of the distal metaepiphysis of the radius with various methods of surgical treatment. Materials and methods: An analysis was carried out based on the results of treatment of 40 patients aged 45 to 65 years with fractures of the distal end of the forearm bones (DCCP) who were on inpatient treatment for 2020-2022 in the department of emergency traumatology of the Bukhara branch of the Republican Scientific Center for Emergency Medical Care (RNCEMP). All patients underwent standard clinical and radiological (radiography in 2 projections and MSCT) research methods, as well as immunological studies by studying the serum levels of IL-1 β , VEGFA and FGF (Vector Best test systems, RF) by ELISA. Conclusion: The operation performed in patients with a fracture of the distal end of the forearm bones using percutaneous compression - distraction osteosynthesis with an external fixation device turned out to be more favorable in comparison with the operation where percutaneous osteosynthesis with spokes and bone osteosynthesis with various options of volar plates with open access was used.

Keywords: immunological growth factors, fracture of the distal end of the forearm bones, osteosynthesis.

Актуальность. В настоящее время проблема лечения переломов костей предплечья является актуальной вследствие увеличивающегося роста травматизма, а также осложнений, возникающих после реабилитации больных с данной патологией. Переломы данной локализации занимают ведущие позиции в общей структуре травматизма. По данным различных авторов переломы лучевой кости в типичном месте составляют от 8 до 36% всех видов скелетной травмы [15, 16, 17, 20] и 60-90% - среди переломов костей предплечья [17, 18, 19]. Хирургические методы лечения переломов дистального метаэпифиза лучевой кости (ДМЭЛК) могут быть разделены на три основные группы, каждая из которых может использоваться как по отдельности, так и в сочетании с другими методами. Это: остеосинтез с введением спиц через кожные покрытия; чрезкостный дистракционный остеосинтез с аппаратами внешней фиксации; внутренняя фиксация с разными видами на костных палатин. Снижение «качества» кости и связанные с этим осложнения (миграция фиксаторов, потеря репозиции, необходимость дополнительной внешней иммобилизации), а также особенности некоторых видов остеосинтеза (лигаментотаксис, контакт элементов фиксатора с внешней средой) резко ограничивают применение таких хирургических методов, как чрезкожное введение спиц, наружная фиксация [1, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13].

Для оперативного лечения переломов ДМЭЛК наиболее популярным и широко применяемым является метод открытой репозиции и на костного остеосинтеза пластинами с угловой стабильностью винтов [1]. Такие пластины по сути являются имплантами внутренней фиксации и обеспечивают стабильный остеосинтез открыто сопоставленных отломков при оскольчатых переломах типа С по классификации АО/ASIF даже в условиях остеопороза, что позволяет проводить раннюю разработку движений в оперированном суставе и не использовать дополнительной внешней иммобилизации [3]. Противопоказаниями к применению погружного остеосинтеза (пластин) являются открытые переломы с неудовлетворительным качеством мягких тканей.

На сегодняшний день известно, что есть множество активных веществ, которые могут участвовать в восстановлении тканей путем стимуляции таких процессов как хемотаксис, пролиферация и дифференцировка клеток, ангиогенез, иммуномодуляция, антимикробная активность и ремоделирование. Наиболее интересными к изучению из этих активных веществ, называемых иначе факторами роста, являются такие как: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF- β 1), инсулиноподобный фак-

тор роста (IGF-1), факторы роста сосудов и эндотелия (VEGF, VGF), цитокины (IL-1, IL-6, TNF- α) и т.д. Есть данные, что PDGF, FGF, TGF- β 1, IGF-1 способны стимулировать пролиферацию, миграцию и дифференцировку по остеогенному пути мезенхимальных стволовых клеток, стимулировать рост остеобластов и синтез ими межклеточного матрикса. Также известно, что TGF- β 1 способен подавлять активность остеокластов, предотвращая резорбцию новообразованной кости [3, 8]. Полезные свойства факторов роста, способствующие регенерации тканей в организме, сложно игнорировать.

Материалы и методы. Проведен анализ по результатам лечения 40 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с переломами дистального конца костей предплечья (ДККП), находившихся на стационарном лечении по 2020-2022гг. в отделении экстренной травматологии Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП). Всем пациентам проводились стандартные клинические и радиологические (рентгенография в 2-х проекциях и МСКТ) методы исследования. Больные были разделены на две группы в зависимости от техники выполняемого метода дистракционного остеосинтеза: 1-ю группу составили 23 (57,5%) пострадавший, у которых проводили дистракционный остеосинтез согласно нами разработанной методике. Во 2-ю группу вошли 19 (42,5%) пациентов, прооперированных с использованием традиционного метода с открытым доступом внутреннего остеосинтеза с использованием на костных пластин или фиксацией фрагментов со спицами через кожные покрытия. Иммунологические исследования проводили изучением в сыворотке крови уровня ИЛ-1 β , VEGFA и FGF (тест-системы «Вектор Бест», РФ) методом ИФА.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с помощью t-критерия Стьюдента, используя стандартный пакет статистических программ Windows 2000.

Результаты и их обсуждение. Среди наблюдаемых больных с переломами дистального конца костей предплечья (ДККП) большинство были мужчины - 82,5% (33), женщин было 17,5% (7). Возраст больных был в пределах 40 – 74 года. В анамнезе пациенток встречался постменопаузальный остеопороз. Более подробный анализ возрастного анамнеза показал, что переломы ДККП в 45,0% случаев ($p < 0,05$) (18 больных) встречались в старшей возрастной группе – от 60 до 70 и выше лет (рис.1). По характеру травмы были: в результате падения с высоты собственного роста с упором на кисть (гипоэнергетическая травма) в 75,0% случаях, в результате ДТП в 15,0% случаев и падение с высоты более 1,5 м - 9,5% случаев.

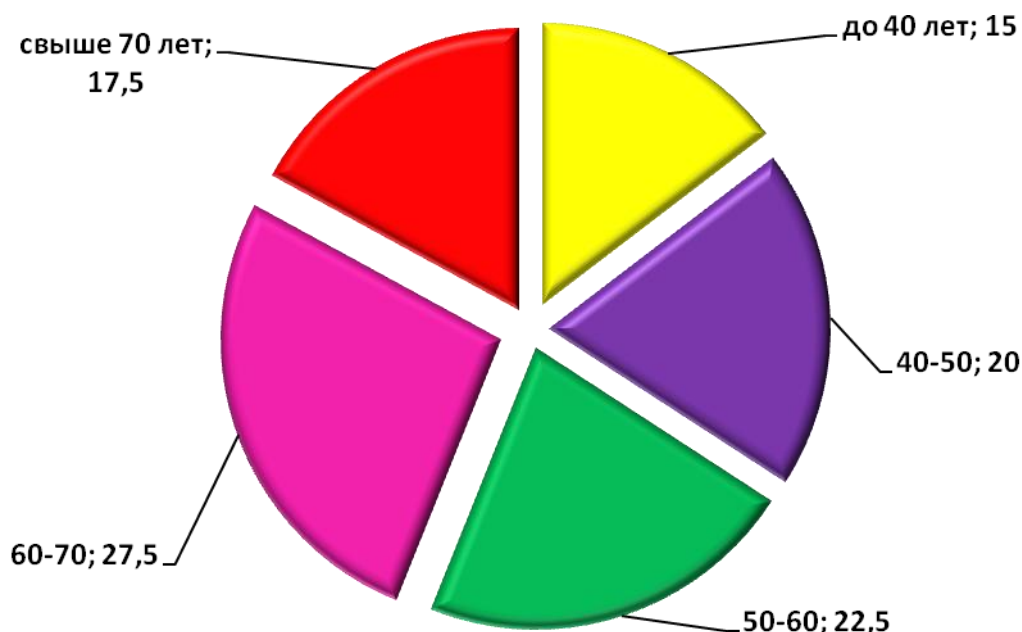


Рис. 1. Возрастной анамнез обследованных пациентов

Таблица 1. Уровень изученных сывороточных цитокинов у обследованных лиц, (M±m), пг/мл

Группы обследованных	ИЛ-1β	VEGF A	FGF
Контр. гр.	22,6 ± 1,8	80,5 ± 5,3	7,9 ± 0,7
Больные до леч.	66,07 ± 4,5*	298,5 ± 14,7*	2,69 ± 0,1*
1-я гр. после леч	32,7 ± 1,7*	146,1 ± 9,5*	6,4 ± 0,4*
2-я гр. после леч.	61,7 ± 2,6*	260,3 ± 10,4*	4,3 ± 0,2*

Примечание: *Значения достоверны по отношению к контрольной группе (P<0,05-0,001)

Срок травмы до операции составил от трех часов до 18 суток, в среднем $8,4 \pm 3,2$ сутки ($p < 0,02$). Анализ клинических особенностей пациентов с ДККП показал, что отек за счет накопление огромного количества крови наблюдался в 80,0% случаев, кровоизлияние, которое произошло за счет разрушение стенки кровеносных сосудов в место перелома было у 8 (20,0%) больных. В 82,5% случаев наблюдалась деформация на месте перелома, а крепитация отломков (хруст) наблюдалась у 35 пациентов (87,5%). Онемение пальцев, которое встречается при повреждении крупных сосудов, питающих кисти было у 2 пациентов (5,0%).

Для проведения корректирующих мероприятий нами были использованы 2 метода. 1-м методом является чрезкостный компрессионно - дистракционный остеосинтез с применением аппарата внешней фиксации, который использовали у 23 пациентов. Особенностью данного метода является соединение костных фрагментов после остеотомии и устранение их подвижности с помощью компрессионно-дистракционных аппаратов, а также воздействие на костные фрагменты, регенерат, мягкие ткани механических факторов: компрессии и дистракции при сохраненной функции, что обеспечивает активные процессы остео-

генеза, гистогенеза и ангиогенеза. Во 2-й группе, 17 пациентам был проведен чрезкожный остеосинтез со спицами и накостный остеосинтез с различными вариантами волярными пластинами с открытым доступом.

Нами также было проведено исследование по изучению уровней цитокинов – ИЛ-1β, VEGFA и FGFβ у больных с переломами дистального конца костей предплечья до проведения оперативного вмешательства и через 5 дней после операций. Результаты исследования представлены в таблице 1.

Как видно из данных таблицы 1, уровень ИЛ-1β у пациентов был достоверно повышен относительно данных контрольной группы, составляя в среднем $66,07 \pm 4,5$ пг, что почти в 3 раза выше значений в контрольной группе ($P < 0,001$).

Повреждение кости приводит к усилению секреции провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1β, повышенный синтез которого стимулирует привлечение макрофагов, моноцитов и лимфоцитов. Совместное действие этих клетки способствуют удалению поврежденной, некротизированной ткани. ИЛ-1β оказывает влияние на скелетный гомеостаз и активируется в ответ на перелом кости.

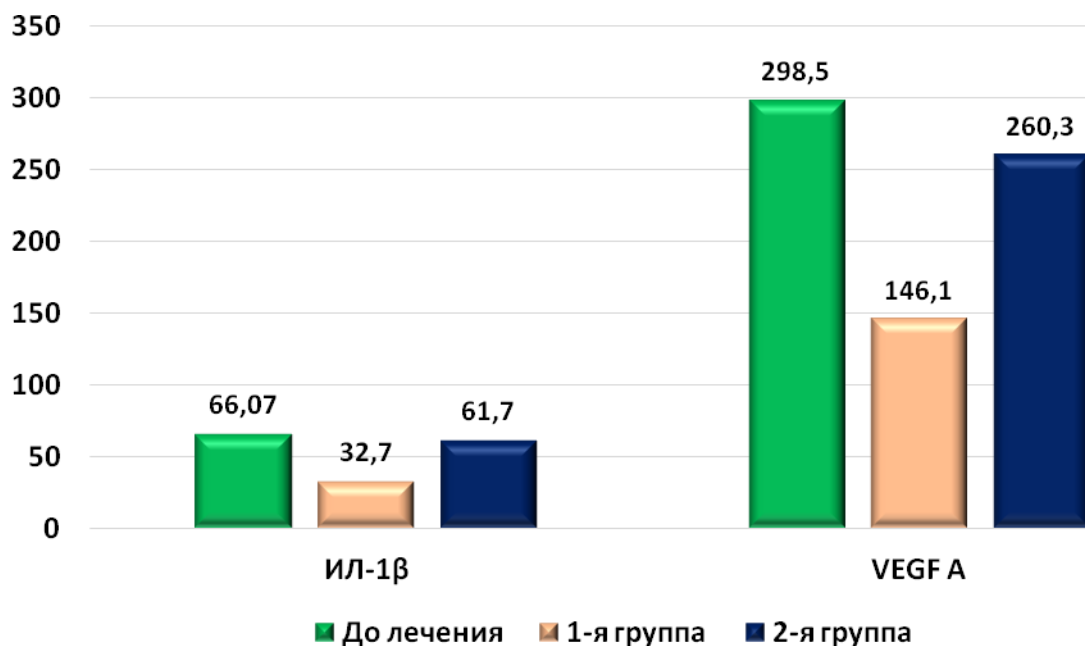


Рис. 2. Динамика ИЛ-1β и VEGF A в результате проведенного оперативного вмешательства, пг/мл.

Фактор роста эндотелия сосудов-А (VEGFA) является одним из наиболее важных факторов роста для регуляции развития сосудов и ангиогенеза. Поскольку кость является сильно васкуляризированным органом, а ангиогенез играет важную роль в остеогенезе, VEGF также влияет на развитие скелета и постнатальное восстановление костей, ответственен за ангиогенез в костной мозоли[21]. Анализ результатов исследования уровня VEGF A показал, что у больных с ДККП уровень данного цитокина в 3,7 раза превосходил показания данных контрольной группы, ($P<0,001$). VEGF сосудистый эндотелиальный фактор роста, играет важную роль при энхондральной оссификации, ответственен за ангиогенез в костной мозоли.

Фактор роста фибробластов (FGF) синтезируется в моноцитах, макрофагах, хондроцитах и остеобластах и активирует большинство клеток мезодермальной и нейроэктодермальной природы [12]. FGF служит активным участникам хондрогенеза, первым появляется в гематоме перелома и действует на ранних стадиях сращения кости. При этом низкая концентрация FGF и костные морфогенетические белки усиливают действие друг друга, а высокие концентрации фактора «работают» как антагонисты [12, 14]. В наших исследованиях сывороточная концентрация FGF была почти в 3 раза снижена относительно данных контрольной группы, составляя в среднем $2,69 \pm 0,1$ пг/мл, ($P<0,001$).

Исследования, проведенные по изучению концентрации цитокинов у больных с ДККП через 5 дней после проведенных корригирующих мероприятий показало, что методы коррекции

отражаются на синтезе изученных цитокинов. Как видно из представленных данных на рис.1, у больных 1-й группы, т.е. у тех, кому был проведен чрезкостный компрессионно - дистракционный остеосинтез с применением аппарата внешней фиксации, уровень ИЛ-1β был в 2 раза ниже значений до операции ($P<0,001$), в то время как у больных 2-й группы концентрация провоспалительного цитокина держалась на уровне значений до проведения операции. В очаг повреждения происходит миграция макрофагов, которые секретуют широкий спектр провоспалительных цитокинов, в том числе и ИЛ-1β.

Анализ результатов по изучению уровня VEGF A в динамике коррекции, показал, что у больных 1-й группы наблюдается достоверное снижение сосудистого эндотелиального фактора роста, который является мощным ангиогенным фактором, играющего важную роль в заживлении переломов. По данным ряда авторов защитными свойствами обладают низкие уровни VEGF [1,2]. Повышенным остался уровень VEGF A у больных 2-й группы, ($P<0,01$) относительно исходных данных.

Точный механизм передачи сигналов FGF при заживлении или регенерации кости в настоящее время не выяснен. Но, как видно из приведенных в таблице 1 и рисунка 3 данных, уровень этого фактора достоверно повышен у больных 1-й группы, т.е. у больных, которым проведен чрезкостный компрессионно - дистракционный остеосинтез с применением аппарата внешней фиксации, $P<0,01$ по сравнению с исходными данными, рисунка 3.

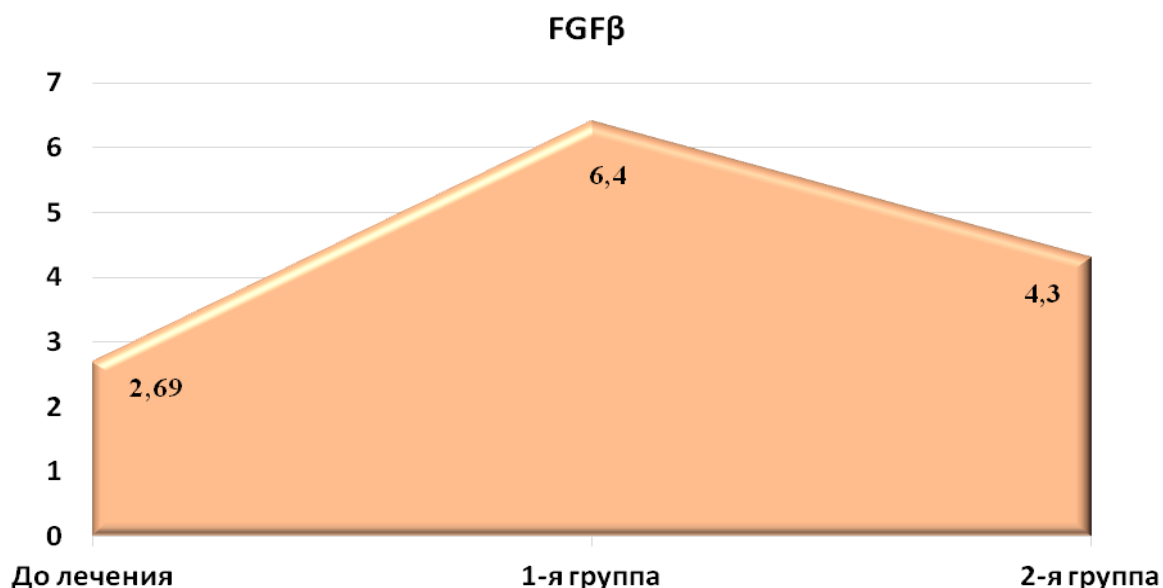


Рис. 3. Уровень фактора роста фибробластов (FGF) у обследованных больных

У больных 2-й группы, которым была проведена операция с использованием чрезкожного остеосинтеза со спицами и накостным остеосинтезом с различными вариантами волярных пластин с открытым доступом, уровень FGF был достоверно выше, чем исходные данные ($P < 0,01$), но ниже чем у больных 1-й группы ($P < 0,01$). По данным литературы, FGF защищает клеточную линию остеобластов от гибели клеток. Возможно, это объясняет положительную динамику у больных 1-й группы.

Таким образом, восстановление кости представляет собой эндогенную способность костей человека к заживлению. После перелома костей в местах повреждения образуется гематома из-за разрыва сосудов и нейтрофилы рекрутируются в гематому и фагоцитируют остатки тканей и микроорганизмы. За этим следует приток макрофагов для удаления мертвых нейтрофилов, стимулирования ангиогенных ответов и запуска каскада репарации с участием различных цитокинов. В зависимости от стабильности фиксации перелома и кровоснабжения в местах перелома происходит эндохондральная или внутримембранозная ossification. Результат проведенных исследований показал, что операция с использованием чрезкожного остеосинтеза со спицами и накостным остеосинтезом с различными вариантами волярных пластин с открытым доступом сопровождается повышенным уровнем ИЛ-1β, VEGF A и сниженным синтезом FGF. Следовательно, более благоприятным для больных с ДККП является проведение чрезкостного компрессионно - дистракционного остеосинтеза с применением аппарата внешней фиксации.

Выводы.

1. У больных с переломом дистального конца костей предплечья при изучении уровня

цитокинов - ИЛ-1β, VEGF A и FGF было выявлено резкое повышение синтеза ИЛ-1β и VEGF A и снижение уровня FGF.

2. Проведенная операция больным с переломом дистального конца костей предплечья с применением чрезкостного компрессионно - дистракционного остеосинтеза с аппаратом внешней фиксации оказалась более благоприятной в сравнении с операцией, где была использована чрезкожный остеосинтез со спицами и накостным остеосинтезом с различными вариантами волярных пластин с открытым доступом.

3. Полученные результаты показали положительную динамику у больных 1-й группы, тогда, как у пациентов 2-й группы заживление протекало вяло с процессом воспаления, чему соответствовали результаты цитокинов.

Литература:

1. Азизов М.Ж., Алимов А.П., Камалов З.С.. Динамика состояния иммунитета на фоне остеотропной терапии препаратами бифосфонатами при эндопротезировании коленного сустава // Ж.Теоретической и клин. медицины, Ташкент, 2016.-№2, -С.55-59.
2. Алимов А.П., Камалов З.С.. Иммунный статус больных до и после эндопротезирования коленного сустава при совместном применении препаратов бифосфонатов и кальция D3 // Российский аллергологический журнал. М., 2016. №3 (том 2), -С.47-48.
3. Гилев М.В. Хирургическое лечение внутрисуставных импрессионных переломов дистального отдела лучевой кости // Гений ортопедии. 2018. Т. 24. № 2. С. 134-141.
4. Иванов А.В., Краснов О.А. хирургическое лечение переломов дистального метаэпифиза

- лучевой кости. Медицина в Кузбассе. 2010. №2. стр.24-29.
5. Каракулько.Н.А., Сегаев С.В. Анализ неудов. Рез. Леч. перел. ДМЭЛК. Фундаментальное исследования.-2013.-№9-6.-с. 1011-1015.
6. Керимов У.Ш., Юлов В.В. Современный взгляд на проблему лечения переломов костей предплечья. Журнал: Кафедра травматологии и ортопедии, 2017;3(23):стр. 25-28.
7. Комаровский В. М. Современные проблемы лечения переломов дистального метаэпифиза лучевой кости и оценки его результатов / В. М. Комаровский, О. П. Кезля // Военная медицина. - 2011. - №4.-С.130-133.
8. Малец В.Л., Вологовский А.И. Хирургическое лечение оскольчатых переломов дистального метаэпифиза лучевой кости. Международный й научно-практический журнал хирургия восточная Европа. Минск, 2014 год. С. 103-107.
9. Мусаходжаева Д.А. и др. Врожденные и приобретенные компоненты иммунной системы// Ж. Теоретической и клинической медицины, 2017, № 2, С. 16-20
- 10.Сегаев С.В. Анализ неудов. Рез. Леч. перел. ДМЭЛК. Фундаментальное исследования.-2013.-№9-6.-с. 1011-1015.
- 11.Тешаев А.А. и др. Вопросы диагностики и тактики лечения переломов дистального конца костей предплечья // Новый день медицины 4(28)2019 384-391 .
- 12.Хамдамов Б.З. и др. Иммуноцитокинный профиль больных синдромом диабетической стопы при критической ишемии нижних конечностей. Биология ва тиббиёт муаммолари. 2021. №2 (127). – С.149-156.
- 13.Gentile P, De Angelis B, Agovino A, Orlandi F, Migner A, D Pasquali C, et al. Use of Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid in the Treatment of Complications of Achilles Tendon Reconstruction. World J Plast Surg. 2016; 5(2): 124-132.
- 14.Gentile P, De Angelis B, Agovino A, Orlandi F, Migner A, D Pasquali C, et al. Use of Platelet Rich Plasma and Hyaluronic Acid in the Treatment of Complications of Achilles Tendon Reconstruction. World J Plast Surg. 2016; 5(2): 124-132.
- 15.Khamdamov B. Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus //American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2020. – Т. 10. – №. 7. – С. 473-478.
- 16.Lenoble E., Dumontier C., Goutallier D. et al. Fracture of the distal radius. A prospective comparison between trans-styloid and Kapandji fixations. J Bone Joint Surg Br 1995; 77: 562—567.
- 17.Makarov MS, Ponomarev IN. The role of platelet-enriched plasma in reparation of bone tissue defects. Surgery. 2015; 10: 94-99.
- 18.Margaliot Z., Haase S.C., Kotsis S.V., Kim H.M., Chung K.C. A metaanalysis of outcomes of external fixation versus plate osteosynthesis for unstable distal radius fractures. J Hand Surg 2005; 30: 6: 1185—1199.
- 19.Simic P.M., Weiland A.J. Fractures of the Distal Aspect of the Radius: Changes in Treatment Over the Past Two Decades. J Bone Joint Surg (Am) 2003; 85A: 552—564.
20. Tsutsumi Y., Losordo D.W. Double face of VEGF // Cir - culation. – 2005. – Vol. 112. – P. 1248-1250.
- 21.Zachary I., Mathur A., Yla-Herttuala S., Martin J. Vascular protection:a novel nonangiogenic cardiovascular role for VEGF //Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2000. – Vol. 20. – P. 1512-1520.

**РОЛЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ
РОСТА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРЕЛОМОВ
ДИСТАЛЬНОГО КОНЦА КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ**

Тешаев А.А., Хамдамов Б.З.

Резюме. Костная консолидация представляет собой сложный физиологический процесс, зависящий от многочисленных типов клеток и сигналов. На современном этапе в большинстве травматологических клиник мира исследование состояния иммунной системы является неотъемлемой составной частью обследования, предоперационной подготовки и послеоперационного ведения пациентов. Цель: данного исследования явилось изучение уровня фактора роста фибробластов (FGF), фактора роста сосудов и эндотелия (VEGF) и провоспалительного цитокина-ИЛ-1β в сыворотке крови у больных с переломами дистального метаэпифиза лучевой кости при различных методах хирургического лечения. Материалы и методы: Проведен анализ по результатам лечения 40 пациентов в возрасте от 45 до 65 лет с переломами дистального конца костей предплечья (ДККП), находившихся на стационарном лечении по 2020-2022гг. в отделении экстренной травматологии Бухарского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (РНЦЭМП). Всем пациентам проводились стандартные клинические и радиологические (рентгенография в 2-х проекциях и МСКТ) методы исследования, а также иммунологические исследования изучением в сыворотке крови уровня ИЛ-1β, VEGFA и FGF (тест-системы «Вектор Бест», РФ) методом ИФА. Вывод: Проведенная операция больным с переломом дистального конца костей предплечья с применением чрезкостного компрессионно - дистракционного остеосинтеза с аппаратом внешней фиксации оказалась более благоприятной в сравнении с операцией, где была использована чрезкожный остеосинтез со спицами и накостным остеосинтезом с различными вариантами волярных пластин с открытым доступом.

Ключевые слова: иммунологические факторы роста, перелом дистального конца костей предплечья, остеосинтез.