

УДК 616.717/.718-001.52-085

## Особливості лікування хворих з несправжніми суглобами довгих кісток за умов гіпергомоцистеїнемії та асоційованих станів

М. О. Корж<sup>1</sup>, Ю. О. Безсмертний<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

<sup>2</sup> Науково-дослідний інститут реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Україна

*The purpose of the present work was to improve the treatment of reparative osteogenic disorders on the basis of study of the effect of hyperhomocysteinaemia (HHcy) and associated metabolic and molecular-genetic factors in the formation of false joints of long bones. The efficacy of surgical treatment was assessed in 153 patients with false joints of long bones against a background of HHcy and associated states. HHcy and metabolic disorders were diagnosed in 81, HHcy and molecular-genetic disorders in 72 patients. It was revealed that, against a background of HHcy and associated metabolic and genetic disorders, surgical treatment of false joints was complicated by inflammatory and thrombus obliterating diseases of vessels. The course of reparative osteogenesis was characterized by a sharp inhibition of the osteoinductive potential of the bone tissue with progression of local and systemic osteoporosis, development of an instability in fixing structures, delays in the formation, mineralization and organotypical reconstruction of distraction regenerate, appearance of refractures. A combination of HHcy and polymorphism of 677-TT MTHFR and 786 SS-NOS genes created the most unfavorable conditions for osteoreparation. Treatment of false joints against a background of HHcy depended upon the clinical-radiological type of a false joint, polymorphism of MTHFR C677T and eNOS T786C genes, state of trophism of bone fragments and their spatial position, consisting in use of the rational surgical technique, an active management of the pre- and postoperative periods, involvement of metabolic and osteotropic therapies.*

*Целью работы было повышение эффективности лечения расстройств репаративного остеогенеза на основании исследования влияния гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и ассоциированных с ней метаболических и молекулярно-генетических факторов формирования ложных суставов длинных костей. У 153 больных с ложными суставами длинных костей на фоне ГГЦ и ассоциированных состояний оценена эффективность хирургического лечения. ГГЦ и метаболические расстройства диагностированы у 81, ГГЦ и молекулярно-генетические нарушения у 72 пациентов. Установлено, что на фоне ГГЦ и ассоциированных метаболических и генетических нарушений хирургическое лечение ложных суставов осложняется воспалительными и тромбооблитерирующими заболеваниями сосудов. Течение репаративного остеогенеза характеризуется резким угнетением остеоиндуктивного потенциала костной ткани с прогрессированием локального и системного остеопороза, развитием нестабильности фиксирующих конструкций, замедленным формированием, минерализацией органотипической перестройкой дистракционного регенерата, возникновением рефрактур. При сочетании ГГЦ и полиморфизма генов 677-TT MTHFR, 786-CC eNOS определяют наиболее неблагоприятные условия для остеорепарации. Лечение ложных суставов на фоне ГГЦ зависит от клинко-рентгенологического типа ложного сустава, полиморфизма генов MTHFR C677T и eNOS T786C, состояния трофики костных отломков и их пространственного положения и заключается в применении рациональной хирургической техники, активном ведении пред- и послеоперационного периода, метаболической и остеотропной терапии.*

**Ключові слова:** несправжній суглоб, гіпергомоцистеїнемія, поліморфізм генів, лікування, Тівортин, Декамевіт, Остеогенон.

## Вступ

Незважаючи на досягнення сучасної травматології та відновної хірургії, порушення репаративної регенерації кісток залишається однією з невирішених проблем як в медичному, так і в соціально-економічному аспекті, оскільки посідає чільне місце серед причин тимчасової та стійкої непрацездатності населення. За інформацією Американської асоціації ортопедів, з двох мільйонів переломів довгих кісток у США щорічно близько 100 тис. (5%) завершуються незрощенням [6]. У структурі причин первинної інвалідності 49,6% належить незрощеним переломам та несправжнім суглобам, причому серед контингенту з порушеннями репаративної регенерації кісток переважають особи працездатного віку [8].

Успіх профілактики та лікування несправжніх суглобів певною мірою залежить від розуміння причин їх виникнення, своєчасного виявлення, усунення і запобігання факторів, які негативно впливають на репаративний остеогенез. Відомо, що процес регенерації кісткової тканини залежить від генетично запрограмованої відповіді організму, дії численних зовнішніх та внутрішніх факторів [5, 7, 8]. Вагоме місце серед них займають чинники, які детермінують остеоіндуктивний потенціал організму та активність процесів резорбції/біосинтезу кісткової тканини на момент травми, а саме: вік, стать, наявність метаболічних розладів (цукровий діабет, атеросклероз), імунологічний статус, облітеруючі РУСНТ захворювання судин тощо [6, 7]. Останніми роками встановлено, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) — один з факторів ураження судин та тромбозів, асоціюється з ризиком розвитку остеопорозу, остеопоротичних переломів та негативно впливає на репаративний остеогенез [1, 9, 11, 15]. В експериментальних дослідженнях показано [3, 11], що на фоні ГГЦ активізувались процеси деградації кісткової тканини, посилювалась резорбція, сповільнювалось утворення кісткової мозолі, пригнічувався біосинтез колагену. Небажаний вплив високих рівнів гомоцистеїну на кісткову тканину значною мірою реалізується через судинні механізми, шляхом оксидативного та проатерогенного ушкодження периферичних судин [12], порушення судинної продукції оксиду азоту (NO) [10], гідроген сульфід (H<sub>2</sub>S) та посилення фібробластичної експресії трансформівного фактору росту бета 1 (ТФР-β1) [2, 14, 16].

До найпоширеніших генетично детермінованих причин ГГЦ належить поліморфізм гена метилентетрагідрофолатредуктази C677T (MTHFR C677T), частота якого в Україні є високою і сягає 40–42%, з них близько 10% складає гомозиготний

варіант мутації [4]. Ми продемонстрували [3], що частота ГГЦ, як і асоційованих з нею метаболічних (атерогенних дисліпідемій, високих рівнів медіаторів запалення) та генетичних (мутацій генів ферменту обміну гомоцистеїну (ГЦ), MTHFR C677T, та промотору гена синтази оксиду азоту, eNOS T786C) порушень в українській популяції хворих з дисрегенерацією кісткової тканини вірогідно вища, ніж серед осіб з консолідованими переломами. При цьому ГГЦ та патологічні генотипи MTHFR 677-TT та eNOS 786-CC превалюють саме серед хворих з авітальними типами несправжніх суглобів.

З'ясування ролі ГГЦ та асоційованих з нею метаболічних та молекулярно-генетичних чинників, які впливають на остеорепарацію, вимагає розробки патогенетично обґрунтованих підходів до лікування хворих з порушеннями консолідації кісток та несправжніми суглобами, які були б засновані на раціональному поєднанні хірургічних методів лікування з цілеспрямованою корекцією генетично детермінованих та набутих метаболічних порушень.

*Мета дослідження:* підвищити ефективність лікування розладів репаративного остеогенезу на підставі дослідження впливу гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею метаболічних та молекулярно-генетичних чинників формування несправжніх суглобів довгих кісток.

## Матеріал та методи

Обстежено 153 (26,11%) з 586 хворих з несправжніми суглобами довгих кісток, у яких виявили ГГЦ та асоційовані стани. Осіб чоловічої статі було 118 (77,2%), жіночої — 35 (22,8%). Середній вік становив (40,3 ± 0,93) роки, тривалість захворювання — від 7,5 до 126 міс. Несправжній суглоб на рівні стегна був у 50 (32,68%), гомілки — у 103 (67,32%) хворих. За клініко-рентгенологічною характеристикою несправжнього суглоба нормопластичний тип діагностовано у 27 (17,65%) хворих, гіперпластичний — у 24 (15,69%), гіпопластичний — у 50 (32,68%), атрофічний — у 52 (33,98%). ГГЦ та метаболічні розлади (дисліпідемію, субклінічний запальний синдром) діагностовано у 81 (52,94%) пацієнтів, ГГЦ та молекулярно-генетичні порушення (мутації генів MTHFR та eNOS) — у 72 (47,06%). Хворим виконано 354 хірургічні втручання (табл. 1). Під час вибору методу хірургічного лікування враховували тип та локалізацію несправжнього суглоба, стан кінців кісткових відламків, величину зони склерозу та істинного дефекту кістки. Розмір останнього визначали за додатком величин анатомічного вкорочення сегмента, міжвідламкового діастазу та запланованої резекції

**Таблиця 1.** Види хірургічного лікування хворих з несправжніми суглобами довгих кісток за ГГЦ і асоційованих метаболічних та генетичних порушень

Вид хірургічного лікування		Гіпертрофічний тип, n = 24	Нормотрофічний тип, n = 27	Гіпотрофічний тип, n = 50	Атрофічний тип, n = 52
Резекція несправжнього суглоба	економна з одномоментним контактом	9	13	37	38
	розширена з формуванням дефекту	—	—	9	14
Вільна кісткова пластика	спонгіозними трансплантатами	—	6	2	—
	кортикальними трансплантатами	—	2	1	—
Невільна кісткова пластика	кістково-периостальна декортикація	14	4	—	—
	кортикотомія з ендостальною декортикацією	—	14	4	—
Тунелізація зони несправжнього суглобу		11	3	—	—
Позаосередковий ОМС	дистракційно-компресійний ОМС	15	—	—	—
	компресійно-дистракційний ОМС (в т. ч. повторний)	—	24	43	47
	білокальний ДКО ОМС	—	—	9	14
	полілокальний ДКО ОМС	—	—	—	3
Накістковий ОМС		7	2	2	—
Інтамедулярний ОМС		2	3	—	—
Ампутація кінцівки		—	—	1	1
Всього		58	71	108	117

кінців кісткових відламків за їх адаптації. Істинний дефект кісткової тканини до 3 см був у 97 (63,39 %) пацієнтів, від 3 до 5 см — у 14 (9,15 %), від 5 до 10 см — у 16 (10,46 %), понад 10 см — у 7 (4,57 %).

У випадку гіпертрофічного типу несправжнього суглоба та величини зони склерозу кісткових відламків до 15 мм виконували дистракційно-компресійний остеосинтез (ДКО), який поєднували з тунелізацією (11 осіб) або кістково-периостальною декортикацією кісткових відламків (14 осіб). За умов склерозу кінців кісткових відламків понад 15 мм та їх кутового положення проводили економну резекцію зони несправжнього суглоба (до 3 см) в межах «здорової» кісткової тканини з одночасним співставленням відламків. Для адаптації фрагментів великогомілкової кістки додатково здійснювали остеотомію або резекцію малогомілкової кістки.

У разі нормотрофічного типу несправжнього суглоба, правильного просторового положення кісткових відламків, величини зони склерозу до

15 мм застосовували КДО та кісткову пластику зони незрощення. Як матеріал для вільної кісткової пластики використовували спонгіозні ауто трансплантати з крила клубової кістки (6 пацієнтів) та кортикальні (2 осіб) з великогомілкової та малогомілкової кісток.

Невільна кісткова аутопластика у вигляді пристінкової кортикотомії з ендостальною декортикацією зони несправжнього суглоба виконана 14 (9,15 %) хворим. Перед ендостальною декортикацією проводили часткову мобілізацію зони несправжнього суглоба зі збереженням м'яких тканин та окістя на дві третини її периметру. У зоні несправжнього суглоба виконували повздовжню пристінкову кортикотомію одного або обох кісткових фрагментів. Сформований невільний кістковий ауто трансплантат зберігав зв'язок з параосальними тканинами. Після його відведення в бік за допомогою долот різного діаметру виконували ендостальну декортикацію з розкриттям кістковомозкових

каналів обох відламків. Кістковий пристінковий фрагмент встановлювали на попереднє місце. У 13 (8,49 %) хворих з кутовим положенням кісткових фрагментів та їх склерозуванням понад 15 мм економну резекцію зони несправжнього суглоба поєднували з невеликою кістковою пластикою.

У хворих з гіпопластичним та апластичним типами несправжніх суглобів мобілізацію кісткових відламків поєднували з їх розширеною резекцією в межах здорової кісткової тканини. Розмір резекції визначали індивідуально залежно від стану кровопостачання м'яких тканин та кістки, величини склерозу відламків, їх просторового положення та форми. Резекцію зони несправжнього суглоба до 3 см виконано 97 (63,39 %) хворим, від 3 до 5 см — 8 (5,23 %), понад 5 см — 19 (12,42 %). У 23 пацієнтів після резекції зони несправжнього суглоба розмір істинного дефекту кісткової тканини був від 7 до 16 см.

Методом вибору фіксації кісткових відламків був позаосередковий металоостеосинтез (МОС) спицевими та спице-стрижневими апаратами, який застосований у 137 (89,54 %) хворих. Накістковий МОС проведений у 11 (7,19 %) пацієнтів, інтрамедулярний — у 5 (3,26 %). Пріоритет у використанні позасередкового МОС був обумовлений меншою травматичністю, функціональністю та ефективною жорсткою фіксацією кісткових фрагментів на фоні їх вираженого остеопорозу. Білокальний дистракційно-компресійний спосіб заміщення післярезекційних дефектів проведений у 23 (15,03 %) хворих, полілокальний — у 3 (1,96 %). Повторний КДО проведено у 15 (9,81 %) пацієнтів.

У перед- та післяопераційному періодах хворі отримували антикоагулянти, антибіотики, інфузійну терапію та фізіотерапевтичне лікування. Починаючи з 5-го дня після операції, проводили терапію остеогеноном та корекцію препаратами, які впливають на обмін гомоцистеїну, синтез оксиду азоту та стан периферичних судин — Тівортином та Декамевітом. Остеогенон призначали по 2 таблетки двічі на добу протягом 6 міс. Тівортин перші 10 днів призначали внутрішньовенно у вигляді 4,2 % розчину по 100 мл з наступним прийомом пероральної форми по 5 мл чотири рази на добу. Декамевіт давали по таблетці двічі на добу. Лікування Тівортином та Декамевітом проводили протягом 6 міс. по 20 днів з перервою кожний місяць.

Рівень загального ГЦ досліджували з використанням набору «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) — «ІЛ-6 ELISA» (Diaclone, Франція). Вміст маркерів метаболізму кісткової тканини визначали: ТФР- $\beta$ 1 із застосуванням набору «TGF- $\beta$ 1» (Biosource, Europe S.A.),

остеокальцину — «N-MID Osteocalcin ELISA» (Immunodiagnostic Systems Ltd, Англія). Дослідження маркерів проводили імуноферментними методами відповідно до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

Генотипування проводили методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) з подальшим рестрикційним аналізом продуктів ПЛР та визначенням поліморфізму генів MTHFR C677T та eNOS T786C.

Статистичний аналіз матеріалу виконували за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890).

### Результати та їх обговорення

Перебіг репаративного остеогенезу після хірургічного лікування хворих з несправжніми суглобами на фоні ГГЦ та асоційованих метаболічних і генетичних порушень характеризувався частим розвитком ранніх та пізніх післяопераційних ускладнень. Ранні післяопераційні ускладнення, а саме: нагноєння та вторинне загоєння рани, поверхневий та глибокий некроз шкіри та м'яких тканин, тромбофлебіт поверхневих вен, тромбоз глибоких вен, гострий артеріальний тромбоз та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), спостерігали у 55 (35,94 %) хворих (табл. 2). При цьому серед хворих з генетичними порушеннями їх розвиток реєстрували в 2,1 рази частіше (50 %), ніж серед осіб з метаболічними розладами (23,17 %). Серед проявів ранніх ускладнень запальні, тромбооблітеруючі захворювання судин займали 58,1 % і розвивались у 2,6 рази частіше в осіб з поліморфізмом генів MTHFR та eNOS (58,18 %), ніж серед хворих з метаболічними розладами (11,1 %). Поєднання ГГЦ і мутації генів MTHFR та eNOS проявлялось більш важким клінічним перебігом тромбооблітеруючих захворювань і супроводжувалось випадками гострого артеріального тромбозу стегнової артерії та ТЕЛА. У двох хворих (2,78 %) з генотипами 677-ТТMTHFR та 786-ССeNOS+677-ТТMTHFR з гострим артеріальним тромбозом на рівні стегново-підколінного та стегнового-клубового сегментів у терміни 2–3 тижні після проведеної операції виконані міопластичні ампутації на рівні верхньої третини гомілки та середньої третини стегна. Летальний випадок внаслідок ТЕЛА констатовано у одного хворого (1,39 %) з комбінованою мутацією 786-СС eNOS+677-ТТ MTHFR.

За частотою проявів ускладненого перебігу раннього процесу (нагноєння, вторинне загоєння післяопераційної рани, поверхневий та глибокий некроз шкіри та тканин) вірогідної відмінності між



**Таблиця 2.** Частота ранніх та пізніх ускладнень після хірургічного лікування хворих з несправжніми суглобами довгих кісток на фоні ГГЦ та асоційованих станів

Післяопераційні ускладнення	Хворі з ГГЦ та метаболічними чинниками, n = 81	Хворі з ГГЦ та генетичними чинниками, n = 72
Нагноєння та вторинне загосєння рани	5 6,17 %	4 5,56 %
Поверхневий некроз шкіри	2 2,46 %	5 6,94 %
Некроз шкіри та м'яких тканин	3 3,7 %	4 5,56 %
Тромбофлебіт	6 7,4 %	12 16,67 %*
Тромбоз глибоких вен	3 3,7 %	8 11,11 %*
Гострий артеріальний тромбоз	—	2 2,78 %
ТЕЛА	—	1 1,39 %
Пізнє післяопераційнє ускладнення		
Прорізування та нестабільність металоконострукцій	2 2,46 %	8 11,11 %*
Літичне розсмоктування трансплантату	1 1,23 %	2 2,78 %
Сповільнене формування дистракційного регенерату	3 3,7 %	11 15,27 %*
Сповільнена мінералізація дистракційного регенерату	4 4,93 %	10 13,89 %*
Рефрактури	1 1,23 %	23 31,94 %*

Примітка. \* — достовірні відмінності з групою хворих з ГГЦ та метаболічними чинниками

хворими залежно від виявлених метаболічних та генетичних порушень і серед хворих з генетичними чинниками залежно від патологічного генотипу не виявлено (табл. 3).

Пізнє післяопераційнє ускладнення, зокрема прорізування та нестабільність металоконострукцій, сповільнене формування та мінералізація дистракційного регенерату, літичне розплавлення аутоотрансплантатів, розвиток рефрактур, спостерігали у 65 (42,48 %) хворих (табл. 2).

Відмічено, що частота розвитку пізніх ускладнень серед хворих з генетичними порушеннями була в 5,5 разів вищою, ніж серед осіб з метаболічними чинниками, і дорівнювала 75,0 % проти 13,58 % відповідно. Серед хворих з генетичними порушеннями відмічали тенденцію до збільшення частки осіб, які мали ознаки нестабільності металоконострукцій, затримку формування та мінералізації дистракційного регенерату, розвиток рефрактур. Гомозиготне носійство генів 677-ТТ МТНFR, 786-СС eNOS та їх комбінація асоціювались з формуванням рефрактур, розвиток яких у цих осіб був в 25 разів вищим, ніж серед хворих з метаболічними розладами, і був зареєстрований у 31,94 % осіб. За частотою розвитку таких ускладнень, як неста-

більність металоконострукцій, літичне розплавлення аутоотрансплантатів, сповільнене формування та мінералізація дистракційного регенерату, вірогідної різниці залежно від виявленого генотипу не встановлено. Водночас серед хворих з генотипом 677-ТТ МТНFR спостерігали тенденцію до збільшення частки осіб з рефрактурами, яка дорівнювала 45,45 % і була в 1,2 та 2,3 разів відповідно більшою порівняно з генотипами 786-СС eNOS та 677-ТТ МТНFR+786-СС eNOS (табл. 3).

Прорізування та міграцію спиць, стрижнів, нестабільність апаратів зовнішньої фіксації спостерігали у 10 (6,54 %) хворих. Ці ускладнення розвивалися на фоні прогресування локального остеопорозу кісткових відламків та недостатньої стабілізуючої довжини конострукцій застосованих апаратів. З метою стабілізації положення кісткових фрагментів, запобігання їх зміщення у 8 (5,23 %) хворих проведено перемонтаж апаратів з посиленням проксимальної та дистальної баз. У 2 (1,31 %) пацієнтів з кутовим зміщенням кісткових відламків шляхом монтажу виносних штанг, додаткових кільцевих баз та бокової тяги додатковими спицями з опорними площадками проведена їх репозиція. Зрощення несправжнього суглоба досягнуто у всіх хворих.

**Таблиця 3.** Частота ранніх та пізніх ускладнень після хірургічного лікування хворих з несправжніми суглобами в залежності від генотипу

Ускладнення	Хворі з генотипом 677-ТТ МТНFR, n = 22	Хворі з генотипом 786-CC NOS, n = 19	Хворі з генотипом 677-ТТ МТНFR + 786-CC NOS, n = 31
Нагноєння та вторинне загноєння рани	2 9,09 %	1 5,26 %	1 3,22 %
Поверхневий некроз шкіри	2 9,09 %	2 10,52 %	1 3,22 %
Некроз шкіри та м'яких тканин	2 9,09 %	1 5,26 %	1 3,22 %
Тромбофлебіт	6 27,27 %	2 10,52 %	3 9,67 %
Тромбоз глибоких вен	2 9,09 %	2 10,52 %	4 12,9 %
Гострий артеріальний тромбоз	1 4,5 %	—	1 3,22 %
ТЕЛА	—	—	1 3,22 %
Пізнє післяопераційні ускладнення			
Прорізування та нестабільність металокопункцій	3 13,63 %	2 10,52 %	3 9,67 %
Лізіс трансплантату	1 4,54 %	—	1 3,22 %
Сповільнене формування регенерату	3 13,63 %	3 15,78 %	5 16,12 %
Сповільнена мінералізація регенерату	2 9,09 %	1 5,26 %	7 22,58 %
Рефрактури	10 45,45 %*	7 36,84 %	6 19,35 %

Примітка. \* — достовірні відмінності порівняно з групою хворих з генотипом 677-ТТ МТНFR + 786-CC NOS

У 14 хворих з генетичними (11 осіб) та метаболічними (3) розладами за умов заміщення післярезекційного дефекту на рівні гомілки впродовж 30–55 діб після проведеної кортикотомії на контрольних рентгенограмах визначали ознаки сповільненого формування дистракційного регенерату. У 8 з цих хворих за нормо- та гіпопластичного типу дистракційного регенерату зберігалась серединна зона у вигляді окремих ділянок просвітлення. У 5 осіб з генотипом 786-CC eNOS+677-ТТ МТНFR регенерат втрачав зональну будову і відповідав апластичному типу. Асиметричне формування дистракційного регенерату зі значною його затримкою на рівні дистального відламка спостерігали у випадку полілокального ДКО у 2 хворих з генотипами 677-ТТ МТНFR та 786-CC eNOS. З метою повноцінного формування дистракційного регенерату у всіх пацієнтів була зменшена швидкість дистракції по напрямним стрижням до 0,5 мм на добу. Під рентгенологічним контролем дистракцію продовжували чотири рази на день по 0,125 мм. На контрольних рентгенограмах, виконаних через 2,5–3,5 тижнів після зменшення швидкості дистракції, на місці післярезекційного дефекту у 7 хворих з генотипами 786-CC eNOS (3 пацієнти), 677-ТТ МТНFR+786-CC

eNOS (1) та метаболічними розладами (3) спостерігали формування дистракційного регенерату за гіперпластичним та нормопластичним типом, який характеризувався зональною будовою. У 4 хворих з генотипом 677-ТТ МТНFR (2 особи) та 677-ТТ МТНFR+786-CC eNOS (2) дистракційний регенерат визначався пізніше, упродовж 4,5–7 тижнів після зменшення швидкості дистракції. При цьому він формувався за гіпопластичним типом, мав низьку інтенсивність та нечітку зональну будову.

У 3 хворих з генотипами 677-ТТ МТНFR+786-CC eNOS (2 особи), 677-ТТ МТНFR (1) зі значною затримкою формування дистракційного регенерату та істинним дефектом кісткової тканини понад 30 % анатомічної довжини ушкодженого сегмента проведено відстрочене етапне заміщення дефекту.

Уповільнення мінералізації дистракційного регенерату спостерігали після білокального та полілокального заміщення післярезекційних дефектів у 14 (9,15 %) хворих з метаболічними (4 пацієнти) та генетичними (10) порушеннями. Серед хворих з генетичними порушеннями частка осіб із затримкою мінералізації дистракційного регенерату була в 2,8 рази вищою, ніж серед осіб з метаболічними порушеннями, і дорівнювала 13,89 % проти

4,93 % відповідно. У процесі аналізу частоти порушення мінералізації залежно від виявленого генотипу встановлено, що серед гомозигот 677-ТТ МТНFR+786-СС eNOS розвиток порушення мінералізації був вірогідно вищим: 22,58 % проти 5,26 % серед гомозигот 786-СС eNOS і статистично не відрізнявся за частотою від гомозигот 677-ТТ МТНFR.

Для стимуляції кісткоутворення широко застосовували механічне подразнення регенерату спицями та часткове ретроградне переміщення сформованого фрагмента з компактизацією ішемічного дистракційного регенерату. У випадку неактивної перебудови дистракційного регенерату проводили його компактизацію дозованим зниженням дистракційних зусиль у системі апарата та переходом на компресію, поступово видаляючи спиці для дозованого посилення осевого навантаження на регенерат. Процес перебудови фрагментів характеризувався їх демінералізацією, яка була найбільш вираженою в разі полілокального заміщення. Зі збільшенням термінів фіксації спостерігали пропорційне зростання щільності дистракційного регенерату.

Оцінюючи біохімічний склад крові на етапах формування та мінералізації дистракційного регенерату впродовж 3 міс., ми виявили певні відмінності серед хворих з метаболічними та генетичними чинниками. Так, у пацієнтів з гомозиготним носійством генів 677-ТТ МТНFR (3 особи), 786-СС eNOS (2) та 677-ТТ МТНFR+786-СС eNOS (7) порушення формування та мінералізації регенерату відбувались за умов персистувального запального процесу та значно знижених репаративних потенцій кісткової тканини. На фоні фармакологічної корекції Тівортином і Декамевітом та остеотропної терапії остеогеноном поряд зі зниженням рівнів ГЦ —  $(12,31 \pm 0,31)$  мкмоль/л — спостерігали досить низькі рівні ТФР-1 $\beta$ ,  $(9,35 \pm 0,28)$  нг/мл і остеокальцину,  $(10,09 \pm 0,22)$  нг/мл, та значно підвищені — ІЛ-6,  $(11,15 \pm 0,38)$  нг/л. Водночас у хворих з метаболічними чинниками біохімічний профіль характеризувався низькими рівнями ГЦ,  $(11,6 \pm 1,93)$  мкмоль/л, і ІЛ-6,  $(7,2 \pm 1,53)$  нг/л та вірогідно вищими (в 1,5 раза) показниками ТФР-1 $\beta$ ,  $(14,65 \pm 2,38)$  нг/мл, та остеокальцину,  $(16,15 \pm 2,69)$  нг/мл. На нашу думку, виявлені біохімічні розбіжності свідчать, що на фоні представлених генетичних порушень пригнічення репаративного остеогенезу обумовлено системною дезадаптацією кісткової системи та організму загалом. При цьому низькі рівні ТФР-1 $\beta$  (менш ніж 10,5 нг/мл), остеокальцину (менш ніж 11 нг/мл) та високі — ІЛ-6 (понад 9,0 нг/л) у хворих з ГЦ та мутаціями генів МТНFR, eNOS слід розглядати як критерій метаболічного виснаження кісткової

тканини, який визначає несприятливий перебіг репаративного остеогенезу, затримку формування та мінералізації дистракційного регенерату і вказує на недоцільність проведення великих хірургічних маніпуляцій (резекцій).

Дистракція за умов заміщення післярезекційних дефектів довгих кісток білокальним подовженням відламків тривала  $(97,3 \pm 9,1)$  днів, полілокальним —  $(130,6 \pm 18,7)$ . Тривалість періоду фіксації в разі заміщення дефектів довгих кісток білокальним ДКО дорівнювала  $(169,4 \pm 10,8)$  днів, полілокальним —  $(214,2 \pm 11,7)$ . Відмічено, що термін заміщення та фіксації у хворих з генетичними порушеннями був у 1,24 рази збільшеним порівняно з пацієнтами з метаболічними чинниками.

Після демонтажу апарата та збільшення осевого навантаження на кінцівку дистракційні регенерати піддавались подальшій органотиповій перебудові. Здебільшого у віддаленому періоді спостерігали завершення перебудови кісткової тканини, що свідчило про функціональну повноцінність новоутвореної кістки та правильну тактику проведеного лікування.

Зрощення несправжнього суглоба досягнуто у 79 (97,53 %) хворих з метаболічними порушеннями та у 62 (86,11 %) з генетичними чинниками. Відсутність консолідації в зоні контакту кісткових відламків спостерігали у 9 (5,88 %) пацієнтів. Проведені їм повторні хірургічні втручання були успішними і забезпечили відновлення цілісності та опороспроможності ушкодженого сегмента.

Зрощення несправжнього суглоба з відновленням довжини кінцівки досягнуто у 42 (27,45 %) хворих. Залишкове анатомічне вкорочення нижньої кінцівки до 3 см спостерігали у 101 (66,01 %) пацієнта, понад 3 см — у 7 (4,57 %), серед них з дефектами стегнової кістки було 2, гомілки — 5. Повноцінне статико-динамічне навантаження на оперовану нижню кінцівку протягом 1,5–3 міс. після демонтажу апарата здійснював 141 (92,15 %) хворий.

Віддалені анатомо-функціональні результати лікування хворих з несправжніми суглобами довгих кісток у терміни від 1 до 3 років досліджені у 142 (92,81 %) хворих, від 3 до 5 — у 53 (34,64 %), понад 5 років — у 14 (9,15 %). У 118 (77,12 %) осіб контрольний огляд через 1–3 роки показав, що досягнуті позитивні анатомо-функціональні результати лікування зберігались. Водночас у 24 (15,68 %) хворих через 6–14 міс. після відновлення цілісності ушкодженого сегмента та повноцінного динамічного навантаження оперованої кінцівки відмічали розвиток рефрактури. Останні виникали за умов низькокінетичної травми і формувались

у зоні консолідації кісткових відламків (21 пацієнт) та дистракційного регенерату (3 пацієнти). З метою лікування рефрактур повторний КДО ушкодженого сегмента проведено 15 хворим, іммобілізацію та ортезування ушкодженої кінцівки — 9 хворим. Зрощення рефрактури досягнуто у всіх 24 хворих.

Поглиблений аналіз результатів хірургічного лікування хворих з несправжніми суглобами довгих кісток на фоні ГГЦ та асоційованих метаболічних і генетичних порушень дозволив виділити основні причини розвитку ускладнень. а саме:

- недооцінка характеру порушення кровопостачання кісткових відламків та м'яких тканин;
- недооцінка мінеральної щільності кісткових відламків у разі застосування металоконструкцій;
- недостатня резекція кісткових відламків;
- великі резекції кісткових відламків у хворих з ГГЦ та генотипами 677-ТТ МТНFR, 786-СС eNOS, біохімічними ознаками метаболічного виснаження кісткової тканини;
- швидкий темп формування дистракційного регенерату;
- недотримання подвійних термінів фіксації під час мінералізації дистракційного регенерату, передчасний демонтаж апарата або вилучення металоконструкцій;
- відсутність ортезування з початку відновлення опороспроможності кінцівки.

З урахуванням причин негативних результатів розроблений алгоритм лікування різних типів несправжніх суглобів залежно від ГГЦ, метаболічних та генетичних порушень, стану кісткових відламків, їх просторового положення, характеру порушення трофіки м'яких тканин та кістки.

У хворих з гіпертрофічним та нормотрофічним типами несправжніх суглобів за умов ГГЦ та генетичних порушень, виражених розладів трофіки ушкодженого сегмента, склерозу кінців кісткових відламків понад 15 мм та (або) їх інконгруентному положенні поряд з медикаментозною корекцією слід проводити економну резекцію (до 3 см) зони незрощення з периостально-ендостальною декортикацією кісткових відламків (рис. 1). У разі ізольованої ГГЦ та помірних порушень трофіки тканин ушкодженого сегмента, склерозі кісткових відламків не більше ніж 15 мм методом вибору хірургічної стимуляції репаративного остеогенезу є периостально-ендостальна декортикація кісткових фрагментів у зоні незрощення. У хворих з авітальними (гіпотрофічний та атрофічний) типами несправжніх суглобів на фоні ГГЦ та генетичних розладів, різко знижених репаративних потенцій тканин ушкодженого сегмента разом з медикаментозною корекцією реко-

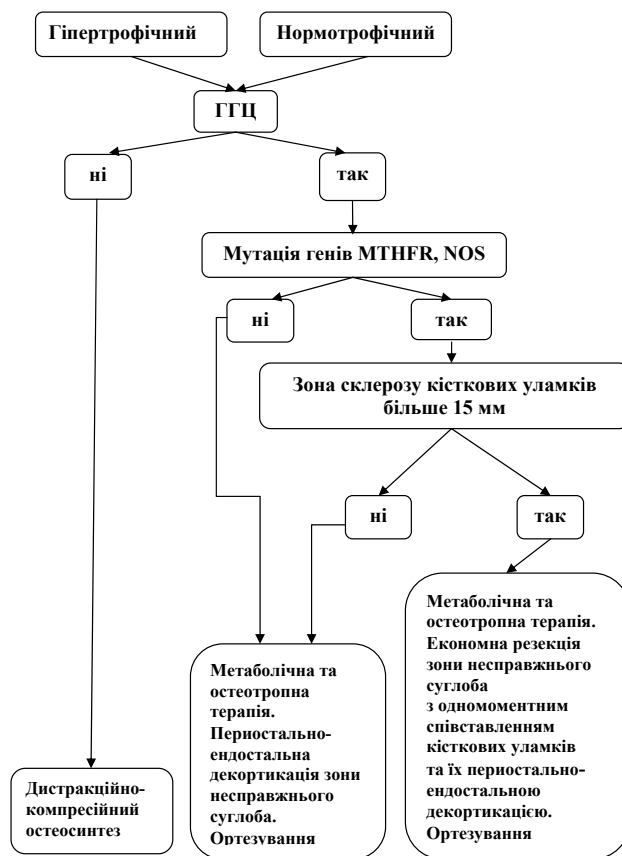


Рис. 1. Алгоритм хірургічного лікування хворих з вітальними типами несправжніх суглобів при ГГЦ та асоційованих станах

мендована розширена резекція зони незрощення з відновленням анатомічної довжини ушкодженого сегмента (рис. 2). Швидкість заміщення кісткового дефекту дистракційним регенератом не повинна перевищувати 0,5 мм на добу, а тривалість фіксації під час його мінералізації повинна бути збільшена вдвічі. Якщо величина істинного дефекту кісткової тканини перебільшує 30 %, відновлення анатомічної довжини сегмента доцільно виконувати в декілька етапів та відстрочено. У разі метаболічних ознак виснаження кісткової тканини, проявом яких є високі рівні ІЛ-6, низькі ТФР-1 $\beta$  та остеокальцину, на фоні метаболічної та остеотропної терапії доцільно виконувати економну резекцію зони незрощення з одночасним співставленням кісткових відламків та подальшою компенсацією вкорочення кінцівки ортопедичними засобами.

Усім хворим рекомендовано ортезування оперованої кінцівки протягом 6 міс. з початку відновлення її опороспроможності.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що на фоні ГГЦ і асоційованих метаболічних та генетичних порушень хірургічне лікування несправжніх суглобів ускладнюється запальними та тромбооблітеруючими ураженнями судин, частота



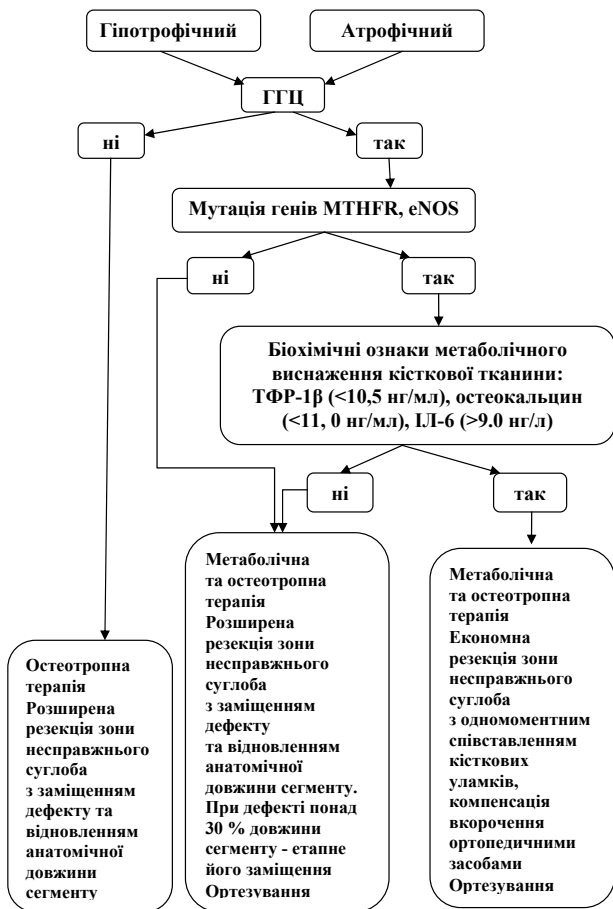


Рис. 2. Алгоритм хірургічного лікування хворих з авітальними типами несправжніх суглобів за умов ГГЦ та асоційованих станів

яких складає 58,18 %. Перебіг репаративного остеогенезу характеризується різким пригніченням остеіндуктивного потенціалу кісткової тканини з прогресуванням локального та системного остеопорозу, розвитком нестабільності фіксувальних конструкцій, сповільненим формуванням та мінералізацією дистракційного регенерату, подовженими термінами його органотипової перебудови в ділянках заміщення дефектів та контакту кісткових відламків, виникненням рефрактур через 6–14 міс. після відновлення анатомічної цілісності та опороспроможності оперованої кінцівки. Якщо ГГЦ поєднана з мутаціями генів MTHFR C677T та eNOS T786C, визначають найнесприятливіші умови для остеорепації, що обумовлено як системною дезадаптацією кісткової системи, так і організму загалом. Комплексний алгоритм лікування пацієнтів з несправжніми суглобами, що передбачає метаболічну корекцію Тівортином та Декамевітом, остеотропну терапію Остеогеноном, застосування раціональних підходів до хірургічного втручання, які враховують клініко-рентгенологічний тип несправжнього суглоба, наявність ГГЦ, поліморфізм

генів MTHFR C677T та eNOS T786C, стан трофіки кісткових відламків, їх просторове положення, забезпечив задовільний анатомо-функціональний результат у 98,03 % хворих.

## Висновки

Хворі з ГГЦ та поліморфізмом генів 677-TT MTHFR, 786-CC eNOS належать до групи ризику порушення репаративного остеогенезу та формування несправжніх суглобів.

За умов ГГЦ і асоційованих метаболічних та генетичних порушень перебіг репаративного остеогенезу супроводжується запальними та тромбооблітеруючими ураженнями судин і характеризується прогресуванням локального та системного остеопорозу, розвитком нестабільності фіксувальних конструкцій, сповільненим формуванням та мінералізацією дистракційного регенерату, подовженими термінами його органотипової перебудови, розвитком рефрактур.

У хворих з ГГЦ та гомозиготним носійством генів 677-TT MTHFR, 786-CC eNOS низькі рівні ТФР-1β (менш ніж 10,5 нг/мл), остеокальцину (менш ніж 11 нг/мл) та високі ІЛ-6 (понад 9,0 нг/л) слід розглядати як критерії метаболічного виснаження кісткової тканини, що визначає несприятливий перебіг репаративного остеогенезу і вказує на недоцільність проведення великих хірургічних маніпуляцій (резекцій) у зоні несправжнього суглоба.

Особливості лікування пацієнтів з несправжніми суглобами на фоні ГГЦ залежать від клініко-рентгенологічного типу, поліморфізму генів MTHFR C677T та eNOS T786C, стану трофіки кісткових відламків та їх просторового положення і полягають у застосуванні раціональної хірургічної техніки (периостально-ендостальної декортикації, розширеної резекції кісткових відламків, подовжених термінів дистракції та фіксації, етапного заміщення післярезекційних дефектів, застосування металоконструкцій з посиленими та подовженими базами), активному веденні перед- та післяопераційного періодів (профілактика тромбоемболічних ускладнень, інфузійна терапія, ЛФК, кінезотерапія, ортезування) та проведенні метаболічної (Тівортин, Декамевіт) і остеотропної (Остеогенон) терапії.

## Список літератури

1. Андрушко І. І. Гіпергомоцистеїнемія як фактор патогенезу атеросклерозу та ішемічної хвороби серця; механізми її проатерогенної дії: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. докт. мед. наук : спец. 14.01.11 «Кардіологія» / І. І. Андрушко. — Київ, 2012. — 34 с.
2. Безсмертний Ю. О. Біохімічні показники крові шурів у різні терміни репаративного остеогенезу за умов гіпергомоцистеїнемії / Ю. О. Безсмертний // Ортопедія,

- травматология и протезирование. — 2012. — № 1 (586). — С. 66–71.
3. Безсмертний Ю. О. Генетичний поліморфізм метилентетрагідрофолат-редуктази C677T у хворих із несправжніми суглобами довгих кісток: зв'язок із ліпідним профілем та ендотеліальною функцією / Ю. О. Безсмертний // Буковинський медичний вісник, 2013. — Том 17, № 1 (65). — С. 11–15.
  4. Заїчко Н. В. Поширеність мутацій по фактору V Лейден, протромбіну G20210A та метилентетрагідрофолатредуктази C677T у здорових осіб та у пацієнтів з венозними тромбозами Подільського регіону / Н. В. Заїчко // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. — 2008. — Вип. 17, кн. 3. — С. 169–177.
  5. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н. А. Корж, Н. В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 1. — С. 76–84.
  6. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома / Н. А. Корж, Л. Д. Горидова, К. К. Романенко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 2. — С. 99–105.
  7. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома / Н. А. Корж, Н. В. Дедух, О. А. Никольченко // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2006. — № 2. — С. 93–99.
  8. Шевцов В. И. Проблемы замещения обширных дефектов длинных костей, пути решения / В. И. Шевцов, Д. Ю. Борзунов, Н. В. Петровская // Современные технологии в травматологии и ортопедии. — 2004. — С. 194–195.
  9. Cysteine, homocysteine and bone mineral density: a role for body composition? / A. K. Elshorbagy, C. G. Gjesdal, E. Nurk et al. // Bone. — 2009. — Vol. 44, № 5. — P. 954–958.
  10. Diwan A. D. Nitric oxide modulates fracture healing / A. D. Diwan, M. X. Wang, D. Jang // J. Bone Miner. Res. — 2000. — № 2. — P. 342–351.
  11. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone / M. Herrmann, A. Tami, B. Wildemann et al. // Bone. — 2009. — Vol. 44, № 3. — P. 467–475.
  12. Saito M. Poor bone quality in diabetes and arteriosclerosis / M. Saito // Clin. Calcium. — 2009. — Vol. 9. — P. 1257–1268.
  13. Shiraki M. The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures / M. Shiraki, T. Urano, T. Kuroda // J. Bone Miner. Metab. — 2008. — № 6. — P. 595–602.
  14. The effects of shockwave on bone healing and systemic concentrations of nitric oxide (NO), TGF-beta1, VEGF and BMP-2 in long bone non-unions / C. J. Wang, K. D. Yang, J. Y. Ko et al. // Nitric Oxide. — 2009. — Vol. 20, № 4. — P. 298–303.
  15. Yilmaz N. Homocysteine oxidative stress and relation to bone mineral density in post-menopausal osteoporosis / N. Yilmaz, E. Eren // Aging Clin. Exp. Res. — 2009. — Vol. 21 (4–5). — P. 353–357.
  16. Трансформирующий фактор роста (ТФР)-β1 как маркер замедленного сращения переломов / G. Zimmermann, P. Henle, M. Kusswetter et al. // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2009. — № 1. — С. 57–65.