

## ПОВРЕЖДЕНИЕ СИСТЕМЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ ОСТЕОМИЕЛИТОМ

З.И. Уразгильдеев, Л.Н. Фурцева, И.А. Богданова, Н.В. Жигаленкова,  
О.М. Бушуев, А.М. Герасимов

Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва

*У 63 больных с посттравматическим остеомиелитом проведено комплексное биохимическое изучение процессов обмена веществ, включавшее исследование активности лизосомного фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче, экскреции оксипролина и гексуроновых кислот. Установлено, что метаболизм основного белка соединительной ткани — коллагена, а также протеогликанов органического матрикса костной ткани претерпевает существенные изменения, что проявляется в повышенном выведении их структурных компонентов с мочой. Чем активнее и обширнее гнойный процесс, тем выше экскреция метаболитов соединительной ткани и активность фермента, участвующего в обмене этих соединений. Высказывается предположение, что усиленный выход в мочу N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы, выявленный у ряда больных с гнойно-воспалительными осложнениями, является индикатором развития у них патологии тубулярного отдела нефрона. Определение экскреции метаболитов соединительной ткани — оксипролина и гексуроновых кислот — может быть использовано для диагностической и прогностической оценки тяжести заболевания и выбора тактики лечения гнойного процесса.*

*In 63 patients with suppurative bone process the activity of N-acetyl-β-D-glucosaminidase lysosomal enzyme in urine as well as oxyproline and hexuronic acids excretion were evaluated. Significant changes in metabolism of collagen and proteoglycans of osseous organic matrix were detected and it was confirmed by high excretion of their structural components. The more active and vaster the suppurative process was the more quantitative excretion of collagen and glucosaminoglycans and higher enzyme activity were. The suggestion was formulated that high excretion of N-acetyl-β-D-glucosaminidase in urine noted in the patients with suppurative inflammatory complications was the indicator of pathologic changes in tubular apparatus of kidney. The detection of excretion of the connective tissue metabolites (oxyproline and hexuronic acids) could be used for the diagnostic and prognostic evaluation of the disease severity and for the choice of method for the treatment of suppurative process.*

Особенностью хронического посттравматического остеомиелита является затяжное течение, длящееся годами и характеризующееся частыми рецидивами после операций. Развитие гнойного процесса у травматологических больных, а также выраженность его биохимических проявлений зависят как от тяжести повреждения, инфицированности раны и свойств микрофлоры, вызвавшей гнойное осложнение, так и от особенностей метаболических процессов, происходящих в соединительной ткани, от генетического и иммунного статуса больного [3, 5, 7, 16].

Гнойное воспаление — не только локальный процесс. При достаточной длительности или интенсивности течения это общее заболевание, характеризующееся повреждением различных метаболических систем на разных уровнях организации: субмолекулярном, молекулярном, клеточном, органном и организменном [1, 4, 6, 11, 17]. Поскольку ферментативные механизмы служат регуляторами метаболических процессов на молекулярном и системном уровне, по состоянию ферментных параметров можно судить об изменении функции различных органов [4, 11]. Важное значение для поддержания гомеостаза и регуляции биохимических и физиологических процессов имеет состояние клеточных мембран [12].

При активном течении гнойного поражения костей преобладают процессы катаболизма (распада) органического матрикса костной ткани [2, 8, 10, 13–15], и чем активнее и обширнее гнойный процесс, тем количественно больше экскреция метаболитов соединительной ткани и выше уровень ферментов, участвующих в их обмене. Поэтому показатели экскреции данных метаболитов и активности ферментов могут быть использованы для диагностики и прогнозирования тяжести течения гнойного процесса, а также при выборе метода лечения.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное биохимическое изучение процессов обмена веществ у 63 больных с посттравматическим остеомиелитом. У 24 из них был острый гнойный процесс или его обострение, у 32 — вяло текущий процесс, у 7 — ремиссия. Разделение пациентов на эти три группы определялось характером клинической картины. Острый гнойный процесс или его обострение отличались тяжелым, иногда септическим течением, сопровождалось высокой температурой, обильным гнойным отделяемым, интоксикацией. На рентгенограммах определялись очаги деструкции в пораженной кости, секвестры. Вялое

течение гнойного процесса характеризовалось субфебрильной температурой, наличием свищей с умеренным или незначительным гнойным отделяемым, отсутствием выраженной интоксикации, относительно удовлетворительным общим состоянием больных. К группе «ремиссия» отнесены больные, у которых в течение 6 мес и более не было обострения гнойного процесса, сохранялась нормальная температура, отсутствовали свищи.

У подавляющего большинства пациентов гнойный процесс сочетался с несросшимися переломами, ложными суставами и дефектами длинных костей. Все больные до поступления в клинику были многократно и безуспешно оперированы.

Наряду с определением традиционных общесоматических клинико-биохимических параметров (содержание в крови белка, белковых фракций, аминотрансфераз, кальция, неорганического фосфора, щелочной фосфатазы), которые лишь частично отражают метаболизм соединительной ткани, исследовали специфические показатели: экскрецию с мочой продуктов распада коллагена (оксипролин) и гликозаминогликанов (гексуроновые кислоты). Кроме того, учитывая важную роль в катаболизме гликозаминогликанов и гликопротеидов лизосомных ферментов, в том числе кислых гликаногидролаз, исследовали активность лизосомного фермента N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в моче.

Определение гексуроновых кислот в моче проводили карбазоловым методом Dische [20] после обработки мочи цетилтриметиламмоний-бромидом [19], оксипролина — методом Bergman и Loxley [18] в модификации А.А. Креля и Л.Н. Фурцевой [7], N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы — флуориметрическим методом по Linko-Lorponen [21]. (Методы определения перечисленных показателей описаны в пособии для врачей «Клеточно-генетические, иммунологические, биохимические и цитохимические методы в характеристике осложненного течения заживления костных ран [9].) Биохимические исследования проводили до начала лечения и в разные сроки после него. Результаты подвергали статистической обработке методом Стьюдента, различие считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных в таблице данных видно, что у больных всех трех групп имелись нарушения обмена гликозаминогликанов (по выведению гексуроновых кислот), коллагена (по выведению оксипролина) и изменение активности фермента, участвующего в их обмене. Наиболее значительные метаболические нарушения выявлялись у пациентов с обострением гнойного процесса и тяжелым его течением. Это относится прежде всего к показателям, отражающим метаболизм органических компонентов костной ткани. Так, выведение оксипролина с мочой достоверно превышало норму во всех обследованных группах. Однако у больных с обострением гнойного процесса это превышение было особенно значительным: средняя величина данного показателя составляла  $479,2 \pm 48,8$  мкмоль/сут ( $p < 0,001$ ), у 29,4% больных он был выше нормы в 3–5 раз и только у 17,6% находился на верхней границе нормы.

У больных с вялым течением гнойного процесса экскреция оксипролина с мочой составляла в среднем  $295,3 \pm 27,5$  мкмоль/сут ( $p < 0,001$ ). При ремиссии этот показатель равнялся в среднем по группе  $275,4 \pm 27,5$  мкмоль/сут ( $p < 0,02$ ), у 67% больных он находился на верхней границе нормы, у 33% был повышен. Достоверных различий между больными с ремиссией и с вялым течением гнойного процесса по данному параметру не обнаружено. У больных с обострением процесса экскреция оксипролина была достоверно выше, чем в двух других группах.

При исследовании экскреции гексуроновых кислот с мочой наиболее заметное увеличение ее выявлено у больных с обострением гнойного процесса до лечения — в среднем  $50,9 \pm 6,7$  мкмоль/сут, что в 2,3 раза выше нормы ( $22,1 \pm 2,6$  мкмоль/сут,  $p < 0,001$ ) и существенно выше, чем при ремиссии ( $31,9 \pm 3,6$  мкмоль/сут,  $p < 0,05$ ). Вялое течение гнойного процесса не сопровождалось достоверным увеличением экскреции гексуроновых кислот по сравнению с нормой; как и в группе больных с ремиссией, этот показатель был достоверно ниже, чем при обострении гнойного процесса.

Активность N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы в суточной моче у больных с обострением гнойного

Экскреция с мочой оксипролина, гексуроновых кислот и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы у больных с остеомиелитом

Обследуемая группа	Период обследования	Оксипролин, мкмоль/сут		Гексуроновые кислоты, мкмоль/сут		N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза, мкмоль/ч · 24	
		n	M±m	n	M±m	n	M±m
Здоровые	—	15	186,2±16,0	15	22,1±2,6	17	36,8±3,7
Больные с ремиссией гнойного процесса	До лечения	6	275,4±27,5*	4	31,9±3,6*	6	57,5±8,3*
	После лечения	—	—	—	—	—	—
Больные с вялым течением гнойного процесса	До лечения	27	295,3±27,5*	23	27,8±3,6	23	40,7±3,8
	После лечения	21	342,6±29,8*	21	35,0±3,6*	21	49,0±4,9
Больные с обострением гнойного процесса	До лечения	17	479,2±48,8*	16	50,9±6,7*	16	65,8±13,2*
	После лечения	21	463,1±29,8*	19	51,5±5,7	17	63,1±7,9*

\* Различие с показателем здоровых обследуемых достоверно.

процесса статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) превышала норму, причем у 25% из них — в 3–5 раз. В группе больных с ремиссией этот показатель колебался в пределах 36,6–85,2 мкмоль/ч · 24, составляя в среднем  $57,5 \pm 8,3$  мкмоль/ч · 24 ( $p < 0,02$ ); повышенная активность фермента отмечалась у 33% больных. Вялое течение гнойного процесса не сопровождалось статистически значимым изменением экскреции N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы ( $p < 0,05$ ), лишь у 9% больных этой группы активность фермента превышала верхнюю границу нормы. Таким образом, по данному биохимическому критерию мембраноповреждающего эффекта на уровне лизосомных и клеточных мембран наименее благополучна группа больных с обострением и тяжелым течением гнойного процесса. Поскольку установлено, что основным источником N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы мочи являются лизосомы канальцевого эпителия почек, усиленный выход ферментов в мочу, выявленный у ряда больных с гнойно-воспалительными осложнениями, может указывать на развитие у них патологии тубулярного отдела нефрона.

Из исследованных клинико-биохимических показателей сыворотки крови у больных с гнойно-воспалительными осложнениями значительные изменения претерпевали только белковые фракции. Содержание же кальция, неорганического фосфора и активность щелочной фосфатазы существенно не изменялось. Содержание альбумина в группе больных с ремиссией гнойного процесса было снижено до  $46,0 \pm 5,5\%$ , с вялым течением процесса — до  $43,1 \pm 0,7\%$ , с обострением — до  $45,1 \pm 2,7\%$  (у здоровых этот показатель составлял  $60,0 \pm 6,0\%$ ). Более заметные изменения претерпевали глобулиновые фракции: отмечалось повышение содержания  $\alpha_1$ -глобулинов (исключение составляла группа больных с вялым течением гнойного процесса) и  $\gamma$ -глобулинов — у всех обследованных больных.

Обнаружена зависимость степени изменения изучаемых показателей метаболизма органических компонентов костной ткани (оксипролин, гексуроновые кислоты) от локализации гнойного очага в костях. У больных с поражением костей голеностопного сустава и стопы эти изменения были менее выраженными, чем в случаях поражения тазобедренного сустава, бедра, костей голени и верхней конечности (рис. 1, 2). В то же время экскреция N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы была статистически достоверно повышена ( $p < 0,002$ ) лишь в группе больных с локализацией гнойного процесса в тазобедренном и голеностопном суставах (см. рис. 1). Необходимо отметить, что наибольшая экскреция оксипролина, гексуроновых кислот и N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы отмечалась у больных с несросшимися переломами, осложненными остеомиелитом.

Полученные нами данные позволяют говорить о нарушении у больных с гнойными осложнениями метаболизма основного белка соединительной ткани — коллагена, а также протеогликанов и гликопротеидов органического матрикса костной ткани, о чем свидетельствует усиленное выведение их структурных компонентов с мочой.

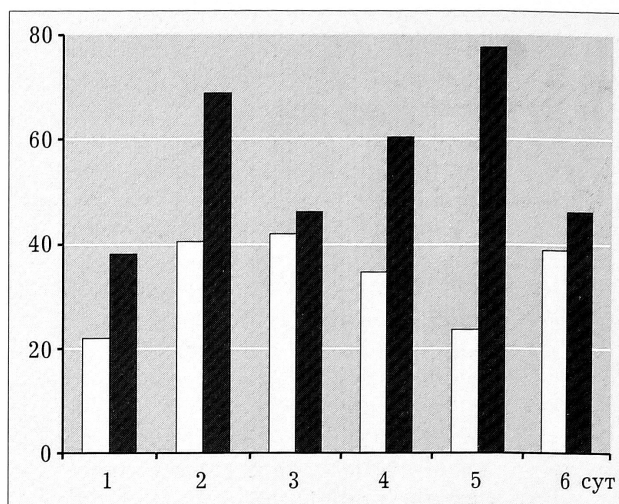


Рис. 1. Суточная экскреция с мочой гексуроновых кислот, мкмоль/сут (светлые столбцы) и N-ацетил- $\beta$ -D-глюкозаминидазы, мкмоль/ч · 24 (темные столбцы) при разной локализации остеомиелита.

1 — норма, 2 — поражение тазобедренного сустава, 3 — бедра, 4 — голени, 5 — голеностопного сустава и стопы, 6 — плечевой кости.

После лечения больных, в том числе оперативного, отмечалось как снижение, так и повышение изучаемых биохимических показателей по сравнению с исходным уровнем (см. таблицу). В группе больных с вялым течением гнойного процесса выделение с мочой гексуроновых кислот повышалось. Увеличивалась и экскреция оксипролина, особенно на 20-е сутки после лечения. В последующем она постепенно снижалась, но и на 60-е сутки еще не приходила к норме. У больных с обострением гнойного процесса в ближайшее время после оперативного удаления обширных патологических очагов экскреция оксипролина и гексуроновых кислот практически не изменилась по сравнению с исходным уровнем, лишь спустя 35–40 дней и более выявлялась тенденция к ее снижению (рис. 3).

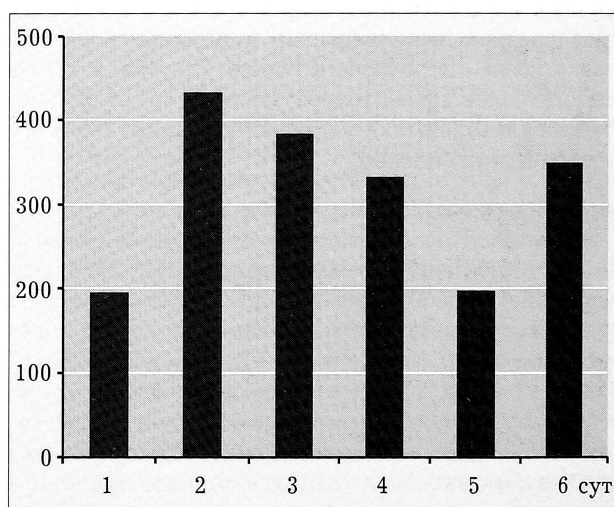


Рис. 2. Суточная экскреция с мочой оксипролина (в мкмоль/сут) при разной локализации остеомиелита.

Обозначения те же, что на рис. 1.

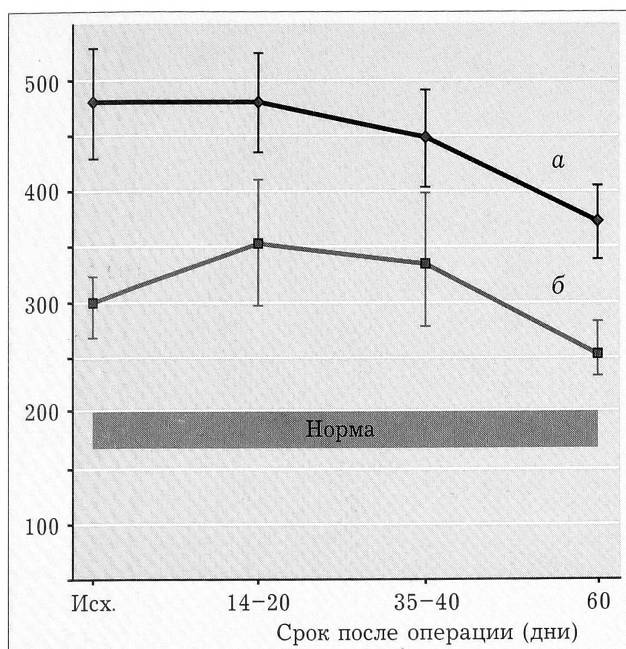


Рис. 3. Суточная экскреция с мочой оксипролина (в мкмоль/сут) у больных с остеомиелитом в разные сроки после оперативного лечения.

а — обострение процесса; б — вялое течение.

Следует подчеркнуть, что биохимические показатели нормализуются значительно позже клинических, и это говорит о том, что рассматриваемый контингент больных нуждается в наблюдении и проведении при необходимости профилактики рецидива гнойного процесса.

Таким образом, выполненное комплексное биохимическое исследование, включающее изучение в динамике суточной экскреции с мочой оксипролина, гексуроновых кислот и N-ацетил-β-D-глюкозаминидазы, позволило оценить состояние метаболизма основных компонентов соединительной ткани у больных с посттравматическим остеомиелитом. Определение этих показателей может способствовать прогнозированию возникновения рецидивов в разные сроки после оперативного вмешательства, а также выбору более эффективной тактики лечения гнойно-воспалительных осложнений у травматолого-ортопедических больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Акжигитов Г.Н., Галеев М.А., Сахаутдинов В.Г., Юдин Я.Б. — Остеомиелит. — М., 1986.

2. Герасимов А.М., Фурцева Л.Н. Биохимическая диагностика в травматологии и ортопедии. — М., 1986.
3. Дудина Е.И. Особенности изменений красных клеток крови при раневой инфекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1983.
4. Житницкий Р.Е., Виноградов В.Г., Шапурма Д.Г. Хронический травматический остеомиелит длинных костей. — Иркутск, 1989.
5. Каплан А.В., Маркова О.Н. //Ортопед. травматол. — 1974. — N 6. — С. 1-5.
6. Корж А.А., Белоус А.М., Панков Е.Я. Репаративная регенерация кости. — М., 1972.
7. Крель А.А., Фурцева Л.Н. //Вопр. мед. химии. — 1968. — Т. 14, вып. 6. — С. 635-640.
8. Магомедов С. Катаболизм коллагена, эластина, гликозаминогликанов на разных стадиях остеомиелита (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — Киев, 1991.
9. Меерсон Е.М., Ильина В.К., Говалло В.И., Меркурьева Р.В. и др. Клеточно-генетические, иммунологические, биохимические и цитохимические методы в характеристике осложненного течения заживления костных ран: Пособие для врачей и научных работников. — М., 1997.
10. Меркурьева Р.В. Гликозаминогликаны и гликопротеиды при некоторых заболеваниях и повреждениях опорно-двигательного аппарата: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М., 1973.
11. Никитин Г.Д., Рак А.В., Линник С.А., Агафонов И.А. Хронический остеомиелит. — Л., 1990.
12. Покровский А.А., Тутельян В.А. Лизосомы. — М., 1976.
13. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. — Л., 1969.
14. Топоров Ю.А. К характеристике процесса заживления переломов костей в свете изучения белково-углеводных комплексов сыворотки крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1968.
15. Торбенко В.П., Касавина Б.С. Функциональная биохимия костной ткани. — М., 1977.
16. Уразгильдеев З.И. Гнойные процессы костей и суставов таза и нижних конечностей (клиника, диагностика и лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1990.
17. Ушакова О.А., Базанова Э.Б., Рыбакова Е.Н. //Раневая инфекция в травматологии и ортопедии. — М., 1973. — С. 152-154.
18. Bergman I., Loxley R. //Analyt. Chem. — 1963. — Vol. 35, N 12. — P. 1961-1965.
19. Di Ferrante N., Rich C. //J. Lab. Clin. Med. Invest. — 1956. — Vol. 48, N 3. — P. 491-494.
20. Dische Z. //J. Biol. Chem. — 1949. — Vol. 167, N 1. — P. 189-199.
21. Linko-Lopponen S. //Clin. Chem. Acta. — 1986. — Vol. 160, N 2. — P. 123-127.