

Ультразвуковая обработка и применение коллагена в лечении экспериментального хронического остеомиелита

А.А.Глухов, А.А.Андреев, Н.А.Малкина✉

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Минздрава России. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
✉ nat76620664@mail.ru

Остеомиелит остается сложной проблемой современной хирургии, несмотря на комплексные подходы к его профилактике и лечению, так как число инфекционных осложнений при переломах достигает 12%, а рецидивы заболевания – 30%. В статье представлена экспериментальная работа, целью которой явилось исследование новых подходов к лечению хронического остеомиелита, основанных на применении ультразвуковой обработки и коллагена. Исследование проведено на 210 белых крысах в 5 группах: в 1-й контрольной группе лечение хронического остеомиелита не проводили, во 2-й контрольной группе выполнялась хирургическая санация очага, в 1-й опытной группе применяли хирургическую санацию с ультразвуковой обработкой, во 2-й опытной группе после хирургической санации вносили коллаген, в 3-й опытной группе выполняли ультразвуковую обработку совместно с коллагеном. Разработанный комплексный метод лечения хронического остеомиелита, основанный на применении ультразвуковой обработки и коллагена, к 120-м суткам позволяет нормализовать общее состояние животных, сократить сроки заживления дефектов. Показатели клинического анализа крови нормализуются, наблюдается сбалансированность окислительного стресса, показатели минерального обмена свидетельствуют об активном процессе резорбции костной структуры и в последующем ее остеогенезе. В результате рентгенологического исследования выявлено уменьшение зон остеопороза и остеосклероза, прослеживаются четкие границы кортикального слоя, отсутствуют секвестры, и дефекты заполняются новообразованной костной тканью. При морфологическом исследовании наблюдаются ускорение синтеза коллагена, образование грануляционной ткани, улучшение микроциркуляции, происходит рассасывание инфильтрации. Морфометрические результаты исследования свидетельствуют о возрастании обособленности кости и предотвращении rarefакции костных структур.

Ключевые слова: хронический остеомиелит, ультразвуковая обработка, коллаген.

Для цитирования: Глухов А.А., Андреев А.А., Малкина Н.А. Ультразвуковая обработка и применение коллагена в лечении экспериментального хронического остеомиелита. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Хирургия): 62–70.

ORIGINAL RESEARCH

Ultrasonic treatment and application of collagen in the treatment of experimental chronic osteomyelitis

A.A.Glukhov, A.A.Andreev, N.A.Malkina✉

Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 394036, Russian Federation, Voronezh, ul. Studencheskaia, d. 10
✉ nat76620664@mail.ru

Abstract

Osteomyelitis remains a complex problem of modern surgery, despite complex approaches to its prevention and treatment, the number of infectious complications in fractures reaches 12%, and recurrence of the disease – 30%. The article presents experimental work, the goal, which was the study of new approaches to the treatment of chronic osteomyelitis, based on the use of ultrasound treatment and collagen. The study was carried out on 210 white rats in 5 groups: in the 1st control group, the treatment of chronic osteomyelitis was not performed, in the 2nd control group the surgical sanation of the focus was performed, in the 1st experimental group, surgical sanation with ultrasonic treatment was used, in the 2nd group After the surgical sanation collagen was introduced into the experimental group, in the third test group, ultrasound treatment was performed together with the collagen. The developed complex method of treatment of chronic osteomyelitis, based on the use of ultrasound treatment and collagen, to the 120th day allows to normalize the general condition of animals, to shorten the healing time of defects. The parameters of clinical blood analysis are normalized, the balance of oxidative stress is observed, the indices of mineral metabolism testify to the active process of bone structure resorption and subsequent osteogenesis. As a result of the X-ray study, a decrease in the zones of osteoporosis and osteosclerosis is revealed, clear boundaries of the cortical layer are traced, there are no sequestrants and defects are filled with new bone tissue. Morphological examination accelerates the synthesis of collagen, the formation of granulation tissue, improved microcirculation, there is a resorption of infiltration. Morphometric results of the study indicate an increase in the isolation of bone and prevention of bone structure redistribution.

Key words: chronic osteomyelitis, ultrasound treatment, collagen.

For citation: Glukhov A.A., Andreev A.A., Malkina N.A. Ultrasonic treatment and application of collagen in the treatment of experimental chronic osteomyelitis. Consilium Medicum. 2017; 19 (7.1. Surgery): 62–70.

Введение

Актуальность проблемы остеомиелита определяется тяжестью его течения, стойкой нетрудоспособностью и высоким процентом инвалидизации пациентов – до 75%, вероятностью рецидивов заболевания – до 30% [1–3]. Заболеваемость остеомиелитом постоянно растет, что связано с неуклонным увеличением числа различных аварий, неспокойной политической обстановкой в мире, ростом наркозависимых пациентов, заболеваний сахарным диабетом и т.д. [4, 5].

Лечение остеомиелита основано на комплексном подходе, включающем активную хирургическую санацию остеомиелитического очага с применением антибактериальных

препаратов [6, 7]. Но процесс лечения многократно усложняется при наличии антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, чрезмерной аллергии пациентов к противомикробным препаратам [8, 9].

Большую эффективность демонстрируют новые технологии и подходы к лечению заболевания, в том числе направленные на повышение репаративных возможностей кости [10–13], использование естественных, биологически активных агентов [14], применение остеоиндуктивных и остеокондуктивных материалов, отвечающих современным требованиям [15, 16]. Особую актуальность приобретают вопросы разработки новых методов санации остеомиелитической полости, которые будут способствовать

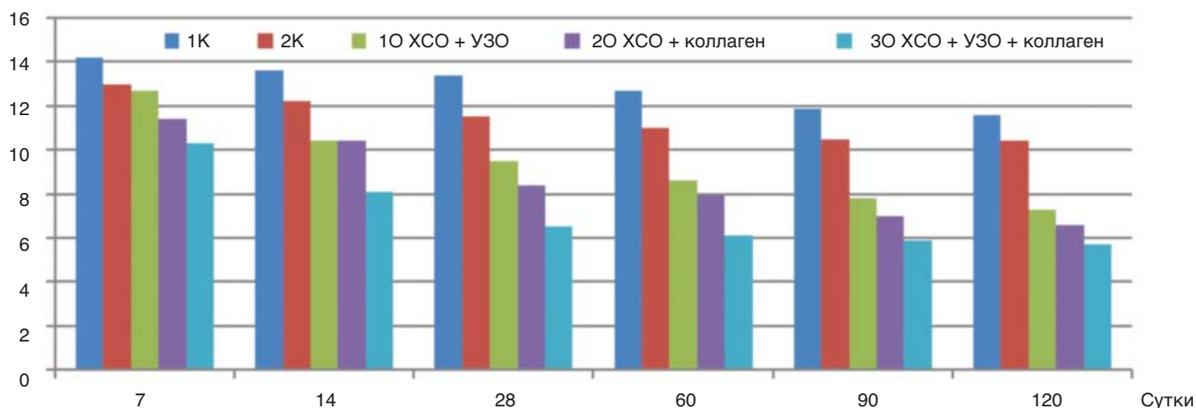
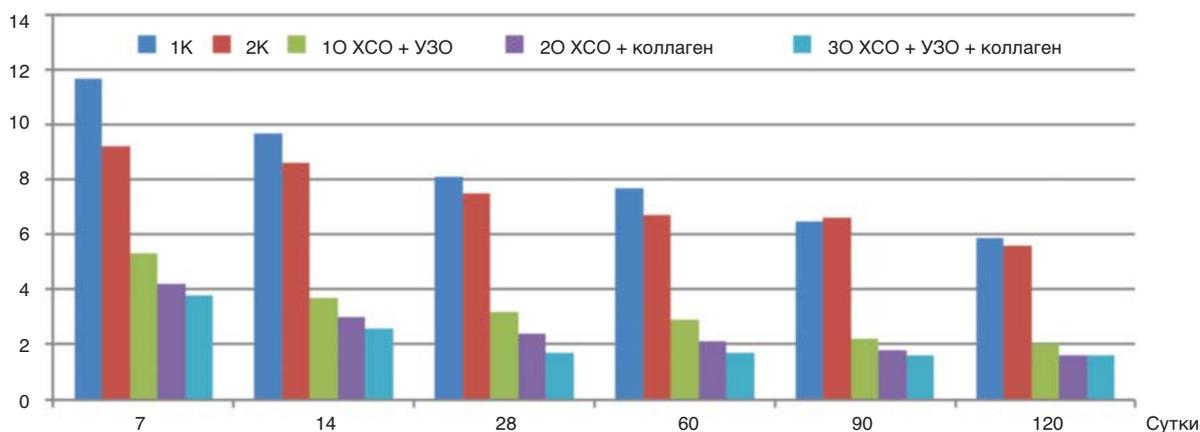
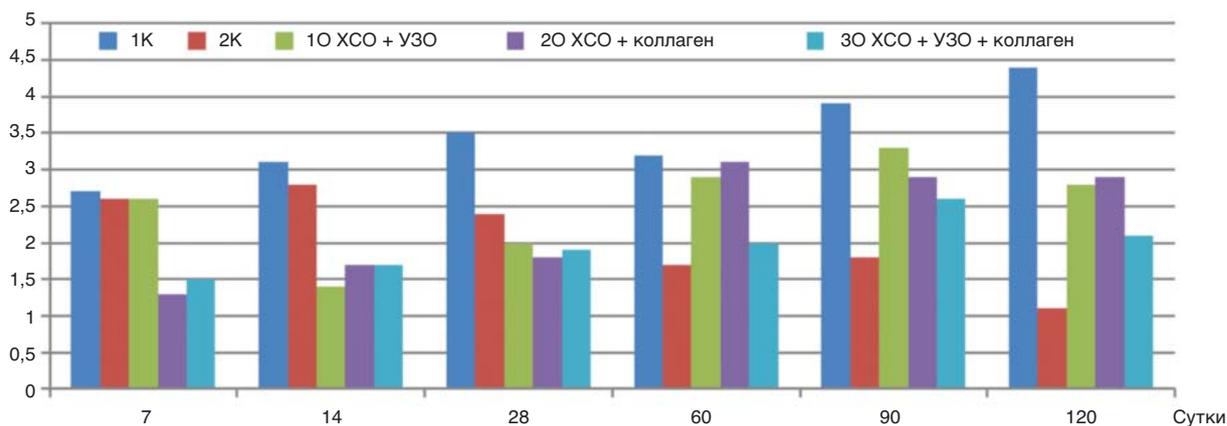
Рис. 1. Сравнительная оценка уровня WBC у животных после моделирования ХО, $\times 10^9/\text{л}$.

Рис. 2. Сравнительная оценка уровня ESR у животных после моделирования ХО, мм/ч.

Рис. 3. Сравнительная оценка уровня кальция у животных после моделирования ХО, $\times 10^9/\text{л}$.

надежному удалению из костной раны детрита и микрофлоры, обеспечивая адекватную санацию гнойного очага и ускорение регенеративных изменений костных структур с помощью различных аппликационных препаратов.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности разработанного нового метода лечения экспериментального хронического остеомиелита (ХО), основанного на применении ультразвуковой обработки (УЗО) и коллагена.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования проведены на базе Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко» на 210 белых крысах в 5 группах животных: 2 контрольных и 3 опытных. Группы состояли из 42 животных каждая. Во всех группах моделировали ХО.

В 1-й контрольной группе исследовались животные с ХО, которым лечения не проводилось. Во 2-й контрольной и

Группы исследований	Сутки	Показатель			
		МДА, нмоль/мл	ДНГФ, нмоль/мл	СОД, Ед/мл	Тиол, мг%
1-я контрольная	7-е	20,3±1,8	89,3±1,8	0,7±0,1	100,4±6,7
	14-е	23,7±1,0	87,9±2,5	0,5±0,1	127,2±11,8
	28-е	35,1±1,0	80,3±1,1	0,7±0,09	100,4±0,4
	60-е	27,5±1,1	76,4±1,6	0,4±0,1	98,8±0,7
	90-е	25,9±1,1	74,9±1,1	0,3±0,07	95,1±0,9
	120-е	23,3±1,1	70,4±0,5	0,2±0,02	84,5±1,8
2-я контрольная	7-е	29,7±1,0	84,8±4,5	0,6±0,06	112,4±0,4
	14-е	27,5±0,8	77,5±1,0	0,4±0,03	108,3±0,6
	28-е	24,7±0,7	71,7±0,5	0,4±0,01	104,9±0,4
	60-е	23,3±0,6	66,5±1,9	0,3±0,02	102,7±0,8
	90-е	19,0±7,2	61,2±1,4	0,3±0,03	100,9±0,5
	120-е	19,3±1,9	59,4±0,4	0,1±0,01	99,4±0,7
1-я опытная	7-е	16,5±0,2*#	36,4±0,2*#	0,8±0,01#	90,8±0,04#
	14-е	14,1±0,2*#	36,6±0,2*#	1,3±0,01*#	115,4±0,2
	28-е	22,8±0,1*	38,8±0,1*#	0,4±0,02*	81,1±2,9*#
	60-е	16,6±0,1*#	38,5±0,1*#	1,1±0,09*#	104,5±0,3
	90-е	17,7±0,06*	39,4±0,2*#	0,7±0,02*#	95,3±0,08
	120-е	13,8±0,05*#	37,7±0,15*#	1,3±0,02*#	108,5±3,5*
2-я опытная	7-е	12,6±0,08*#	37,3±0,02*#	1,3±0,007*#	115,5±0,2*
	14-е	15,3±0,2*#	37,2±0,01*#	1,0±0,009*#	104,6±0,06*
	28-е	11,5±0,1*#	35,8±0,09*#	1,4±0,01*#	119,3±0,1*#
	60-е	13,7±0,07*#	37,6±0,05*#	1,0±0,04*#	109,9±0,1*
	90-е	15,1±0,07*#	36,8±0,008	0,7±0,02*#	104,6±0,09
	120-е	15,0±0,03*#	39,0±0,01*#	1,5±0,01*#	117,0±0,09*#
3-я опытная	7-е	11,7±0,1*#	38,6±0,1*#	1,4±0,01*#	118,5±0,1*
	14-е	15,0±0,02*#	38,2±0,02*#	1,2±0,01*#	105,8±0,4*
	28-е	15,6±0,1*#	39,0±0,01*#	1,5±0,01*#	119,9±0,09*#
	60-е	15,8±0,04*#	37,0±0,01*#	1,0±0,002*#	116,7±0,1*#
	90-е	15,9±0,03*#	38,3±0,7*#	0,8±0,01*#	107,7±0,06
	120-е	17,3±0,05*	40,2±0,3*#	1,6±0,01*#	120,6±0,1*#

*Здесь и в табл. 2: достоверные различия по сравнению с 1-й контрольной группой, $p < 0,05$; #достоверные различия по сравнению со 2-й контрольной группой, $p < 0,05$.

опытных группах производили предварительную хирургическую санацию очага (ХСО), заключающуюся в удалении гнойно-некротических масс и секвестров. В 1-й опытной группе однократно применяли УЗО в течение 5 мин со скоростью ирригационного потока 40 мл/мин, с частотой вибрации 27 кГц. Во 2-й опытной группе использовали коллаген до полного заполнения костной полости в объеме 0,3 г. В 3-й опытной группе применяли метод лечения, основанный на сочетании УЗО и введении в костную полость коллагена.

При оценке течения и определении эффективности лечения ХО в экспериментальных группах на 7, 14, 28, 60, 90 и 120-е сутки проводилась оценка состояния животных, изучался клинический анализ крови (WBC, ESR), показатели антиоксидантной системы – АОС (малоновый диальдегид – МДА, 2,4-динитрофенилгидразин – ДНГФ, супероксиддисмугаза – СОД, тиол) и минерального обмена (кальций, магний, медь), проводились морфологические (окраски гематоксилин-эозином, импрегнация серебром по Футу, ШИК-реакция), морфометрические (Tb.Sp, VA-TA, Tb.Th) и рентгенологические методы.

Результаты и обсуждение

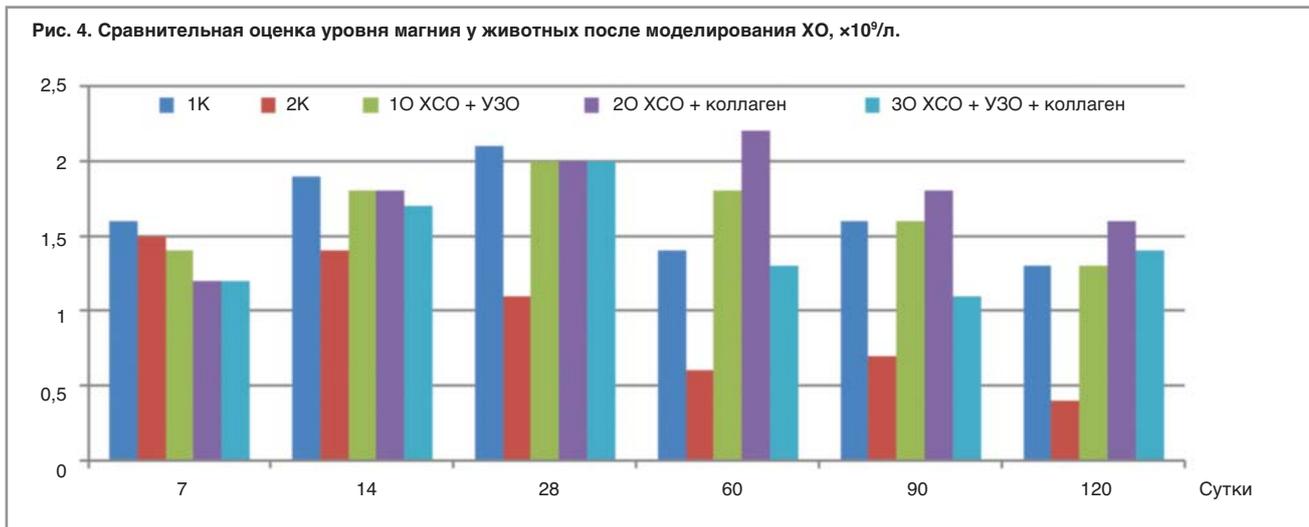
Оценка состояния животных. На 7-е сутки во всех группах животные адинамичны, аппетит снижен, отмечают выпадение шерстяного покрова, двигательная активность, сопровождается хромотой. Локально – выра-

женный отек бедра, гиперемия в области раны, наличие свищей с гнойным отделяемым; при пальпации конечности выраженная болезненность.

На 14 и 28-е сутки в контрольных группах все еще отмечается угнетение общего состояния, сниженный аппетит, шерстяной покров тусклый, ломкий, двигательная активность нарушена. Локальный статус не отличается от исследуемых животных на 7-е сутки, в 1-й контрольной группе выраженный отек, гиперемия кожных покровов, свищи до 4–5 мм с интенсивным гнойным отделяемым. Во 2-й контрольной группе наблюдалось заживление раны, но признаки воспаления сохраняются. В опытных группах – умеренная положительная динамика.

На 60 и 90-е сутки в 1-й контрольной группе наблюдается прогрессирование признаков воспаления. В опытных группах на данный срок выявлено улучшение общего состояния животных. Двигательная активность все еще нарушена в 1-й опытной группе. Во 2 и 3-й опытных группах животные практически не реагировали на пальпацию. Свищей не наблюдалось.

Общие и местные проявления заболевания нормализовались в 3-й опытной группе, где проводили сочетанное лечение животных путем применения УЗО и коллагена. К 120-м суткам у исследуемых животных отмечен нормальный аппетит, восстановлена двигательная активность, хромоты, свищей, отека и гиперемии не выявлено.

Рис. 4. Сравнительная оценка уровня магния у животных после моделирования ХО, $\times 10^9/\text{л}$.

Результаты клинического анализа крови. При изучении клинического анализа крови динамика лейкоцитов (WBC) в контрольных группах имеет тенденцию к снижению, но даже к 90 и 120-м суткам сохраняется выраженный лейкоцитоз – $11,6 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ и $10,4 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$. При проведенном лечении в 1 и 2-й опытных группах лейкоцитоз снизился до $7,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ и $7,0 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. В 3-й опытной группе нормальные показатели прослеживаются начиная с 28-х суток – $6,5 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ (рис. 1). Уровень СОЭ (ESR) имеет тенденцию к снижению. Ускоренные значения выявлены на 7 и 14-е сутки в контрольных группах, в которых максимальное значение не превышало $11,0 \pm 0,7$ мм/ч. Минимальные уровни СОЭ отмечаются во 2-й опытной группе на 90 и 120-е сутки – $1,8 \pm 0,1$ и $1,6 \pm 0,1$ мм/ч. В 3-й опытной группе нормальные показатели отмечаются с 28-х суток исследования и не превышают $1,6 \pm 0,1$ мм/ч (рис. 2).

На фоне длительно текущего воспалительного процесса в 1-й контрольной группе признаки интоксикации прогрессировали. Во 2-й контрольной группе имела небольшая положительная динамика. В опытных группах на фоне проводимого лечения отмечалась выраженная тенденция к нормализации показателей. Наиболее благоприятное течение ХО отмечалось в 3-й опытной группе, где использовали УЗО и коллаген.

Результаты АОС. При проведении сравнительного анализа АОС были получены следующие данные. При анализе уровня МДА в 1 и 2-й контрольных группах наблюдается высокое содержание показателя. Максимальные значения отмечены на 7-е сутки – $20,3 \pm 1,8$ и $29,7 \pm 1,0$ нмоль/мл соответственно. В 1-й опытной группе фиксировалась нестабильность значений, сохранялось высокое значение на 28-е сутки – $22,8 \pm 0,1$ нмоль/мл.

Во 2 и 3-й опытных группах показатели постепенно выравниваются, результаты не превышают уровня нормальных значений. Выявленная положительная динамика наблюдалась в группе с использованием комплексного лечения УЗО и синтезированного гидролизата коллагена.

Высокие уровни ДНГФ отмечены в 1 и 2-й контрольных группах на все экспериментальные сроки, которые к 120-м суткам составили $70,4 \pm 0,5$ и $59,4 \pm 0,4$ нмоль/мл соответственно. В опытных группах выявлено достоверное снижение показателя. На 120-е сутки в 1-й опытной – до $37,7 \pm 0,15$ нмоль/мл, 2-й опытной – до $39,0 \pm 0,1$ нмоль/мл, 3-й опытной группе – до $40,2 \pm 0,3$ нмоль/мл, что приближено к нормальным показателям.

При оценке результатов СОД в контрольных группах выявлены более низкие показатели, которые не превышали $0,7 \pm 0,1$ и $0,6 \pm 0,06$ Ед/мл. В 1-й контрольной группе наблюдался дисбаланс равновесия показателей. Во 2 и 3-й

опытных группах содержание СОД в крови животных постепенно выравнивалось, это свидетельствовало об уравновешивании АОС.

Уровень тиола во все сроки наблюдения в контрольных и опытных группах превышал показатели интактных животных, что свидетельствует о продолжающейся активности АОС (табл. 1).

Подавление АОС и высокая активность свободнорадикальных процессов привели к активации окислительного стресса. В контрольных группах при исследовании выявлены снижение резервных возможностей АОС и усиление интоксикации. В опытных группах на фоне проводимого лечения происходила нормализация окислительного стресса.

Результаты минерального обмена. При изучении минерального обмена в 1-й контрольной группе выявлено постепенное увеличение уровня кальция. На 7-е сутки – $2,7 \pm 0,1$ ммоль/л, к 120-м суткам эти значения составили $4,0 \pm 0,4$ ммоль/л (гиперкальциемия). Во 2-й контрольной группе наблюдалась обратная картина, к 120-м суткам значение составило $1,1 \pm 0,08$ ммоль/л (гипокальциемия). В опытных группах уровень Са постепенно выравнивался – $2,8 \pm 0,04$, $2,9 \pm 0,03$, $1,9 \pm 0,07$ ммоль/л (рис. 3). При сравнительной оценке магния отмечается гипермагниемия во всех экспериментальных группах. Максимальные значения в 1-й контрольной группе на 28-е сутки – $2,12 \pm 0,2$ ммоль/л. В 3-й опытной группе у животных с комплексным лечением на 60, 90 и 120-е сутки значения составили – $1,3 \pm 0,01$, $1,0 \pm 0,06$ и $1,4 \pm 0,04$ ммоль/л соответственно, что свидетельствует о восстановлении уровня магния в крови животных (рис. 4). При исследовании уровня меди в плазме крови во всех группах наблюдалось низкое содержание элемента. В 1-й контрольной группе на 7-е сутки значение составляло $0,04 \pm 0,01$ ммоль/л, а к 120-м – $0,03 \pm 0,01$ ммоль/л. Во 2-й контрольной группе на 7-е сутки исследования – $0,03 \pm 0,01$ ммоль/л, к 120-м – $0,06 \pm 0,02$ ммоль/л. В 1-й опытной группе на 7-е сутки – $0,07 \pm 0,002$ ммоль/л, 120-е – $0,05 \pm 0,002$ ммоль/л. Во 2-й опытной группе уровень магния достиг $0,07 \pm 0,004$ ммоль/л, а на 120-е сутки соответствовал нормальным показателям – $0,80 \pm 0,05$ ммоль/л. В 3-й опытной группе на 7-е сутки наблюдалось значение $0,07 \pm 0,003$ ммоль/л, на 120-е сутки это значение достигло $0,8 \pm 0,08$ ммоль/л.

В ходе исследования минерального обмена у экспериментальных животных выявлены гипокальциемия, гипермагниемия и гипокупремия. Уровень кальция в контрольных группах повышен, что свидетельствует о разрушении костной структуры и высвобождении элемента в кровь и дальнейшем его выведении из организма. В опытных группах динамика кальция свидетельствует об активном про-

цессе резорбции костной структуры и в последующем ее остеогенезе. При оценке результатов наблюдали гипокуприю в контрольных и 1-й опытной группе, но во 2 и 3-й опытных группах на отдаленные сроки показатели соответствовали нормальным, что свидетельствует об активном процессе восстановления костной структуры у экспериментальных животных с ХО после проведенного лечения.

Результаты рентгенологического исследования. При проведении данного исследования в 1-й контрольной группе на все исследуемые сроки рентгенологическая картина характеризовалась образованием секвестральной корочки, тотального секвестра, выраженными деструкциями, очагами остеосклероза и остеопороза. Во 2-й контрольной группе на отдаленные сроки преобладают реактивные процессы над костномозговым каналом, что приводит к заращению его костной тканью и на уровне поражения вовсе не дифференцируется. Происходит эбурнеация. В 1-й опытной группе изменения наблюдаются с 60-х суток. Видны пятнистые просветления кости, появление и прорастание реактивного остеосклероза, окаймляющего очаги деструкции и секвестрации. К 120-м суткам наблюдается исчезновение сетчатого рисунка, утолщение коркового слоя изнутри (эностоз), признаки периостальной и эндостальной костной мозоли. Увеличилась тень неассимилированного периостального остеофита, секвестров и некрозов костных структур не наблюдается. Во 2-й опытной группе на 28, 60, 90-е сутки выявлены признаки редукции периостальной и эндостальной мозоли и преобразование ее в интермедиарную мозоль. Костномозговой канал прослеживается четко. К 120-м суткам костно-балочная система просматривается более четко, появляются нормальные гладкие контуры кости, в области диафиза фиксируется интенсивная слившаяся с корковым слоем тень ассимилированного периостального остеофита. В 3-й опытной группе к 120-м суткам бедренная кость лабораторных животных имела четкий рисунок и хорошо выраженные границы кортикального слоя. Дефект был полностью заполнен новообразованной костной тканью.

В результате рентгенологического исследования наиболее выраженная положительная динамика наблюдалась у животных 3-й опытной группы (где использовался метод лечения, основанный на применении УЗО и коллагена) в виде уменьшения зон остеопороза и остеосклероза. Прослеживаются четкие границы кортикального слоя, отсутствуют секвестры. Костные дефекты заполняются новообразованной структурой.

Результаты морфологического исследования. На 7-е сутки в 1-й контрольной группе наблюдается диффузный воспалительный процесс в метаэпифизе. Выявлена массивная резорбция кости в очагах воспаления с резким истончением, а местами исчезновением комплексов костных балок и расширением гаверсовых каналов. Во 2-й контрольной группе выраженных морфологических отличий по сравнению с 1-й контрольной не наблюдалось. В 1-й опытной группе видны единичные остеобласты. Вокруг зоны деструкции образуются грануляционная ткань, ретикулиновые волокна. Во 2-й опытной группе наблюдаются рассасывание костной ткани и секвестрация отдельных участков. Отмечается выраженная rarefакция. В 3-й опытной группе компактная пластинка утолщена. Выявлен активный процесс эбурнеации, параллельно с которой идет rarefакция пораженной кости (рис. 5, 6).

На 14-е сутки в 1-й контрольной группе определяются обширный некроз костных балок и более выраженное рассасывание кости на границе с очагом воспаления. На границе гнойника с компактной пластинкой отмечаются воспалительная инфильтрация, тромбоз сосудов. Появляются костные секвестры. Во 2-й контрольной группе начинаются пролиферация остеобластов, образование эндостальной

Рис. 5. Диффузный воспалительный процесс в метаэпифизе с вовлечением костного мозга, гаверсовых каналов: 1-я контрольная группа, 7-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

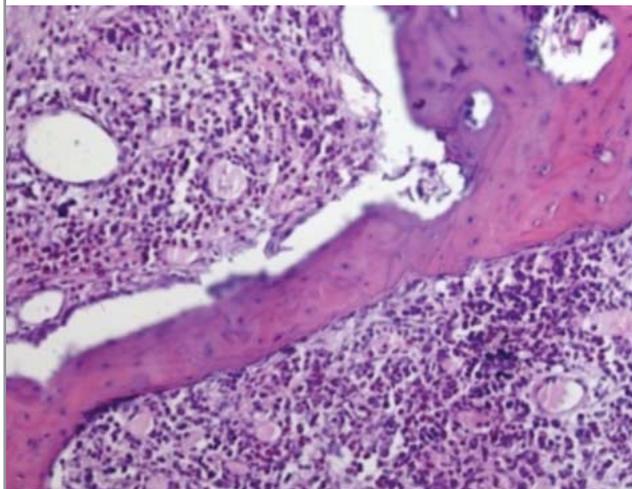


Рис. 6. Грануляционная ткань: 1-я опытная группа, 7-е сутки, ШИК-реакция. Ув. 40.

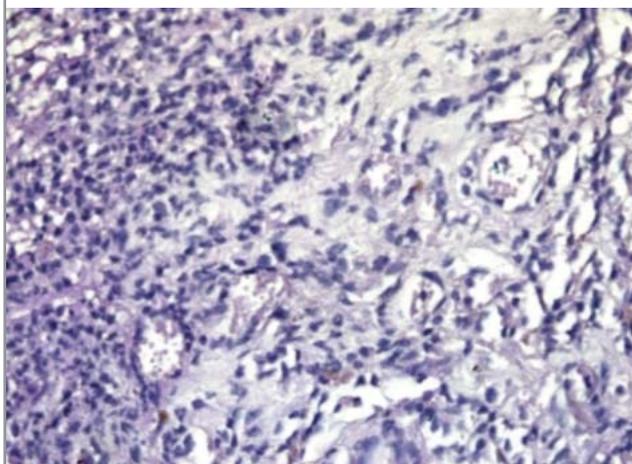
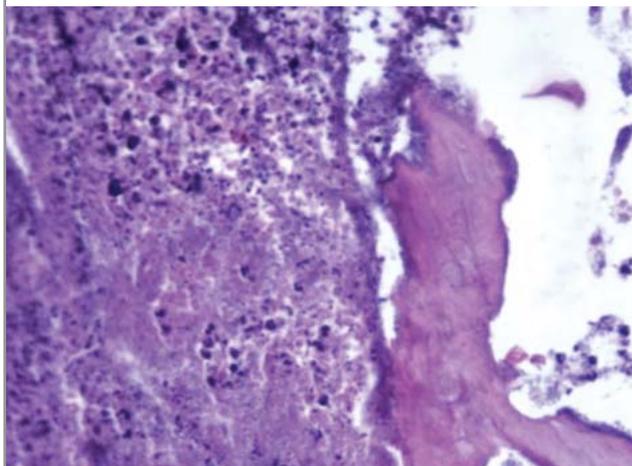


Рис. 7. Секвестр: 2-я контрольная группа, 14-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.



и периостальной костной мозоли. В 1-й опытной группе сохраняются некротизированные участки костных структур с секвестрами. Фиксируются признаки эндохондрального и периостального окостенения, частичная деструкция хрящевого компонента, разрастание хряща с формированием слоистых структур. Формируется костная мозоль. Во 2-й опытной группе – интенсивное образование грануляционной ткани из неостеогенной стромы костного

Рис. 8. Формирующаяся костная мозоль: 1-я опытная группа, 14-е сутки, ШИК-реакция. Ув. 200.

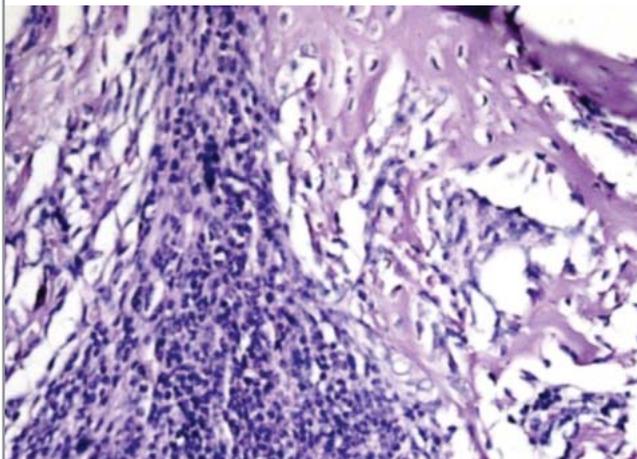


Рис. 11. Хрящевая мозоль: 2-я контрольная группа, 60-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

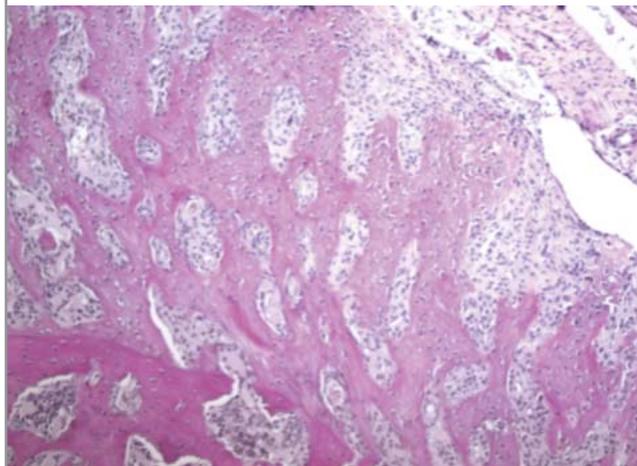


Рис. 9. Развитие остеопороза: 1-я контрольная группа, 28-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 500.

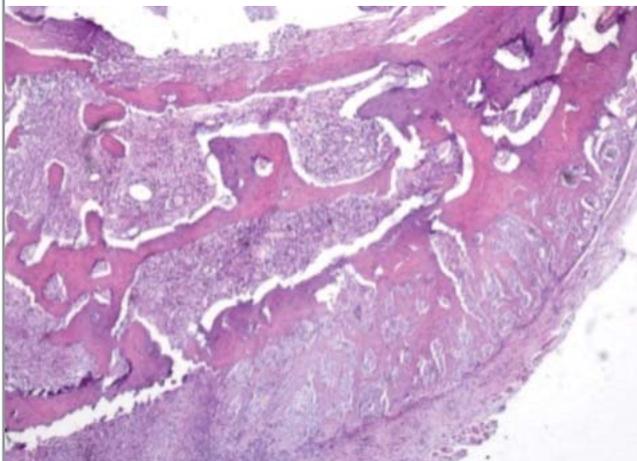


Рис. 12. Структура костного мозга с немногочисленными лейкоцитами: 1-я опытная группа, 60-е сутки, ШИК-реакция. Ув. 63.

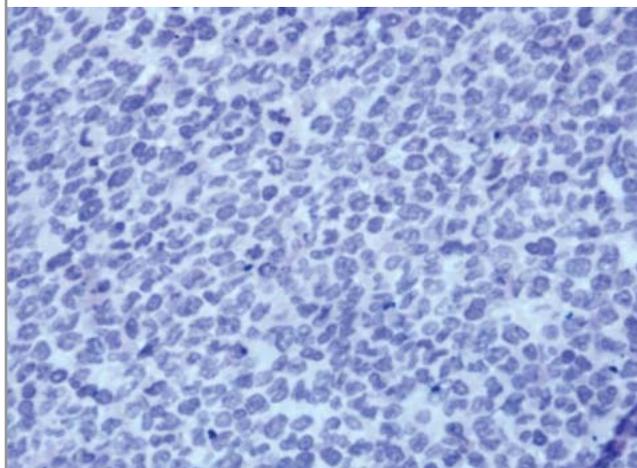


Рис. 10. Активный ангиогенез в хрящевой ткани: 3-я опытная группа, 28-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

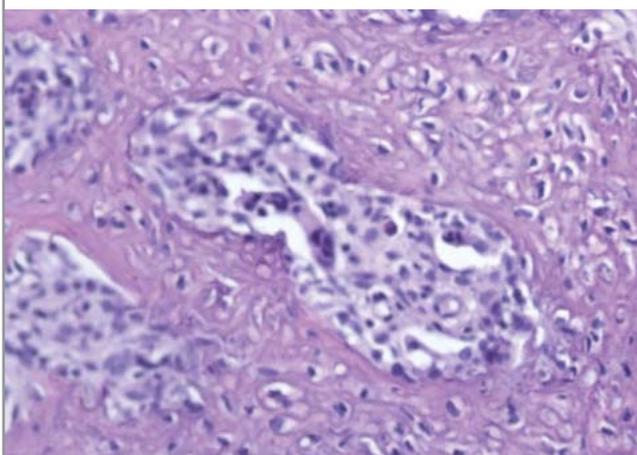
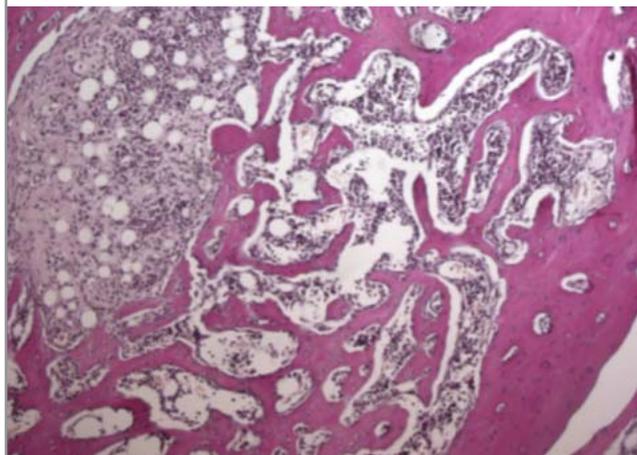


Рис. 13. Участки остеосклероза и остеопороза: 2-я контрольная группа, 90-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.



мозга, из которой формируется волокнистая соединительная ткань. В 3-й опытной группе костномозговая полость практически полностью облитерирована. Наблюдается разрастание грануляционной ткани на фоне сохраняющегося воспаления. Прослеживаются участки эндостального костеобразования в виде костных перекладин (рис. 7, 8).

На 28-е сутки в 1-й контрольной группе происходит интенсивное рассасывание костной ткани. Появляется отграничение очага нагноения с оболочкой и продолжаютя явля-

ния секвестрации, распространяются нагноения на периост, прогрессирует rareфикация кости вокруг очагов нагноения. На поверхности компактного слоя видна секвестральная борозда, происходят расширение и слияние гаверсовых каналов, костные балки исчезают. Во 2-й контрольной группе балки утолщены, гаверсовы каналы расширены, воспалительная инфильтрация сохраняется. Образуется умеренное количество ретикулярных и коллагеновых волокон. В 1-й опытной группе в костной ткани выявлены выраженные

Рис. 14. Грануляционная ткань, костная мозоль со стороны эндоста: 1-я опытная группа, 90-е сутки, окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

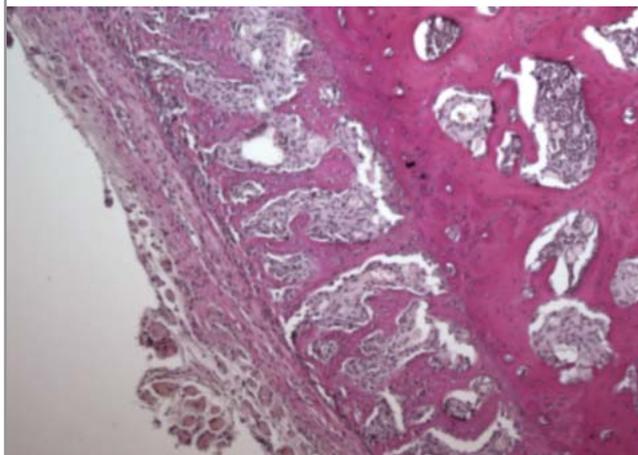


Рис. 15. Эбурнеация кости: 1-я контрольная группа, 120-е сутки, ШИК-реакция. Ув. 100.

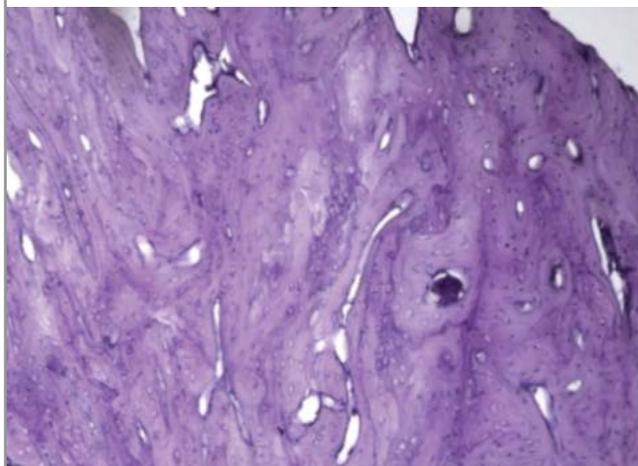
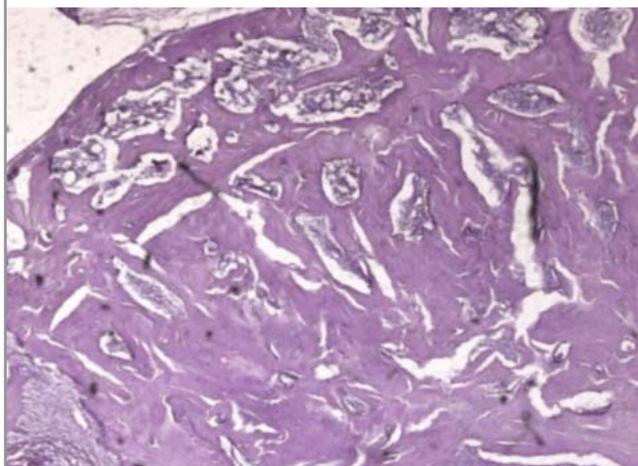


Рис. 16. Костная мозоль с мелкими очагами воспаления в грануляциях: 2-я опытная группа, 120-е сутки, ШИК-реакция. Ув. 100.



дистрофические изменения. Формируются костные трабекулы. Продолжается образование коллагеновых волокон и хрящевой ткани. Во 2-й опытной группе соединительная ткань резорбируется с восстановлением нормальной структуры костного мозга. Происходит медленное заполнение патологического очага остеогенной тканью. В 3-й опытной группе отмечается активный ангиогенез. Мелкие капилляры прорастают хрящевую ткань и способствуют ее замещению на костную (рис. 9, 10).

На 60-е сутки в 1-й контрольной группе наблюдаются секвестры с резорбцией на поверхности и в толще. Образуются единичные свищевые ходы. Во 2-й контрольной группе дальнейшее снижение воспалительной инфильтрации в зоне остеомиелитического очага. Видны новые костные балки разной степени зрелости, секвестры. Отмечается расширение зоны остеогенеза. В эти сроки определяется хрящевая мозоль с четким градиентом от фиброзной ткани. В 1-й опытной группе явления дистрофических изменений сохраняются без выраженной воспалительной инфильтрации. Структура костного мозга сохраняется, со стороны эндоста в зоне остеомиелитического очага прослеживаются секвестры. Во вновь образованных костных балках видны участки хрящевой ткани. Формируется фиброз. Во 2-й опытной группе участков некроза нет. Остеомиелитический очаг заполняется молодой костной тканью. В 3-й опытной группе секвестров не наблюдается. Воспалительная инфильтрация отсутствует. Компактная пластина уплотнена. Прослеживается зрелая соединительная ткань (рис. 11, 12).

На 90-е сутки в 1-й контрольной группе процессы рассасывания наблюдаются во всей пораженной кости, в зоне секвестрации выражено в максимальной степени. Во 2-й контрольной группе видны участки рыхлой неоформленной соединительной и ретикулофиброзной костных тканей. В отдельных участках ретикулофиброзная ткань замещается на пластинчатую. Костные балки частично фрагментированы. Встречаются единичные остециты. В 1-й опытной группе наблюдается очаговое замещение костного мозга грануляционной тканью. Фиксируются репарация кости со стороны эндоста и наличие остеобластов. Во 2-й опытной группе в области секвестрации костной ткани происходит заполнение дефектов грануляционной тканью, содержащей остеокласты. В 3-й опытной группе видны выраженный фиброз, большое количество расширенных кровеносных сосудов, новообразованная костная ткань с участками разрыхления. Завершается моделирование губчатой костной ткани (рис. 13, 14).

На 120-е сутки в 1-й контрольной группе секвестры образуются из кости, подвергшейся эбурнеации, которая проявляется резким повышением плотности кости с потерей дифференцировки на компактное и губчатое вещество и не визуализируемой костномозговой полостью, а также выраженным склерозом гаверсовых каналов. Во 2-й контрольной группе внутренняя поверхность секвестральных капсул выстлана грануляциями. Наиболее выраженное костеобразование происходит в периосте и костномозговом канале. Периостальный остеогенез ведет к более резкому утолщению и деформации кости. В 1-й опытной группе происходит прорастание капилляров в зоне остеомиелитического очага, видны остеобласты, хондробласты, промежуточная остеоидная ткань. Наблюдаются процессы прямого остеосинтеза. Во 2-й опытной группе на месте остеомиелитического очага сформирована консолидированная костная мозоль. В 3-й опытной группе завершается процесс репарации костной структуры (рис. 15, 16).

Таким образом, при проведении морфологического исследования на 90, 120-е сутки во всех опытных группах наблюдаются выраженные репаративные процессы. В 3-й опытной группе происходят ускорение синтеза коллагена, образование грануляционной ткани, улучшение микроциркуляции, а также рассасывание инфильтрации и усиление репаративных процессов.

Результаты морфометрического исследования. Наибольшие показатели межтрабекулярного расстояния (Tb.Sp) выявлены в контрольных группах на 7-е сутки исследования – $331,1 \pm 7,9$ и $328,2 \pm 2,8$ μm . В 3-й опытной группе значения достигли минимального уровня – $321,9 \pm 3,1$ μm . На 14-е сутки максимальные уровни остаются в 1 и 2-й контрольных группах – $328,6 \pm 3,7$ и $327,3 \pm 1,3$ μm .

Таблица 2. Морфометрические значения участка бедренной кости с зоной остеомиелитического очага у экспериментальных животных						
Группы	Сутки исследования					
	7-е	14-е	28-е	60-е	90-е	120-е
Средние значения Tb.Sp, μm						
1-я контрольная	331,1 \pm 7,9	328,6 \pm 3,7	328,3 \pm 4,0	328,7 \pm 3,9	325,3 \pm 2,4	325,4 \pm 2,4
2-я контрольная	328,2 \pm 2,8	327,3 \pm 1,3	325,8 \pm 2,4	324,1 \pm 1,9*	323,9 \pm 2,3	323,4 \pm 2,4
1-я опытная	326,7 \pm 2,7	325,6 \pm 2,5*	324,9 \pm 2,2*	324,9 \pm 2,4*	324,6 \pm 2,4	324,2 \pm 1,7
2-я опытная	324,4 \pm 2,3*#	323,5 \pm 1,8*#	322,0 \pm 1,0*#	322,0 \pm 0,8*#	320,4 \pm 2,3*#	319,8 \pm 2,0*#
3-я опытная	321,9 \pm 3,1*#	320,5 \pm 4,5*#	318,6 \pm 4,9*#	316,7 \pm 3,5*#	316,8 \pm 3,6*#	316,7 \pm 3,2*#
Средние значения BA-TA, %						
1-я контрольная	22,4 \pm 1,2	22,3 \pm 1,2	27,4 \pm 1,2	29,5 \pm 0,2	30,5 \pm 0,2	30,4 \pm 0,2
2-я контрольная	22,4 \pm 0,2	22,5 \pm 0,2	32,5 \pm 3,9*	32,7 \pm 3,4*	32,9 \pm 3,9	33,7 \pm 3,6
1-я опытная	32,2 \pm 3,6*#	32,3 \pm 4,0*#	32,8 \pm 4,2*	32,8 \pm 3,8	32,9 \pm 3,6	33,0 \pm 4,0
2-я опытная	32,6 \pm 1,3*#	32,6 \pm 1,4*#	34,2 \pm 0,3*#	40,8 \pm 0,6*#	43,6 \pm 1,3*#	44,2 \pm 1,2*#
3-я опытная	35,3 \pm 1,3*#	39,5 \pm 1,7*#	45,5 \pm 3,6*#	47,0 \pm 4,2*#	47,7 \pm 3,5*#	48,2 \pm 3,8*#
Средние значения Tb.Th, μm						
1-я контрольная	107,8 \pm 0,9	109,8 \pm 0,2	110,4 \pm 0,4	111,0 \pm 0,5	111,0 \pm 0,5	111,0 \pm 0,5
2-я контрольная	108,9 \pm 0,5	110,2 \pm 0,6	110,5 \pm 0,2*	111,0 \pm 0,5	111,2 \pm 0,4	111,3 \pm 0,5
1-я опытная	109,4 \pm 0,73*	110,5 \pm 0,24*	110,7 \pm 0,25*	111,2 \pm 0,5	111,4 \pm 0,47	111,5 \pm 0,48
2-я опытная	110,5 \pm 0,2*#	110,5 \pm 0,2*#	110,5 \pm 0,2*#	111,0 \pm 0,5	110,9 \pm 0,5	111,2 \pm 0,6
3-я опытная	111,2 \pm 0,6*#	111,4 \pm 0,6*#	111,5 \pm 0,5*#	136,7 \pm 8,4*#	134,0 \pm 8,0*#	137,5 \pm 6,3*#

Минимальное значение в 3-й опытной группе – 320,5 \pm 4,5 μm . На 28-е сутки в 1 и 2-й контрольных группах показатели составили – 328,3 \pm 4,0 и 325,8 \pm 2,4 μm . В 1-й опытной группе – 324,9 \pm 2,2 μm . Во 2-й опытной группе – 322,0 \pm 1,009 μm . В 3-й опытной группе показатель уменьшился до 318,6 \pm 4,9 μm . На 60-е сутки в 1-й контрольной и 2-й опытной группах наблюдалось незначительное увеличение значений – 328,7 \pm 3,9 и 322,0 \pm 0,8 μm . Во 2-й контрольной, 1, 3-й опытных группах показатели снижались до 324,9 \pm 2,4 и 316,7 \pm 3,5 μm . На 90-е сутки минимальное значение выявлено в 3-й опытной группе – 316,8 \pm 3,6 μm . К 120-м суткам – 316,7 \pm 3,2 μm . При изучении показателей фракции костного участка (BA-TA) на 7-е сутки в 1 и 2-й контрольных группах показатели составили – 22,4 \pm 1,2 и 22,4 \pm 0,2%. Максимальный показатель выявлен в 3-й опытной группе – 35,3 \pm 1,3%. На 14-е сутки между контрольными и 1, 2-й опытными группами наблюдались минимальные различия. В 3-й опытной группе показатель составил 39,5 \pm 1,7%. На 28-е сутки прослеживаются увеличение значений в 1 и 2-й контрольных группах – 27,4 \pm 1,2 и 32,5 \pm 3,9%, выраженный подъем в 3-й опытной группе – 45,5 \pm 3,6%. На 60-е сутки максимальное значение остается в 3-й опытной группе – 47,0 \pm 4,2%. На 90-е сутки исследования показатели во всех группах продолжают увеличиваться. На 120-е сутки в 1 и 2-й контрольных группах наблюдается незначительное снижение – 30,4 \pm 0,2 и 33,7 \pm 3,6%. В опытных группах тенденция к увеличению остается, максимальное значение сохраняется в 3-й опытной группе – 48,2 \pm 3,8%. При исследовании средней толщины трабекул (Tb.Th) на 7-е сутки минимальные значения наблюдались в контрольных группах – 107,8 \pm 0,9 и 108,9 \pm 0,5 μm . В опытных группах постепенно увеличивались и составили 109,4 \pm 0,8, 110,5 \pm 0,2 и 111,2 \pm 0,6 μm . На 14-е сутки выраженных изменений не наблюдалось, но максимальное значение остается в 3-й опытной группе – 111,4 \pm 0,6 μm . На 28-е сутки существенных отличий между контрольными и 1, 2-й опытными группами не выявлено, показатели не превышали значения – 110,7 \pm 0,2 μm . В 3-й опытной группе – 111,5 \pm 0,5 μm . На 60, 90 и 120-е сутки в контрольных и 1, 2-й опытных группах значения не превышали 111,3 \pm 0,5 μm . В 3-й опытной группе на 120-е сутки составило 137,5 \pm 6,3 μm (табл. 2).

Таким образом, при проведении морфометрического исследования выявлены достоверные изменения показателей и скорости репаративных процессов в костной ткани. Уменьшение величины Tb.Sp, увеличение BA-TA, Tb.Th статистически достоверно указывают на большую скорость образования костной мозоли в 3-й опытной группе.

Используемый метод позволил улучшить эффективность лечения ХО за счет увеличения регионального кровотока, инициирующего благоприятные изменения в микроциркуляторном русле и адвентиции сосудов, что способствовало усилению ангиогенеза, за счет этого сократились сроки воспалительных и гнойно-деструктивных явлений. Наряду с этим ускорились синтез коллагена и образование грануляционной ткани, что, в свою очередь, усилило репаративные процессы костной ткани.

Заключение

Разработанный комплексный метод лечения ХО, основанный на применении УЗО и коллагена, к 120-м суткам позволяет нормализовать общее состояние животных, сократить сроки заживления дефектов. Показатели клинического анализа крови нормализуются, наблюдается сбалансированность окислительного стресса, показатели минерального обмена свидетельствуют об активном процессе резорбции костной структуры и в последующем ее остеогенезе. В результате рентгенологического исследования к последнему сроку наблюдения было выявлено уменьшение зон остеопороза и остеосклероза, прослеживаются четкие границы кортикального слоя, отсутствуют секвестры, и дефекты заполняются новообразованной костной тканью. При морфологическом исследовании фиксируются ускорение синтеза коллагена, образование грануляционной ткани, улучшение микроциркуляции, происходит рассасывание инфильтрации. Морфометрические результаты исследования свидетельствуют о возрастании особенностей кости и предотвращении rarefакции костных структур.

Литература/References

1. Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутищченко И.А. Гнойная хирургия. Атлас. М.: БИ-НОМ. Лаборатория знаний, 2004; с. 173–219. / Goriunov S.V., Romashov D.V., Butishchenko I.A. Gnoynaya khirurgiya. Atlas. M.: BI-NOM. Laboratoriya znaniy, 2004; s. 173–219.

- tivshchenko I.A. Gnoinaia khirurgiia. Atlas. M.: BINOM. Laboratoriia znaniy, 2004; s. 173–219. [in Russian]
2. Гостищев В.К. Инфекции в хирургии. Руководство для врачей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; с. 768. / Gostishchev V.K. Infektsii v khirurgii. Rukovodstvo dlia vrachei. M.: GEOTAR-Media, 2007; s. 768. [in Russian]
 3. Новомлинский В.В., Малкина Н.А., Андреев А.А. и др. Современные аспекты диагностики и лечения остеомиелита. Обзор литературы. Современные проблемы науки и образования. 2016; 5: 122. / Novomlinskii V.V., Malkina N.A., Andreev A.A. i dr. Sovremennye aspekty diagnostiki i lecheniia osteomieliita. Obzor literatury. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniia. 2016; 5: 122. [in Russian]
 4. Алексеев Д.Г., Ишутов И.В., Батаков В.Е. Хронический остеомиелит: особенности комплексного лечения на современном этапе. Молодые ученые – здравоохранению региона. Материалы научно-практич. конференции. 2005; с. 237–8. / Alekseev D.G., Ishutov I.V., Batakov V.E. Khronicheskii osteomielit: osobennosti kompleksnogo lecheniia na sovremennom etape. Molodye uchenye – zdavookhraneniuiu regiona. Materialy nauchno-praktich. konferentsii. 2005; s. 237–8. [in Russian]
 5. Aytas S, Schnetzke M, Swartman B et al. Posttraumatic and postoperative osteomyelitis: surgical revision strategy with persisting fistula. Arch Orthop Trauma Surg 2014; 2: 159–65.
 6. Амирасланов Ю.А. Выбор хирургической тактики при лечении больных остеомиелитом длинных костей в зависимости от характера. Хирургия. Журн. им. Н.И.Пирогова. 2008; 9: 46–50. / Amiraslanov Iu.A. Vybor khirurgicheskoi taktiki pri lechenii bol'nykh osteomieliitom dlinnykh kostei v zavisimosti ot kharaktera. Khirurgiia. Zhurn. im. N.I.Pirogova. 2008; 9: 46–50. [in Russian]
 7. Радаев С.В. Новые технологии в лечении хронического остеомиелита. Самарский мед. журн. 2008; 1: 15–7. / Radaev S.V. Novye tekhnologii v lechenii khronicheskogo osteomieliita. Samarskii med. zhurn. 2008; 1: 15–7. [in Russian]
 8. Лощинина Ю.Е., Мухачева С.Ю., Пономарева М.Н. и др. Антибиотикорезистентность грамположительных возбудителей инфекций травм органа зрения. Университетская медицина Урала. 2016; 2: 65–8. / Loshchinina Iu.E., Mukhacheva S.Iu., Ponomareva M.N. i dr. Antibiotikorezistentnost' grampolozhitei'nykh vzbuditelei infeksii travm organa zreniia. Universitetskaia meditsina Urala. 2016; 2: 65–8. [in Russian]
 9. Розова Л.В., Годовых Н.В., Асташова О.А. Частота выделения метициллинорезистентных Staphylococcus aureus и их чувствительность к антибактериальным препаратам. Междунар. журн. прикладных и фундаментальных исследований. 2016; 2: 180–2. / Rozova L.V., Godovykh N.V., Astashova O.A. Chastota vydeleniia metitsillinoresistentnykh Staphylococcus aureus i ikh chuvstvitel'nost' k antibakterial'nykh preparatam. Mezhdunar. zhurn. prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2016; 2: 180–2. [in Russian]
 10. Глухов А.А., Алексеева Н.Т., Микулич Е.В. Морфологические изменения в костной ткани при хроническом остеомиелите на фоне применения тромбocитарного концентрата. Успехи совр. естествознания. 2011; 12: 36–8. / Glukhov A.A., Alekseeva N.T., Mikulich E.V. Morfologicheskie izmeneniia v kostnoi tkani pri khronicheskom osteomieliite na fone primeneniia trombotsitarnogo koncentrata. Uspekhi sovr. estestvoznaniia. 2011; 12: 36–8. [in Russian]
 11. Носков В.К. Стимуляция остеогенеза в комплексе хирургической реабилитации больных с хроническим остеомиелитом: клинко-экспериментальное исследование. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2003; с. 39. / Noskov V.K. Stimulatsiia osteogeneza v komplekse khirurgicheskoi reabilitatsii bol'nykh s khronicheskim osteomieliitom: kliniko-eksperimental'noe issledovanie. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. 2003; s. 39. [in Russian]
 12. Орехова Л.Ю., Прохорова О.В., Кудрявцева Т.В. Новый оптимизатор репаративной регенерации при заболеваниях пародонта. Стоматология. 2001; 1: 71–3. / Orekhova L.Iu., Prokhorova O.V., Kudriavtseva T.V. Novyi optimizator reparativnoi regeneratsii pri zabolevaniakh parodonta. Stomatologiya. 2001; 1: 71–3. [in Russian]
 13. Склянчук Е.Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. 2009; с. 34. / Sklianchuk E.D. Stimulatsiia osteogeneza v kompleksnom lechenii posttravmaticheskikh narushenii kostnoi regeneratsii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. 2009; s. 34. [in Russian]
 14. Wipf J, Adamsbaum C, Kahan A, Job-Deslandre C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Joint Bone Spine 2011; 6: 555–60.
 15. Дзюба Г.Г., Резник Л.Б., Ерофеев С.А. и др. Разработка универсальных подходов к лечению остеомиелитов длинных костей скелета на основе опорных локальных антибактериальных носителей. Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. 2016; 1: 26–31. / Dziuiba G.G., Reznik L.B., Erofeev S.A. i dr. Razrabotka universal'nykh podkhodov k lecheniiu osteomieliitov dlinnykh kostei skeleta na osnove opornykh lokal'nykh antibakterial'nykh nositelei. Vestn. travmatologii i ortopedii im. N.N.Priorova. 2016; 1: 26–31. [in Russian]
 16. Усик С.Ф., Федосеев С.Ф., Братийчук А.Н. Остеомиелит: клиника, диагностика, лечение. Саратов, 2007; с. 96. / Usik S.F., Fedoseev S.F., Bratichuk A.N. Osteomielit: klinika, diagnostika, lechenie. Saratov, 2007; s. 96. [in Russian]

Сведения об авторах

Глухов Александр Анатольевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей хирургии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко»

Андреев Александр Алексеевич – д-р мед. наук, проф. каф. общей хирургии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко»

Малкина Наталья Александровна – аспирант каф. общей хирургии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: nat76620664@mail.ru