

МАРКЕРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ КОНСОЛИДАЦИИ ИЗОЛИРОВАННОГО ПЕРЕЛОМА БЕДРЕННОЙ КОСТИ В УСЛОВИЯХ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ

М. В. Осиков[✉], Е. В. Давыдова, К. С. Абрамов

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

В комплексном лечении переломов бедра у лиц молодого трудоспособного возраста перспективно использование эфферентной физической терапии. Целью работы было изучить маркеры ремоделирования костной ткани в динамике консолидации перелома бедренной кости в условиях озонотерапии. В исследование были включены 20 мужчин (группа 2, 47,8 ± 3,5 лет) с переломом диафиза бедренной кости (АО/ASIF 32A, 32B). Контрольную группу (группа 1, 46,8 ± 3,7 лет) составили 10 здоровых мужчин. Пациентам подгруппы 2a (n = 10) проводили стандартное лечение, подгруппы 2b (n = 10) — стандартное лечение и малую аутогеомоозонотерапию (МАГОТ) при концентрации озона 20 мг/л. В динамике на 7-е, 30-е, 90-е сутки определяли интенсивность консолидации (по шкале RUST), С-концевые телопептиды коллагена I типа (bCTX, пг/мл) в крови, С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP, нг/мл). Результаты оценки по шкале RUST в подгруппах 2a и 2b на 7-е сутки — 4 балла, на 30-е сутки — 6,5 и 8,7 баллов, на 90-е — 10 и 11,5 баллов соответственно. На фоне МАГОТ минеральная плотность костной ткани в подгруппе 2b на 90-е сутки достигала 90% против 78% в подгруппе 2a, что отражает значимо высокие темпы консолидации. На фоне МАГОТ bCTX на 30-е сутки был выше, чем в подгруппе 2a (соответственно 2289,4 [2145,3; 2365,4] против 1894,6 [1745,3; 2098,2], PICP значимо повышался в сравнении с подгруппой 2a на 7-е сутки, с максимумом на 30-е и 90-е сутки наблюдения (30-е сутки: 268,3 [231,2; 286,3] против 183,2 [174,6; 195,6], 90-е сутки: 584,6 [512,3; 589,3] против 351,2 [312,3; 369,4]). Применение МАГОТ оказывает позитивное влияние на качество и интенсивность формирования костного регенерата у мужчин с закрытым неосложненным изолированным переломом диафиза бедренной кости.

Ключевые слова: закрытый изолированный перелом диафиза бедра, озонотерапия, маркеры ремоделирования костной ткани

Вклад авторов: М. В. Осиков — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста, редактирование рукописи; Е. В. Давыдова — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; К. С. Абрамов — набор клинического материала, анализ результатов, написание текста, редактирование рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета г. Челябинск (протокол № 4 от 22 мая 2020 г.). Все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Михаил Владимирович Осиков
ул. Воровского, д. 64, г. Челябинск, 454092; prof.osikov@yandex.ru

Статья получена: 29.12.2020 **Статья принята к печати:** 17.01.2021 **Опубликована онлайн:** 02.02.2021

DOI: 10.24075/vrgmu.2021.003

BONE TURNOVER MARKERS IN PATIENTS WITH ISOLATED FEMORAL SHAFT FRACTURE UNDERGOING SYSTEMIC OZONE THERAPY

Osikov MV[✉], Davidova EV, Abramov KS

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

Efferent physical therapy holds promise as an adjunct to the combination treatment of femoral fractures in young, working-age individuals. The aim of the study was to investigate the dynamics of bone turnover markers at different stages of femoral fracture consolidation in patients undergoing ozone therapy. The study enrolled 20 men (group 2, 47.8 ± 3.5 years) with a femoral shaft fracture (AO/ASIF 32A, 32B). The control group (group 1, 46.8 ± 3.7 years) comprised 10 healthy males. Subgroup 2a (n = 10) was assigned to receive standard therapy; subgroup 2b (n = 10) was assigned to receive standard therapy complemented by minor autohemotherapy (MAHT) at 20 mg/L ozone concentrations. On days 7, 30 and 90, fracture consolidation was assessed on the RUST scale and blood levels of C-terminal telopeptides of type I collagen (bCTX, pg/ml) and procollagen type I carboxy-terminal propeptide (PICP, ng/ml) were measured. On day 7, the total RUST score in subgroups 2a and 2b was 4 points; on day 30, it was 6.5 and 8.7 points, respectively, and on day 90, it reached 10 and 11.5 points, respectively. Bone mineral density was as high as 90% in the MAHT subgroup vs. 78% in subgroup 2a, indicating faster bone healing. On day 30, bCTX levels in subgroup 2b were higher than in subgroup 2a (2289.4 [2145.3; 2365.4] vs. 1894.6 [1745.3; 2098.2], respectively). On day 7, PICP was significantly elevated in subgroup 2b in comparison with subgroup 2a; its levels peaked on days 30 and 90 (day 30: 268.3 [231.2; 286.3] vs. 183.2 [174.6; 195.6]; day 90: 584.6 [512.3; 589.3] vs. 351.2 [312.3; 369.4]). Thus, MAHT produces a positive effect on the quality and intensity of bone healing in men with isolated closed femoral shaft fractures.

Keywords: closed isolated femoral shaft fracture, ozone therapy, bone remodeling

Author contribution: Osikov MV conceived the study, proposed its design, analyzed the obtained data, wrote and edited the manuscript; Davidova EV conceived the study, proposed its design, analyzed the obtained data, participated in writing the manuscript; Abramov KS collected clinical data, analyzed the results of the study, wrote and edited the manuscript. The authors equally contributed to the study and preparation of the manuscript, read and approved the final version of this article before publication.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University, Chelyabinsk (Protocol № 4 dated May 22, 2020). Informed consent was obtained from all study participants.

✉ **Correspondence should be addressed:** Mikhail V. Osikov
Vorovskogo, 64, Chelyabinsk, 454092; prof.osikov@yandex.ru

Received: 29.12.2020 **Accepted:** 17.01.2021 **Published online:** 02.02.2021

DOI: 10.24075/brsmu.2021.003

Травматические переломы бедренной кости являются одной из ведущих причин заболеваемости и смертности, наиболее распространены в странах с низким и средним уровнем дохода и преимущественно встречаются у молодых

людей трудоспособного возраста [1, 2]. Актуальность изучения маркеров ремоделирования костной ткани у пациентов с переломами опорно-двигательного аппарата продиктована необходимостью уточнения

патогенеза травматической болезни, а также разработкой и патогенетическим обоснованием применения эфферентных методов для коррекции биохимических, иммунных изменений гомеостаза. В комплексном лечении хирургической патологии костей в настоящее время широко используют методы эфферентной физической терапии, к которой относится озонотерапия. Озонотерапия оказывает локальный обезболивающий, противоотечный, противовоспалительный, стимулирующий репарацию эффект, улучшает кровообращение, оказывает системное иммуномодулирующее, антигипоксическое, регулирующее редокс-статус действие. Иммуотропные эффекты озонотерапии реализуются посредством стимуляции синтеза ряда про- и противовоспалительных цитокинов, факторов роста, что позволяет участвовать в процессах репарации и ремоделирования тканей [3]. Озон в терапевтических концентрациях активно вмешивается в работу дыхательной цепи митохондрий, повышая скорость гликолиза за счет активации фосфофруктокиназы, увеличивает синтез АТФ и 2,3-дифосфоглицерола, способствуя лучшей отдаче кислорода в ткани. Описана эффективность озонотерапии в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата, таких как ревматоидный артрит, субакромиальный бурсит, остеоартрит, бурситы, капсулиты, патология височно-нижнечелюстного сустава и др. [4]. При остеоартрозе озон положительно зарекомендовал себя при внутрисуставных инъекциях и внутривенном введении [5]. Целью настоящего исследования было изучение биохимических маркеров ремоделирования костной ткани в динамике консолидации неосложненного закрытого перелома диафиза бедренной кости в условиях системной озонотерапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В пилотном проекте принимали участие 20 мужчин с закрытым изолированным переломом диафиза бедренной кости средней трети со смещением, который, согласно клинической классификации переломов АО/ASIF, классифицирован как 32А или 32В, по МКБ-10 шифруется как S72.3 [6]. Средний возраст пациентов составил $47,8 \pm 3,5$ года (группа 2). Пациенты находились на стационарном лечении в Челябинской областной клинической больнице. Критерии включения: возраст 35–55 лет; наличие изолированного неосложненного перелома диафиза бедренной кости средней трети; давность травмы 5–7 суток. Критерии исключения пациентов из исследования: наличие любой соматической патологии в стадии обострения; наличие онкологических, лимфопролиферативных заболеваний, остеопороза. Контрольную группу 1 для определения референсных значений маркеров костного ремоделирования в данной возрастной категории составили 10 здоровых мужчин, средний возраст которых $46,8 \pm 3,7$ лет. Всем пациентам группы 2 на 5–7-е сутки после перелома проводили оперативное вмешательство в виде закрытой репозиции отломков с последующим блокируемым интрамедуллярным остеосинтезом. При проведении операции использовали стандартные хирургические доступы. Всем пациентам, включенным в исследование, на протяжении госпитализации проводили стандартное медикаментозное лечение, включающее антибиотикотерапию и прием нестероидных противовоспалительных препаратов.

Методом простой рандомизации сразу после оперативного вмешательства исследуемая группа

пациентов ($n = 20$, группа 2) была разделена на две равновеликие подгруппы 2а и 2б, по 10 человек. В подгруппе 2а проводили только стандартную терапию, в подгруппе 2б в дополнение к стандартной терапии проводили физиотерапевтическое лечение в виде процедуры малой аутогеомоозонотерапии (МАГОТ). Озонкислородную смесь (ОКС) получали на озонотерапевтической автоматической установке с деструктором озона «УОТА-60-01» («Медозон»; Россия). Концентрация озона в озонкислородной смеси составляла 20 мг/л, объем вводимого газа — 10 мл. Объем венозной крови, взятой из кубитальной вены, составлял 10 мл. Интенсивное перемешивание ОКС и венозной крови осуществляли непосредственно в резервуаре шприца объемом 20 мл в течение 2–3 с и затем вводили глубоко внутримышечно в ягодичную или бедренную область. Курс терапии составлял 7–9 инъекций, выполняемых через день. Ни у одного пациента не было зафиксировано побочных реакций в виде повышения температуры тела, озноба, ухудшения общего самочувствия, развития постинъекционного инфильтрата.

При поступлении и в процессе лечения оценивали динамику боли в области повреждения согласно визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [7], представляющей неградуированную 10-сантиметровую линию, начало и окончание которой отражают отсутствие боли и крайний предел ее ощущения соответственно. Пациент указывает на ней точку, соответствующую интенсивности болевых ощущений. Сразу после оперативного лечения оценку интенсивности боли проводили до приема анальгетиков. Ежедневно оценивали общее состояние больного, повышение температуры тела, наличие локальных признаков воспаления (отечность тканей, гиперемия кожи, инфильтрацию тканей, характер отделяемого из раны и пр.). На следующий день после оперативного вмешательства для контроля адекватности хирургического пособия и исключения системного остеопороза проводили компьютерную томографию (КТ) на аппарате «SOMATOM Definition Edge (Siemens; Германия) с оценкой минеральной плотности костной ткани (МПК) в паракортикальной зоне перелома. Контролем служила МПК кортикального слоя аналогичного участка кости контрлатеральной конечности. МПК измеряли в единицах Хаунсфилда (НУ). В динамике наблюдения КТ проводили на 7-е, 30-е и 90-е сутки. Дополнительно, контроль за консолидацией зоны перелома осуществляли с помощью оценки по шкале RUST [8]. Цифровой эквивалент показателя по шкале RUST определяли для каждого края кортикального слоя кости в области перелома (переднего, заднего, медиального, латерального) и интерпретировали при сумме баллов, равной 4, как отсутствие консолидации, при сумме баллов, равной 10–12, как полная консолидация. Перелом считали консолидированным при наличии 10 и более баллов по данной шкале. Клиническими критериями консолидации перелома служили отсутствие отека, инфильтрации мягких тканей, исчезновение болевого синдрома при осевой, боковых и ротационных нагрузках на конечность.

Материалом для исследования уровней маркеров костного метаболизма служила венозная кровь, взятая утром, натощак в декретированные сроки 7-е, 30-е и 90-е сутки после перелома. Для оценки процессов резорбции в крови определяли С-концевые телопептиды коллагена I типа (bCTx, Beta-Crosslaps, пг/мл) с помощью тест-системы для проведения ИФА («БелкиАнтитела»; Россия). Показателем процессов репарации служил уровень С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP, нг/мл)

(«БелкиАнтитела»; Россия). Результаты определяли на планшетном фотометре Multiskan Multisoft (Labsystems; Финляндия) при соответствующей длине волны.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19 (IBM; США). Показатели представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q₂₅; Q₇₅]. Значимость различий между группами оценивали при помощи критериев Уилкоксона, Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Уальда–Вольфовитца. Для выявления связи между изучаемыми параметрами использовали коэффициент корреляции Спирмена (R). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Субъективная оценка интенсивности болевых ощущений по шкале ВАШ на 5–7-е сутки после травмы (до оперативного лечения) показала уровень выше среднего и была равна 5,6 [4,8–6,4] балла, т. е. боль носила умеренно сильный, постоянный характер, мешала выполнять любую деятельность, сосредоточиться. Игнорировать ее можно максимально на протяжении нескольких минут. После оперативного вмешательства интенсивность болевых ощущений была максимально высокой и доходила до 8–9 баллов, ощущения носили интенсивный, мучительный характер, физическая активность крайне ограничена. Проведение КТ на следующий день после оперативного вмешательства (7-е сутки после перелома) у всех пациентов, включенных в исследование, показало отсутствие признаков остеопороза. При визуальном осмотре поврежденной конечности признаки воспалительных изменений отсутствовали. На 30-е и 90-е сутки динамического наблюдения показатели боли по ВАШ снизились практически до минимального уровня (1,2 [0,9–1,4] и 0,8 [0,6–0,9] соответственно).

На протяжении всего периода наблюдения в подгруппах 2а и 2б на КТ определяли стабильное состояние костных фрагментов, смещения интрамедуллярных конструкций не наблюдали. Оценка минеральной плотности костной ткани и степени консолидации перелома по шкале RUST в подгруппе 2а, пациентов с переломом, получающих стандартное лечение (табл. 1), показала на 7-е сутки полное отсутствие формирования периостальной костной мозоли, на что указывал также низкий суммарный балл по шкале RUST. На 30-е сутки наблюдения была выявлена периостальная костная мозоль в виде облаковидного четко выраженного регенерата, формируемого за счет периостальных наслоений, при этом плотность костной ткани в сравнении с кортикальным слоем контрлатеральной здоровой конечности составила 18%, средний общий балл по шкале RUST — 6,5, что

указывает на клинические и рентгенологические признаки частичного присутствия костной мозоли. На 90-е сутки клинически определялось отсутствие инфильтративных изменений мягких тканей, исчез болевой синдром по осевой, боковых и ротационных нагрузках на конечность, показатель МПК формируемой периостальной мозоли приближался к показателю кортикального слоя здоровой конечности и составлял в среднем 78%, степень консолидации перелома согласно шкале RUST составила суммарно 10 баллов, что подтверждает полное сращение перелома.

Известно, что показателем активности процессов резорбции костной ткани служат С-концевые телопептиды коллагена I типа (bCTX, Beta-Crosslaps), представляющие собой продукт деградации спирального белка коллагена, из которого на 90% состоит матрикс кости. Интенсивность процессов репарации костной ткани в динамике перелома отражает уровень С-концевого пропептидапроколлагена I типа (PICP), содержащего С-(карбокси) и N-(амино) концевые фрагменты, которые отщепляются благодаря специальным ферментам (протеиназам) с последующим образованием коллагена и его объединением с костным матриксом. При этом С- и N-концевые фрагменты поступают в межклеточную жидкость и кровотока. Содержание PINP в крови прямо пропорционально количеству вновь синтезированного и встроенного в ткань коллагена. Динамика изменений концентрации маркеров костного метаболизма представлена в табл. 3 и 4.

Анализ табл. 3 и 4 показал значимо высокий уровень активности метаболизма костной ткани, как процессов резорбции, так и репарации, у пациентов подгруппы 2а на всех этапах динамического исследования (7-е, 30-е, 90-е сутки), в сравнении со здоровыми мужчинами того же возраста, что свидетельствует о напряженности метаболических процессов в динамике заживления.

Пациенты с переломом бедра из подгруппы 2б на следующие сутки после проведения оперативного вмешательства (7-е сутки) в дополнение к стандартной терапии получали курс системной озонотерапии в виде МАГОТ. Субъективный показатель интенсивности болевых ощущений по шкале ВАШ у пациентов в этой подгруппе на 7-е сутки после травмы (после оперативного вмешательства) показал так же, как и в подгруппе 2а, высокий уровень болевых ощущений (8–9 баллов). На 30-е и 90-е сутки динамического наблюдения на фоне озонотерапии показатели боли по ВАШ снизились практически до нулевого уровня (1,1 [0,8–1,2] и 0,4 [0,2–0,6] соответственно на 30-е и 90-е сутки) и не имели различий с показателями подгруппы 2а.

Изучение минеральной плотности костной ткани и степени консолидации перелома по шкале RUST в подгруппе 2б на фоне озонотерапии (табл. 2) на 7-е сутки

Таблица 1. Плотность костной ткани и оценка по шкале RUST в зоне формирования периостальной костной мозоли у пациентов с неосложненным изолированным переломом диафиза бедренной кости (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатели	Здоровая конечность (кортикальный слой кости) (n = 10)	Поврежденная конечность (подгруппа 2а, n = 10)					
		7-е сутки		30-е сутки		90-е сутки	
МПК	1956,5 [1789,5; 2035,8]	ед. HU	%	ед. HU	%	ед. HU	%
				0,5*	0	354, 4 [327; 368,8]*	18
Шкала RUST (общий балл)	12,0 [12,0; 12,0]	4,0 [4,0; 4,0]*		6,5 [5,5; 7,0]*		10,0 [9,0; 11,0]	

Примечание: * — статистически значимые ($p < 0,05$) различия со здоровой конечностью согласно критериям Уилкоксона, Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Уальда–Вольфовитца.

Таблица 2. Плотность костной ткани и показатели шкалы RUST в зоне формирования периостальной костной мозоли у пациентов с неосложненным изолированным переломом диафиза бедренной кости на фоне озонотерапии (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатели	Здоровая конечность (кортикальный слой кости) (n = 20)	Поврежденная конечность (n = 20)					
		7-е сутки (сразу после оперативного вмешательства), ед. НУ (%)		30-е сутки, ед. НУ (%)		90-е сутки, ед. НУ (%)	
		Без O ₃ (подгруппа 2а)	МАГОТ (подгруппа 2б)	Без O ₃ (подгруппа 2а)	МАГОТ (подгруппа 2б)	Без O ₃ (подгруппа 2а)	МАГОТ (подгруппа 2б)
МПК	1956,5 [1789,5; 2035,8]	0,5* (0%)	0,6* (0%)	354, 4 [327,3; 368,8] (18%)*	372,8 [262,5; 381,4] (19%)*	1544, 2 [1468,2; 1632,1] (78,2%)*	1825,3 [1726,1; 1911,3] 90%**
Шкала RUST (общий балл)	12,0 [12,0; 12,0]	4,0 [4,0; 4,0]*	4,0 [4,0; 4,0]*	6,5 [5,5; 7,0]*	8,7 [5,9; 8,9]*	10,0 [9,0; 11,0]	11,5 [10,5; 2,0]*

Примечание: * — статистически значимые (p < 0,05) различия согласно критериям Уилкоксона, Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Уальда–Вольфовица; ** — со здоровой конечностью, # — с подгруппой 2а.

также показало отсутствие формирования периостальной костной мозоли и низкий суммарный балл по шкале RUST (4 балла). На 30-е сутки наблюдения на фоне озонотерапии на КТ выявлен периостальный регенерат костной мозоли, МПК в сравнении с кортикальным слоем контрлатеральной здоровой конечности составила 19%, что не имело значимых различий с группой 2а; средний общий балл по шкале RUST, равный 8,7, отражает активное формирование костной мозоли. На 90-е сутки в подгруппе 2б клинически также наблюдали отсутствие болевого синдрома при осевой, боковых и ротационных нагрузках на конечность; суммарный балл по шкале RUST составил 11,5, что подтверждает полное сращение перелома. При этом показатель МПК сформированной периостальной костной мозоли оказался на уровне 90% (против 78,2% в подгруппе 2а) и не имел значимых различий от показателя кортикального слоя здоровой контрлатеральной конечности, что свидетельствует о позитивном влиянии терапевтических концентраций медицинского озона на активность процессов метаболизма костной ткани.

На фоне системной озонотерапии изменились и показатели, характеризующие метаболизм костной ткани (см. табл. 3, 4).

Концентрация показателя резорбции костной ткани bCTX у пациентов, получающих озонотерапию (подгруппа 2б), на 30-е сутки была значимо выше относительно значений подгруппы 2а. В то время как показатель репарации костной ткани PICP в подгруппе 2б, получающей озонотерапию, уже начиная с 7 суток, а также на 30-е и 90-е сутки оказался значимо выше в сравнении с подгруппой 2а, что означает высокий уровень репаративных процессов в костной ткани, активно продолжающихся и на фоне клинических признаков сращения перелома бедренной кости.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Согласно современным представлениям, костная ткань является динамической метаболической системой с высоким уровнем обмена веществ, обеспечивающим

непрерывные процессы костного ремоделирования. В условиях травматического повреждения костная ткань претерпевает ряд последовательных стадий, в ходе которых решаются задачи резорбции и репарации [9]. В течение первых пяти суток в зону мигрируют клеточные элементы: фибробласты, эндотелиоциты, лейкоциты, моноциты, способствующие некрозу поврежденных тканей. В то же время эти клетки, посредством своих молекулярных продуктов, индуцируют процессы образования грануляций с элементами мезенхимальной, костной, хрящевой, сосудистой тканей. Процесс альтерации — разрушения, некроза погибших или поврежденных клеток мягких тканей и кости сопровождают интенсивные болевые ощущения. Международная ассоциация по изучению боли (IASP) трактует болевые ощущения пациента при травме как связанные как с истинным повреждением ткани, так и с неприятным сенсорным и эмоциональным переживанием, отражающим измененное болью психическое состояние. В условиях высокоэнергетического перелома крупных костей в основе болевых ощущений лежит гипералгезия ноцицептивного аппарата вследствие действия медиаторов воспаления (провоспалительных цитокинов, хемокинов, брадикинина), а также эфферентных влияний симпато-адреналовой оси.

Развитие периостального, самого массивного слоя костной мозоли происходит за счет камбиального слоя надкостницы, богатого фибробластами, сосудами и остеобластами. В течение первых 5 недель формируется фибрознокостная мозоль, которая в течение последующих 3–4 месяцев подвергается ремоделированию, что мы отчетливо наблюдали на КТ и этапах клинического осмотра. При этом активность метаболизма костной ткани, как процессов резорбции, так и репарации, на всех этапах динамического исследования (7-е, 30-е, 90-е сутки) оказалась значимо выше в сравнении с таковой у здоровых мужчин того же возраста, что свидетельствует о высокой активности метаболических процессов в динамике заболевания.

Применение физиотерапевтического лечения в виде малой аутогеомоозонотерапии в комплексном

Таблица 3. Уровень С-концевых теплопептидов коллагена I типа в динамике озонотерапии при изолированном переломе бедренной кости (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Уровень bCTX, пг/мл					
Контрольная группа, n = 10	Подгруппы сравнения (n = 20)	Сроки наблюдения	7-е сутки	30-е сутки	90-е сутки
355,6 [324,5; 378,6]	Подгруппа 2а (n = 10)		1572,3 [1452,3; 1638,4]*	1894,6 [1745,3; 2098,2]*	851,3 [745,9; 870,2]*
	Подгруппа 2б МАГОТ (n = 10)		1505,2 [1356,2; 1624,7]*	2289,4 [2145,3; 2365,4]**	915 [868,3; 925,4]*

Примечание: различия между группами получены с применением критериев Уилкоксона, Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Уальда–Вольфовица при p < 0,05; * — значимые различия с группой контроля, # — различия с подгруппой 2а.

Таблица 4. Уровень С-концевого пропептида проколлагена I типа (PICP) в динамике озонотерапии при изолированном переломе бедренной кости (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Уровень PICP, нг/мл					
Контрольная группа, n = 10	Подгруппы сравнения (n = 20)	Сроки наблюдения	7-е сутки	30-е сутки	90-е сутки
41,4 [38,6; 43,6]	Подгруппа 2а (n = 10)		55,9 [49,1; 76,6]*	183,2 [174,6; 195,6]*	351,2 [312,3; 369,4]*
	Подгруппа 2б МАГОТ (n = 10)		106,5 [75,3; 138,6]**	268,3 [231,2; 286,3]**	584,6 [512,3; 589,3]**

Примечание: различия между группами получены с применением критериев Уилкоксона, Краскела–Уоллиса, Манна–Уитни, Уальда–Вольфовитца при $p < 0,05$; * — значимые различия с группой контроля, # — различия с подгруппой 2а.

лечении неосложненного изолированного перелома диафиза бедренной кости позволило установить ряд положительных эффектов на течение данной патологии за счет мультимодальных свойств молекулярных продуктов озона. Процедура МАГОТ не предполагает непосредственного проникновения молекул озона или его молекулярных дериватов в системный кровоток, а, следовательно, озон не может достичь своих молекулярных мишеней. Однако смешивание некоторого объема крови и озонкислородной смеси в резервуаре шприца приводит к взаимодействию молекул озона с ненасыщенными жирными кислотами мембран клеток крови, а также компонентами плазмы с образованием альдегидов, гидропероксидов (перекись озона) и последующей трансформацией в H₂O₂ и альдегид-4-гидроксинафеналь (4-HNE), который является одним из наиболее активных альдегидов [10, 11]. Молекулы эндогенного пероксида водорода и 4-HNE являются вторичными мессенджерами и модулируют активность клеток иммунной системы, гемопоэтической ткани, участвуют в регуляции антиоксидантных клеточных систем [10, 11]. Известно, что H₂O₂ способен проникать в цитоплазму мононуклеарных клеток (моноцитов, макрофагов) и модулировать активность ядерного фактора NF-каппа В (NF-κB) [10].

Идет широкая дискуссия относительно глорипотентных эффектов 4-HNE на иммунную систему, опосредованных регуляторным влиянием на модуляцию пути NF-κB [10, 11]. Этот путь активирует высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как TNFα, INFγ, IL1β, IL6, IL8, а также индукцию провоспалительных генов, таких как циклооксигеназа-2 (COX-2) и индуцируемая синтаза оксида азота (iNOS) [10, 11]. Терапевтическая доза O₃ блокирует сигнал NF-κB, уменьшая воспаление. При этом достижение гормональной роли озона играет решающую роль в управлении равновесными воспалительными / провоспалительными реакциями, что дает возможность его терапевтического применения при различных патологических процессах.

В литературе описан также анальгезирующий эффект озонотерапии, связанный с окислительной модификацией дериватами озона медиаторов воспаления, участвующих в передаче ноцицептивного сигнала в ЦНС, восстановлением баланса про- и антиоксидантных систем со снижением уровня тканевых токсичных молекулярных дериватов ПОЛ [12]. Полученные нами данные указывают и на активное влияние озонотерапии на процессы оптимизации репаративного остеогенеза, что подтверждает проведенный в динамике КТ-контроль, согласно которому уже на 30-е сутки имеет место более высокий суммарный балл по интегральной шкале консолидации перелома RUST, отражающий более высокие темпы формирования регенерата. Однако показатель МПК периостальной костной мозоли на фоне озонотерапии достиг значимых

различий с подгруппой 2а лишь к 90 суткам. В зоне новообразованной ткани на месте гематомы происходят сложные биохимические процессы, определяющие условия формирования регенерата, в которых особую регулирующую роль выполняют активированные Т-лимфоциты, остеокласты. Большинство регуляторных механизмов в костной ткани, опосредуемых иммунной системой, направлено на процессы резорбции [13, 14]. Ключевая роль в этом процессе принадлежит цитокиновой системе рецептора активатора NF-κB (RANK) и его лиганда (RANKL), а также остеопротегерина (OPG), отвечающих за остеокластогенез, регуляцию костной резорбции и ремоделирование костной ткани на этапах консолидации перелома [15]. Имеются работы, указывающие на максимальный (в 3 раза больше возрастной нормы) подъем bCTx через 3–4 месяца от момента перелома со значимым снижением через 6 месяцев [15]. Аналогичные данные получены при исследовании маркеров костного ремоделирования после сочетанного перелома бедренной кости и позвоночника, при этом отмечен максимальный подъем уровня bCTx и других маркеров резорбции (OPG (остеопротегерин) и RANKL) на 6–12-й неделе после травмы [16]. Есть мнение, что продукция остеоцитами OPG служит для модуляции баланса процессов ремоделирования кости и рецепторзависимой активации RANKL [16]. На наш взгляд, регуляторная роль озона опосредованно, через влияние неклассического вторичного мессенджера 4-HNE, заключается в способности модулировать процессы костного ремоделирования [17]. Косвенным подтверждением данного факта является и повышение показателя минеральной плотности периостальной мозоли на фоне озонотерапии, а также рост показателя резорбции bCTx на 30-е сутки относительно значений подгруппы 2а и показателя репарации костной ткани PICP уже начиная с 7 суток, а также на 30-е и 90-е сутки, что указывает на более высокий уровень метаболизма костной ткани на самых ранних стадиях формирования костного регенерата.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют позитивное влияние системной озонотерапии на процессы метаболизма костной ткани на этапах формирования костного регенерата при неосложненном изолированном переломе бедренной кости, о чем свидетельствует сравнительное повышение показателя минеральной плотности костной ткани и высокий суммарный балл показателя интенсивности консолидации перелома.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволило выполнить поставленную цель и показало, что применение в комплексном лечении закрытого неосложненного изолированного перелома диафиза бедренной кости процедуры системной озонотерапии положительно влияет на качество и

интенсивность формирования костного регенерата, на что указывают значимые изменения МПК, увеличение суммарного балла по шкале RUST, более высокая интенсивность процессов костного ремоделирования.

Физиотерапевтическая процедура МАГОТ может быть использована в качестве дополнительного метода эфферентной физической терапии в комплексной терапии изучаемой патологии.

Литература

- Bommakanti K, Feldhaus I, Motwani G, Dicker RA, Juillard C. Trauma registry implementation in low- and middle-income countries: challenges and opportunities. *J Surg Res*. 2018 Mar; 223: 72–86.
- Agarwal-Harding KJ, Meara JG, Greenberg SL, Hagander LE, Zurakowski D, Dyer GS. Estimating the global incidence of femoral fracture from road traffic collisions: a literature review. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Mar 18; 97 (6): e31. DOI: 10.2106/JBJS.N.00314.
- Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. *State of the art. Arch Med Res*. 2006; 37: 425–35.
- Omar Seyam, Noel L. Smith, Inefta Reid, Jason Gandhi, Wendy Jiang, Sardar Ali Khan. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res*. 2018 Jul-Sep; 8 (3): 103–10.
- Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J Biol Sci*. 2018 May; 25 (4): 672–9.
- Помогаева Е. В., редактор. Современные классификации переломов костей нижней конечности. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2016; 56 с.
- Huskisson EC. Measurement of pain. *The Lancet*. 1974; 9 (2): 1127–31.
- Leow JM, Clement ND, Tawonsawatruk T, Simpson CJ, Simpson RW. The radiographic union scale in tibial (RUST) fractures. *J Bone & Joint Research*. 2016; 5 (4): 116–21.
- Хисматуллина З. Н. Факторы, оказывающие влияние на метаболизм костной ткани и приводящие к заболеваниям костной системы. Вестник Казанского технологического университета. 2015; 22. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-okazyvayuschie-vliyanie-na-metabolizm-kostnoy-tkani-i-privodyaschie-k-zabolevaniyam-kostnoy-sistemy> (дата обращения: 20.12.2020).
- Bernardino C, Martínez-Sánchez FG, Llontop P, Aguiar-Bujanda D, Fernández-Pérez R, Santana-Rodríguez N. Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: Review and Prospects Antioxidants (Basel). 2019 Dec; 8 (12): 588. DOI: 10.3390/antiox8120588.
- Bocci V, Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem*. 2015; 3: 4.
- Осиков М. В., Давыдова Е. В., Абрамов К. С. Врожденный иммунитет при изолированных переломах бедренной кости. Современные проблемы науки и образования. 2019; 1. Доступно по ссылке: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28540> (дата обращения: 20.01.2020).
- Korshunova AC, Yuryevna E, Lebedev VF. The role of interferons in the regulation of osteogenic and osteoresorptive processes. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 5–2 (87). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-interferonov-v-regulyatsii-osteogennyh-i-osteorezorbivnyh-protsessov>.
- Машейко И. В. Биохимические маркеры в оценке процессов ремоделирования костной ткани при остеопении и остеопорозе. Журнал ГрГМУ. 2017; 2. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskie-markery-v-otsenke-protsessov-remodelirovaniya-kostnoy-tkani-pri-osteopenii-i-osteoporoze> (дата обращения: 01.12.2020).
- Аганов Д. С., Тыренко В. В., Цыган Е. Н., Топорков М. М., Бологов С. Г. Роль цитокиновой системы RANKL/RANK/OPG в регуляции минерального обмена костной ткани. Гены и клетки. 2014; 4. Доступно по ссылке: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitokinovoy-sistemy-rankl-rank-opg-v-regulyatsii-mineralnogo-obmena-kostnoy-tkani> (дата обращения: 20.12.2020).
- Sousa K, Dias I, Lopez-Peña M, Camassa J, Lourenço P. Bone turnover markers for early detection of fracture healing disturbances: A review of the scientific literature. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*. 2015; 87 (2): 1049–1061. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201520150008>.
- Thakkar P, Naveen B, Prakash, Tharion G, Shetty Sh, Paul V, Bondu J, Yadav B. Evaluating Bone Loss with Bone Turnover Markers Following Acute Spinal Cord Injury. *Asian Spine Journal* 2020; 14 (1): 97–105. Available from: <https://doi.org/10.31616/asj.2019.0004>.

References

- Bommakanti K, Feldhaus I, Motwani G, Dicker RA, Juillard C. Trauma registry implementation in low- and middle-income countries: challenges and opportunities. *J Surg Res*. 2018 Mar; 223: 72–86.
- Agarwal-Harding KJ, Meara JG, Greenberg SL, Hagander LE, Zurakowski D, Dyer GS. Estimating the global incidence of femoral fracture from road traffic collisions: a literature review. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Mar 18; 97 (6): e31. DOI: 10.2106/JBJS.N.00314.
- Bocci VA. Scientific and medical aspects of ozone therapy. *State of the art. Arch Med Res*. 2006; 37: 425–35.
- Omar Seyam, Noel L. Smith, Inefta Reid, Jason Gandhi, Wendy Jiang, Sardar Ali Khan. Clinical utility of ozone therapy for musculoskeletal disorders. *Med Gas Res*. 2018 Jul-Sep; 8 (3): 103–10.
- Manoto SL, Maepa MJ, Motaung SK. Medical ozone therapy as a potential treatment modality for regeneration of damaged articular cartilage in osteoarthritis. *Saudi J Biol Sci*. 2018 May; 25 (4): 672–9.
- Помогаева ЕВ, редактор. Современные классификации переломов костей нижней конечности. Екатеринбург: Изд-во УГМУ, 2016; 56 с. Russian.
- Huskisson EC. Measurement of pain. *The Lancet*. 1974; 9 (2): 1127–31.
- Leow JM, Clement ND, Tawonsawatruk T, Simpson CJ, Simpson RW. The radiographic union scale in tibial (RUST) fractures. *J Bone & Joint Research*. 2016; 5 (4): 116–21.
- Hismatullina ZN. Factors influencing the metabolism of bone tissue and leading to diseases of the bone system. *Bulletin of the Kazan technological University*. 2015; 22. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-okazyvayuschie-vliyanie-na-metabolizm-kostnoy-tkani-i-privodyaschie-k-zabolevaniyam-kostnoy-sistemy> (data obrashhenija: 20.12.2020). Russian.
- Bernardino C, Martínez-Sánchez FG, Llontop P, Aguiar-Bujanda D, Fernández-Pérez R, Santana-Rodríguez N. Modulation of Oxidative Stress by Ozone Therapy in the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Toxicity: Review and Prospects Antioxidants (Basel). 2019 Dec; 8 (12): 588. DOI: 10.3390/antiox8120588.
- Bocci V, Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Front Chem*. 2015; 3: 4.
- Osikov MV, Davydova EV, Abramov KS. Innate immunity in isolated femoral fractures. *Modern problems of science and education*. 2019; 1. Available from: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28540> (data obrashhenija: 20.01.2020). Russian.
- Korshunova AC, Yuryevna E, Lebedev VF. The role of interferons

- in the regulation of osteogenic and osteoresorptive processes. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 5–2 (87). Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-interferonov-v-regulyatsii-osteogennyh-i-osteorezorbivnyh-protssessov>.
14. Mashejko IV. Biohimicheskie markery v ocenke processov remodelirovaniya kostnoj tkani pri osteopenii i osteoporozе. *Zhurnal GrGMU*. 2017; 2. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/biohimicheskie-markery-v-otsenke-protssessov-remodelirovaniya-kostnoj-tkani-pri-osteopenii-i-osteoporozе> (data obrashhenija: 01.12.2020). Russian.
 15. Aganov DS, Tyrenko VV, Cygan EN, Toporkov MM, Bologov SG. Rol' citokinovoy sistemy RANKL/RANK/OPG v reguljacii mineral'nogo obmena kostnoj tkani. *Geny i kletki*. 2014; 4. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-tsitokinovoy-sistemy-rankl-rank-opg-v-regulyatsii-mineralnogo-obmena-kostnoj-tkani> (data obrashhenija: 20.12.2020). Russian.
 16. Sousa K, Dias I, Lopez-Peña M, Camassa J, Lourenço P. Bone turnover markers for early detection of fracture healing disturbances: A review of the scientific literature. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*. 2015; 87 (2): 1049–1061. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201520150008>.
 17. Thakkar P, Naveen B, Prakash, Tharion G, Shetty Sh, Paul V, Bondu J, Yadav B. Evaluating Bone Loss with Bone Turnover Markers Following Acute Spinal Cord Injury. *Asian Spine Journal* 2020; 14 (1): 97–105. Available from: <https://doi.org/10.31616/asj.2019.0004>.