

traktowana jest jako predykcijny biomarker gojenia uszkodzeń tkanki kostnej, a zależność CD8+TEMRA/CD4+TReg jako potencjalny biomarker prognozujący efektywność i charakter przebiegu tego procesu.

W fazie gojenia uszkodzeń tkanki kostnej biorą udział nie tylko komórki zrębu szpiku kostnego (BMSC), lecz także komórki pregenitorowe wywodzące się z okostnej (PDS). Wykazują one zdolność do różnicowania się w kierunku linii chondrogennych, osteogennych i adipogennych, mających wpływ na przebieg między innymi angiogenezy. Z oczywistych przesłanek usunięcie (zniszczenie) okostnej zdecydowanie upośledza procesy zrostu kostnego, co w tym mechanizmie związane jest między innymi z aktywnością czynników wzrostu, w tym płytkowego czynnika wzrostu (PDGF). Istnieje w formie PGDF-AA, PDGF-BB, PGDF-CC oraz PGDF-DD. Uwalniany z płytek krwi i makrofagów w początkowej fazie zapalnej w miejscu złamania kości wykazuje wysoce mitogenny i chemotaktyczny charakter wzmagający angiogenezę. W jego działaniu pośredniczy receptor kinazy tyrozynowej PDGFRa i PDGFRb tworzący homo- i heterodimery.

Za najbardziej uniwersalną przyjmuje się formę PDGF-BB, który może aktywować wszystkie trzy izoformy PDGFR. Odpowiedź na PDGF jest zależna od typu komórek, w tym okostnej. Ekspresja białka morfogenetycznego kości 2 (BMP-2) w komórki mezenchymalne jest warunkiem koniecznym do zainicjowania różnicowania chondro- i osteogennego, a tym samym do gojenia złamania kości, jednak PDGF w określonych warunkach może wywierać hamujący wpływ na indukcję BMP-2.

Ważnym elementem procesu gojenia złamań kości jest pozakomórkowa matryca stanowiąca naturalne rusztowanie dla wszystkich przemian i interakcji komórkowych. W praktyce klinicznej (operacyjnej) używane są różne materiały osteokondukcyjne lub wzbogacone o czynniki osteogenne i osteoindukcyjne. Osteoindukcja to zjawisko pobudzenia niezróżnicowanych komórek tkanki łącznej do różnicowania się w osteoblasty, co jest przede wszystkim wynikiem aktywności białek morfogenetycznych kości, a na tej drodze zapoczątkowania odbudowy kości wspomaganą jej przeszczepami. Osteokondukcja to proces zmierzający do zapewnienia odpowiednich warunków do wrastania elementów kościotwórczych w naturalne łożysko kostne, stanowiąc tym samym rusztowanie dla odtwórczej osteogenezy.

Zdolności osteokondukcyjne wykazują zarówno przeszczepy kostne, jak i organiczne oraz nieorganiczne materiały kościotwórcze. W celu osiągnięcia maksymalnego efektu osteogennego z układem kostnym są kojarzone różne związki i preparaty, w tym między innymi:

- przeszczepy kości allogenicznej i autogenicznej,

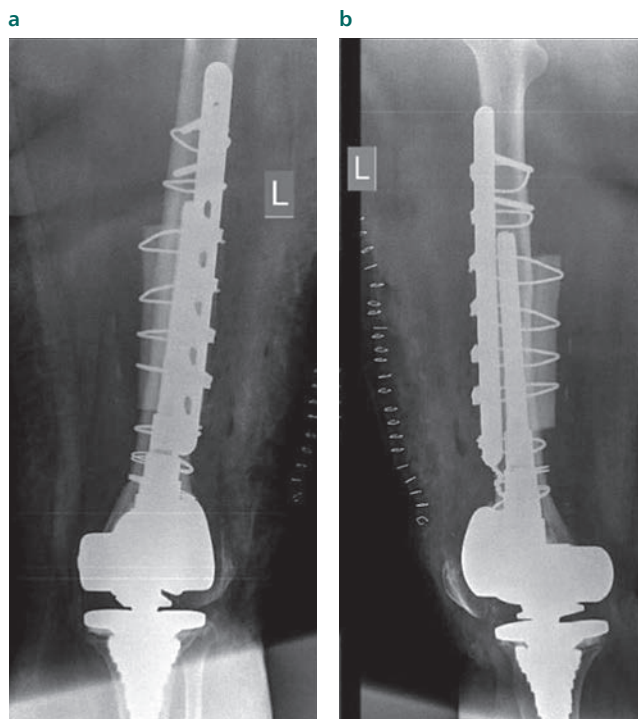
- demineralizowana macierz kostna,
- hydroksyapatyt,
- polilaktyd,
- kolagen,
- kwas poliglikolowy,
- szkło bioaktywne i wapniowe,
- uzupełnienia (wypełnienia) ceramiczne.

Niezależnie jednak od biotechnologicznej charakterystyki tych materiałów koniecznym warunkiem prawidłowej osteogenezy jest stabilne, skuteczne i trwałe zespolenie odłamów kostnych. Należy jednak pamiętać, że proces ten jest nieodłącznie związany z dodatkowymi (operacyjnymi) uszkodzeniami tkanki kostnej oraz szpiku kostnego, a tym samym reaktywnie wywołaną obroną odpowiedzią immunologiczną.

Uszkodzenia urazowe tkanki kostnej, w tym ich gojenie się, wiążą się również ze wzmożoną aktywnością komórek szpiku kostnego (BM). Już między 10. a 14. dniem prawidłowego gojenia się rany kostnej obserwowany jest wyraźny wzrost liczby leukocytów, monocytów i krwinek płytkowych. Taki wzrost nie ma miejsca w zaburzeniach zrostu kostnego (staw rzekomy). W zaburzeniach tych następuje zmniejszenie aktywności limfocytów przy wzroście poziomu CRP, ale w podobnym zakresie jak w gojeniu prawidłowym. Wzmożona aktywność CRP jest oczywiście wyznacznikiem toczącego się procesu zapalnego i immunologicznej odpowiedzi na uszkodzenie tkanki kostnej, a liczba retikulocytów jest wyrazem produkcji niedojrzałych krwinek czerwonych w szpiku kostnym i może być wykładnikiem jego biologicznej wydolności.

Zdaniem wielu autorów proces zapalny może hamować reaktywną odpowiedź szpiku kostnego, jednak w tych okolicznościach wzrost liczby retikulocytów zaprzecza tej tezie. Ale brak leukocytozy i trombocytozy może być spowodowany wynacynieniem komórek szpiku kostnego do tkanek, które uległy uszkodzeniu. Tak więc brak leukocytozy i trombocytozy w zaburzeniach zrostu kostnego w głównej mierze wynikają z reaktywnego procesu zapalnego przy wyraźnym wzroście aktywności CRP. Stan ten potwierdza również związek między występowaniem zaburzeń zrostu kostnego a zwiększoną aktywnością prozapalnych interleukin.

Stwierdzono, że zmniejszenie liczby neutrofilów w mechanizmie powstania krwiaka w otoczeniu złamania kości i hamowanie anafilatoksyny C5a sprzyja prawidłowemu zrostowi kostnemu. Można zatem przyjąć, że zaburzenia zrostu kostnego, a zwłaszcza u chorych z uszkodzeniami wielonarządowymi, są powiązane z mniejszą liczbą i aktywnością komórek mieloidalnych.



**Rycina 14.2.** Osteokondukcyjne pobudzenie zrostu kostnego belką i przeszczepami kości allogenicznej złamania okołoprotezowego kości udowej lewej po realoplastyce rewizyjnej stawu kolanowego; a) rentgenogram w projekcji przednio-tylnej (a-p), b) rentgenogram w projekcji bocznej (l).

Na prawidłowo przebiegający zrost kostny oraz jego zaburzenia istotny wpływ ma przepływ naczyniowy. Dotyczy to nie tylko naczyń krwionośnych w obszarze końców rannych kości, lecz także naczyń śródkostnych, przykostnych i szpiku kostnego. Wtórne zaburzenia unaczynienia tych przestrzeni mogą być związane z nieprawidłowym nastawieniem odłamów kostnych (diastaza międzyodłamowa), nieskuteczną ich stabilizacją (zespole nie stabilne), jatrogennymi uszkodzeniami operowanej kości i tkanek otaczających (brutalna technika operacyjna) lub z powikłaniami zatorowo-zakrzepowymi i infekcyjnymi. Są nimi również przesłanki ogólnoustrojowe, w tym choroby metaboliczne (cukrzyca), niedokrwistości nabyte i wrodzone, farmakologiczna charakterystyka przyjmowanych leków, nikotynizm i alkoholizm oraz uwarunkowania osobnicze. Taki stan w oczywistych relacjach skutkuje zaburzeniami zrostu kostnego.

Niewiele wiadomo o wpływie komórek układu odpornościowego na komórki tkanki chrzęstnej oraz osteocyty

występujące w macierzy tkanki kostnej, podobnie jak powiązania wrodzonej odpowiedzi odpornościowej z kością. Stwierdza się jednak, że zarówno osteoblasty, jak i osteocyty są zaopatrzone w receptory Toll-podobne (TLR), które należą do grupy receptorów rozpoznających wzorce molekularne (PPR). Wynikiem takiego stanu jest zdolność komórek układu kostnego do rozpoznawania cząsteczek będących molekularnymi wzorcami związanymi z określonymi patogenami (PAMP). Obecność receptorów TLR w osteoblastach pozwala przypuszczać, że różne patogeny mogą bezpośrednio modulować ich aktywność, a ekspresja cząsteczek RANKL w osteoblastach jest bezpośrednio stymulowana przez LPS.

W zaburzeniach zrostu kostnego postulowano między innymi obecność i wykorzystanie progenitorowych komórek macierzystych. Mogą one się wywodzić ze szpiku kostnego, tkanki tłuszczowej i krwi – mezenchymalne komórki macierzyste (MSC), hematopoetyczne komórki