

На правах рукописи

Уразгильдеев Рашид Загидуллович

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОГО
ЛЕЧЕНИЯ ЛОЖНЫХ СУСТАВОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ
КОНЕЧНОСТЕЙ**

14.01.15 — травматология и ортопедия

14.03.02 — патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Москва — 2015

Работа выполнена в ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения РФ

Научные консультанты:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук, профессор

Кесян Гурген Абавенович
Берченко Геннадий Николаевич

Официальные оппоненты:

Голубев Валерий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Центральная клиническая больница РАН, руководитель клиники травматологии и ортопедии

Абельцев Владимир Петрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, заведующий отделением ортопедии и травматологии

Шехтер Анатолий Борисович – доктор медицинских наук, профессор, ПМГМУ им. И.М. Сеченова, заведующий лабораторией экспериментальной патоморфологии

Ведущая организация:

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится “___” _____ 2015 года в 13⁰⁰ на заседании Диссертационного совета Д208.112.01 в ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ (127299, г. Москва, ул. Приорова, 10).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ

Автореферат диссертации разослан “___” _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Михайлова Л.К.

Актуальность

В последние годы повреждения костей скелета приобретают всё более тяжёлый и сложный характер вследствие усиления процессов урбанизации, увеличения частоты дорожно-транспортных происшествий и общего количества травм, нанесённых движущимися механизмами на производстве. При этом в структуре травм опорно-двигательной системы переломы длинных костей конечностей занимают ведущее место, составляя до 82,8% от всех переломов [Андреева Т.М. и др., 2013]. Значительная часть из них – диафизарные переломы [Климовицкий В.Г. и др., 2008; Копысова В.А. и др., 2010; Столбиков С.А., 2010; Халиман Е.А., 2012; Grutter R. et al., 2000].

Несмотря на достижения науки, доля неудовлетворительных результатов лечения высокоэнергетических повреждений, приводящих к таким осложнениям, как замедленная консолидация и несращение переломов, формирование ложных суставов, не имеет тенденции к уменьшению. По данным разных авторов, она колеблется в пределах от 6 до 27% [Оноприенко Г.А., Михайлов И.Г., 1995; Кашанский Ю.Б., 1999; Марков Д.А., 2008; Шалыгина О.И., и др., 2012; Куценко С.Н. и др., 2013; Попсуйшапка А.К. и др., 2013; Скорогляднов А.В., Атаев Э.А., 2013; Tseng S.S. et al., 2008; Marsell R., Einhorn T.A., 2010; Szczęśny G. et al., 2011]. В то же время неудовлетворительные результаты лечения самих ложных суставов составляют от 5 до 40%. [Бауэр И.В., 2007; Миронов С.П., Котельников Г.П., 2008; Павлов Д.В., Новиков А.Е., 2009; Склянчук Е.Д. и др., 2009; Балаян В.Д., 2011; Барабаш А.П. и др., 2012; Нак D.J., 2011]. Случаи стойкой потери трудоспособности у больных с ложными суставами длинных костей конечностей составляют 7,8–33,1% от общей инвалидности при травмах [Шевчук В.И. и др., 2010; Гайко Г.В., Козак Р.А., 2012], чем и определяется актуальность данной проблемы.

Морфогенез ложного сустава в доступной нам литературе представлен недостаточно. Требуется дальнейшего объективного и динамического изучения его формирования в эксперименте.

В настоящее время в клинике при лечении ложных суставов применяются различные остеогенные материалы, начиная от аутокости и заканчивая различного рода аллотрансплантатами и синтетическими биоактивными материалами [Зоря В.И. и др., 2007; Германов В.Г. и др., 2008; Корж Н.А. и др., 2009; Меркулов В.Н. и др., 2009; Dickson G. et al., 2007; Nakase T. et al., 2009; Roshan J. et al., 2011].

Одними из наиболее перспективных средств для стимуляции остеогенеза являются комплексные материалы на основе синтетического гидроксиапатита как наиболее близкого по своему составу к костной ткани человека. Комплексный препарат — гидроксиапатит с коллагеном — сочетает в себе положительные качества синтетических полимеров и тканевых трансплантатов [Нечаева Ю.В., Маклакова И.А., 2004; Арсеньев И.Г., 2007; Берченко Г.Н., 2006, 2008].

В то же время использование различных костных трансплантатов и биоимплантатов не решает всех проблем репаративного остеогенеза, так как каждый из них наряду с положительными свойствами имеет и свои недостатки. В связи с этим необходим поиск новых факторов, обеспечивающих оптимальные условия для костной регенерации [Кесян Г.А. и др., 2009; Склянчук Е.Д., 2009; Берченко Г.Н., 2011; Marsell R., Einhorn T.A., 2010].

Результаты современных исследований в физиологии и биохимии костной ткани расширяют представления о механизмах влияния системных гормонов, местных факторов роста и механических стимулов на процессы пролиферации и дифференцировки костных клеток, их кооперации и биосинтетической активности при репаративном остеогенезе.

Факторы роста в целом и, в частности, обогащенная тромбоцитами аутоплазма (PRP — Platelet-Rich Plasma), в сущности представляющая собой депо факторов роста, являются частью новых биотехнологий, перспективных для оптимизации процессов регенерации костной ткани. Сообщения об изолированном [Брехов В.Л., 2007; Marx R., 2001] и тем более сочетанном

использовании PRP с биодegradуемыми имплантатами носят единичный характер.

Развитие осложнений переломов обусловлено не только тяжестью и многокомпонентностью повреждений, но и нарушениями процессов регенерации поврежденных тканей, микроциркуляции, иммунодефицитными состояниями, метаболическими сдвигами в организме [Рычков Ю.Г. и др., 1985].

Вопросы диагностики нарушений трофики, липидного обмена, микроциркуляции очень важны для определения тактики комплексного лечения. Однако четкие критерии оценки результатов этих исследований применительно к лечению больных с ложными суставами длинных костей конечностей не разработаны до сих пор.

Многочисленные методики как консервативного, так и оперативного лечения больных с ложными суставами, к сожалению, в большинстве своем не отвечают требованиям, предъявляемым к лечению больных с нарушениями консолидации.

Таким образом, дальнейший научно-исследовательский поиск должен быть направлен на разработку новых методик лечения ложных суставов, а руководствоваться при этом следует данными изучения патогенеза на местном и общем уровне. Разработке тактики комплексного лечения (консервативного и оперативного) и посвящена данная работа.

Цель и задачи исследования

Цель исследования — улучшить результаты лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей путем разработки алгоритма комплексного патогенетического лечения, основанного на результатах проведения современных диагностических исследований и использования новых лечебных технологий.

Задачи исследования:

- на основании архивного материала проанализировать сроки и адекватность первичного оперативного вмешательства у больных с ложными суставами длинных костей конечностей;
- разработать экспериментальные модели ложных суставов длинных костей конечностей и изучить морфологические особенности их формирования;
- провести экспериментально-морфологическое исследование влияния нового композитного материала Коллапан-С, содержащего гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное серебро, на активизацию репаративного остеогенеза;
- провести сравнительное экспериментально-морфологическое исследование биосовместимости и биорезорбции пленок-мембран, содержащих коллаген и гидроксиапатит в различных соотношениях;
- изучить состояние микрогемодинамики в зоне ложных суставов длинных костей конечностей;
- определить встречаемость оппортунистической инфекции у пациентов с ложными суставами длинных костей конечностей;
- выявить изменения эндогенного антиоксидантного статуса при применении электронного парамагнитного резонанса и определить показатели антиоксидантной защиты у больных с нарушением остеогенеза;
- обосновать в клинике комплексное использование нового препарата Коллапан С в сочетании с PRP для стимуляции костной регенерации;
- разработать алгоритм и обосновать конкретные научно-практические рекомендации комплексного патогенетического лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

Научная новизна

Впервые на лабораторных животных изучены экспериментально-морфологически особенности формирования индуцированных ложных суставов с заведомо нестабильным остеосинтезом и без него.

На основании показателей системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты впервые разработаны интегральные критерии, позволяющие прогнозировать возможное осложненное течение репаративного процесса у больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

С помощью неинвазивных методов диагностики впервые изучены особенности микрогемодинамики в зоне несращения, что, с учетом выявленных патогенетических особенностей развития заболевания, дало возможность применить методики коррекции его нарушения в клинической практике.

Разработан новый способ применения аутологичных лимфоцитов, стимулированных в культуре клеток крови, и впервые внедрен в клиническую практику при комплексном лечении больных с нарушениями консолидации длинных костей конечностей, отягощенных внутриклеточной оппортунистической инфекцией.

Проведено экспериментально-морфологическое обоснование и впервые внедрен в клиническую практику новый композитный биodeградируемый материал Коллапан С, состоящий из гидроксиапатита, коллагена и нульвалентного серебра.

В ходе сравнительного экспериментально-морфологического исследования изучены возможности использования в клинической практике пленок-мембран, содержащих различные соотношения коллагена и гидроксиапатита, с целью создания в операционном поле депо имплантируемых материалов и осуществления принципов направленной регенерации кости в области несращения.

Впервые внедрено в клиническую практику сочетанное использование обогащенной тромбоцитами аутоплазмы крови, содержащей многочисленные факторы роста, и биodeградируемого композитного материала Коллапана-С, состоящего из гидроксиапатита, коллагена и нульвалентного серебра, для оптимизации процессов остеоинтеграции при лечении больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

Научная новизна подтверждена 11 патентами РФ на изобретение (№№ 2253393, 2345423, 2356508, 2371186, 2393218, 2495638, 2500362, 2501526, 2508062, 2515146, 2526173).

Практическая значимость работы

На основании выявленных при экспериментально-морфологических, клинико-морфологических и лабораторных исследованиях патогенетических особенностей развития несращений предложен комплексный подход к лечению больных с ложными суставами с использованием новых композитных материалов на основе гидроксиапатита и коллагена с включением нульвалентного нанодисперсного серебра. Обоснована целесообразность их применения совместно с собственными клетками крови, содержащими факторы роста.

Предложены новые методики лечения с применением клеточных технологий для лечения больных с ложными суставами при наличии оппортунистической инфекции.

Разработаны новые подходы к лечению больных с нарушением регенерации с учетом риска осложненного течения заболевания, а также при разной степени активности репаративных процессов в зоне несращений, определен алгоритм комплексного лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

Основные положения, выносимые на защиту

- Формирование ложных суставов длинных костей конечностей в большинстве случаев обусловлено поздними сроками и неадекватностью оперативного вмешательства и сопровождается структурными изменениями местного и общего характера, что требует комплексного подхода к лечению больных с данным заболеванием.
- У животных с индуцированным ложным суставом и заведомо нестабильным интрамедуллярным остеосинтезом процессы остеорегенерации идут менее интенсивно, отмечается дефицит костной ткани при формировании периостальной, а более значительно — эндостальной и интермедиарной мозоли. Рарефикация с дальнейшим лизисом и утончением кортикальной пластинки вблизи контакта костных отломков идет активнее, чем у животных с индуцированным ложным суставом без остеосинтеза.
- Композиционные биорезорбируемые материалы на основе гидроксиапатита, коллагена с включением нульвалентного серебра обладают высокой биосовместимостью, остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами. Экспериментально-морфологически доказано формирование более зрелой костной мозоли в области дефекта с активным лизисом имплантируемого материала, по сравнению с группой с препаратом Коллапан-Г в отдаленные сроки (1,5 мес.).
- Наиболее высокой биосовместимостью и степенью деградации характеризуется пленка-мембрана, содержащая 10% гидроксиапатита и 90% коллагена, что послужило основанием для ее применения в клинической практике с целью создания «муфты», препятствующей миграции кроветворных клеток костного мозга, имплантируемых материалов и плазмы, обогащенной тромбоцитами, содержащей факторы роста.

- Исследования микроциркуляции в проекции ложного сустава позволяют определить активность регенераторного процесса и прогнозировать выбор его направленности после операции.
- Изучение перекисного окисления липидов выявило тесную корреляцию показателей продуктов перекисного окисления липидов и степенью тяжести патологического процесса в очаге поражения, что позволило определить прогностические критерии возможного осложненного течения репаративных процессов у больных с ложными суставами длинных костей конечностей.
- Разработан алгоритм комплексного патогенетически обоснованного лечения, основанный на результатах использования коллапана С в виде гранул, геля и пленок-мембран, обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, антиоксидантов, препаратов, влияющих на реологические свойства крови, культивированных аутолимфоцитов, противовирусных средств, иммуномодуляторов в сочетании с различными видами остеосинтеза, обеспечившего снижение частоты гнойно-воспалительных осложнений, продолжительности нахождения в стационаре, сокращение сроков консолидации и получение лучших анатомо-функциональных исходов у больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

Материал и методы

Экспериментально-морфологическая часть работы выполнена на 180 беспородных половозрелых белых крысах-самцах массой 250 ± 20 г в возрасте 4–6 мес. и состояла из трех серий. Клиническая часть работы основана на анализе лечения 423 больных с ложными суставами длинных костей конечностей. Основную группу составил 271 больной, которому проводилось комплексное лечение ложных суставов длинных костей конечностей с учетом патогенеза заболевания, контрольную — 152 больных, в лечении которых использовали общепринятые методы лечения.

В работе использованы клинический, лучевые (рентгенография, компьютерная томография, ангиография) методы исследования, компьютерная инфракрасная термография (тепловидение), лазерная доплеровская флоуметрия, морфологические, лабораторные, статистические методы.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на VIII, IX и X съездах травматологов-ортопедов России (Самара, 2006; Саратов, 2010; Москва, 2014); международной конференции «From uncommon cases to global issues» (Грузия, Тбилиси, 2005); XXX научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры травматологии, ортопедии и реабилитации РМАПО (Москва, 2007); научно-практическом семинаре «Применение искусственного имплантата Коллапан в травматологии и ортопедии» (Звенигород, 2008); Пироговской научно-практической конференции «Остеосинтез и эндопротезирование» (Москва, 2008); AzTOA POSNA 2nd International Conference – «Treatment of injuries and diseases of musculoskeleton system in children general issues of traumatology and orthopedy» (Azerbaijan, Baku, 2008); 5-м научно-практическом семинаре «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии» (Москва, 2009); 5-й научно-практической конференции AzTOA «Современные технологии в травматологии, ортопедии: ошибки и осложнения, профилактика и лечение» (Азербайджан, Баку, 2009); I Всероссийской научно-практической конференции «Применение искусственных кальциево-фосфатных биоматериалов в травматологии и ортопедии» (Москва, 2010); V съезде травматологов и ортопедов Армении с международным участием (Ереван-Цахкадзор, 2010); II Всероссийской научно-практической конференции «Применение искусственных кальциево-фосфатных биоматериалов в травматологии и ортопедии» (Москва, 2011); 21st ETRS (European Tissue Repair Societe) Annual Meeting (Holland, Amsterdam, 2011); IV Всероссийской научной

конференции с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике» (Москва, 2012); 3-rd TERMIS Word Congress (Austria, Vienna, 2012); Combined 33rd SICOT & 17th PAOA Orthopaedic World Conference (United Arab Emirates, Dubai, 2012); Всероссийской научно-практической конференции «Применение композиционного материала Коллапан в костной хирургии» (Москва, 2013); Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию академика М.В. Волкова и 80-летию академика О.В. Оганесяна «Избранные вопросы ортопедии и костной патологии» (Москва, 2013); заседании проблемной комиссии №1 ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» (Москва, 2013); II Конгрессе травматологов и ортопедов «Травматология и ортопедия столицы. Настоящее и будущее» (Москва, 2014);

Публикации

По теме диссертации опубликовано 78 печатных работ, из них 9 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 глава в монографии. Получено 11 патентов РФ на изобретение.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты научных исследований внедрены в практическую работу отделений №№1,9 и 11 ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, кафедры травматологии, ортопедии и реабилитации ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», травматологических отделений ГБУЗ ГKB №№7,79 Департамента здравоохранения г. Москвы, травматологического отделения и отделения гнойной хирургии Филиала №1 ФГБУ «Лечебно-реабилитационный клинический центр» МО РФ.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 236 страницах текста, содержит введение, 6 глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам исследования, результатам собственных исследований, общее заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы.

Работа иллюстрирована 56 рисунками (фотографии, схемы, рентгенограммы и микрофотографии), 20 таблицами. Указатель использованной литературы содержит 238 источника, из них 121 отечественных и 117 иностранных авторов.

Содержание работы

Экспериментально-морфологическая часть работы выполнена на 180 беспородных половозрелых белых крысах-самцах массой 250 ± 20 г в возрасте 4–6 мес.

Всего выполнено **три серии** экспериментов. В **I серии** на животных, разделенных на 2 группы, изучали особенности формирования индуцированного ложного сустава бедренной кости при заведомо нестабильном остеосинтезе (1-я группа, $n=30$) и без остеосинтеза (2-я группа, $n=30$). Сроки выведения — 7, 14, 30, 45 и 60 дней.

Полученные объективные данные позволили заключить, что нестабильные металлоконструкции при ложных суставах длинных костей конечностей (1-я группа) дополнительно травмируют мягкие и костные ткани области несращения, приводя к более выраженным процессам rarefакции кортикальной пластины и угнетению репаративной регенерации (рис. 1) в сравнении с 2-й группой (индуцированный ложный сустав без остеосинтеза). Данные исследования позволили нам обосновать в

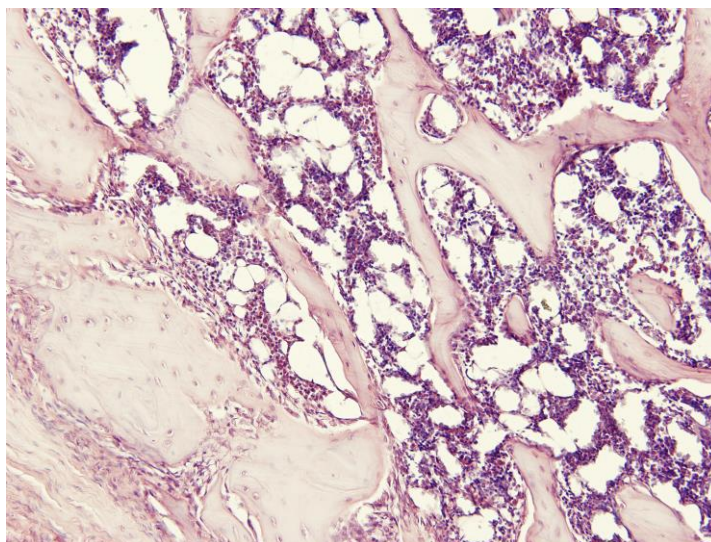


Рис. 1. Резко выраженная rareфикация кортикальной пластинки. 1-я группа животных. 60-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

клинике необходимость «реанимации» тканей в области ложного сустава и разработать методы стимуляции репаративного остеогенеза с использованием органосберегающих технологий.

Во II серии экспериментов, проведенных на 60 крысах (3 группы животных), изучали особенности влияния препарата Коллапан-Г (2-я группа, $n=21$) и нового композитного материала, состоящего из гидроксиапатита, коллагена и нульвалентного наноструктурированного серебра (3-я группа, $n=21$), на заживление костного дефекта внутреннего мыщелка большеберцовой кости. Данные группы сравнивали с контрольной группой (1-я группа, $n=18$), в которой дефект ничем не заполняли. Сроки выведения — 7, 14, 30 и 45 дней.

Установлено, что новый препарат обладает высокой биосовместимостью и, постепенно резорбируясь, не оказывает раздражающего действия на прилежащие к нему мягкие ткани. В ранние сроки исследования вокруг имплантата не определялось выраженной воспалительной реакции в виде лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрации тканей, а также значительного расстройства микроциркуляции. Формирование новообразованной кости непосредственно на поверхности частиц гидроксиапатита в отсутствие соединительнотканной прослойки свидетельствует о значительных остеокондуктивных свойствах препарата. При этом отмечено, что при

имплантации нового композитного препарата на ранних сроках исследования шли более активные процессы остеорегенерации. Уже к 14-м суткам объем новообразованной костной массы в месте имплантации превышал аналогичные показатели в контрольной и 2-й группах. А в поздние сроки (1,5 мес.) была выявлена более зрелая костная мозоль в области дефекта с активным лизисом имплантируемого материала по сравнению с группой с препаратом Коллапан-Г.

В III серии экспериментов, проведенных также на 60 животных, изучали биосовместимость пленок-мембран с мягкими (мышечными) тканями организма животных и их эффективность при различном соотношении коллагена и гидроксиапатита. В 1-й группе ($n=20$) пленки-мембраны содержали 90% гидроксиапатита и 10% коллагена, во 2-й ($n=20$) — 10 и 90%, в 3-й ($n=20$) — 30 и 70% соответственно. Животных выводили из эксперимента в сроки 3, 7, 14 и 30 дней.

Установлено, что оптимальным соотношением гидроксиапатита и коллагена является 10 и 90% (2-я группа), так как материал демонстрирует высокую биосовместимость с тканями организма, не вызывает раздражения и воспалительной реакции, о чем свидетельствует формирование вокруг имплантата тонкой соединительнотканной капсулы без признаков воспаления. Положительные результаты экспериментальных исследований позволили нам использовать пленки-мембраны в клинической практике.

Клиническая часть работы основана на анализе результатов лечения 423 больных с ложными суставами длинных костей конечностей. В основную группу вошел 271 больной, которому проводилось комплексное лечение ложных суставов с учетом патогенеза заболевания. Контрольную группу составили 152 больных, в которой использовали общепринятые методы лечения (резекция концов отломков, формирующих ложный сустав, как правило, до появления признака «кровавой росы»; вскрытие костномозгового канала, костная аутопластика, металлоостеосинтез). Большинство составили больные мужского пола — 188 (66,4%) в основной

группе и 100 (65,8%) в контрольной, наиболее работоспособного возраста от 19 до 50 лет. По механизму травмы преобладали высокоэнергетические (автодорожная, производственная, спортивная, а также кататравма) повреждения: 203 (74,9%) больных в основной группе и 100 (72,4%) — в контрольной. По виду первичного вмешательства как в основной, так и в контрольной группе преобладал накостный, интрамедуллярный остеосинтез, далее чрескостный.

Сроки функционирования ложных суставов варьировали от 4 мес. до 17 лет. Подавляющее большинство пациентов были оперированы ранее — 245 (90,4%) больных в основной группе, 138 (90,8%) — в контрольной; более одного оперативного вмешательства до поступления в клинику перенесли 93 (34,3%) и 48 (31,6%) пациентов соответственно. У пациентов с металлофиксаторами в 98 (36,2%) наблюдениях последние были нестабильны, а в 46 (16,9%) — сломаны (цифры даны по основной группе). При анализе результатов сроков первичного оперативного лечения обращает на себя внимание то, что «пик» оперативной активности приходился на 2–3-ю неделю после травмы. Операции по ургентным показаниям (первые 5 суток) проводились крайне редко — 9 (3,3%) больных в основной группе и 7 (4,6%) — в контрольной.

В работе использовали клинический, лучевые (рентгенологические, компьютерная томография, ангиография) методы, компьютерную инфракрасную термографию (тепловидение), лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ), морфологические, лабораторные и статистические методы.

Клинико-рентгенологический метод исследования является наиболее простым и доступным. По его результатам выделяли гипертрофические, гипотрофические и атрофические ложные суставы. В то же время данный метод не позволяет в полной мере судить о характере нарушений репаративной регенерации.

Клинико-морфологические особенности ложных суставов длинных костей конечностей изучены у 31 больного, из них у 18 с гипертрофическим ложным суставом, у 10 — с гипотрофическим и у 3 — с атрофическим.

Морфологическая картина, выявляемая при различных формах ложных суставов, свидетельствует о существовании единого патологического процесса несращения перелома. Существующее подразделение ложных суставов на отдельные группы может быть принято лишь как условное. Следует отметить, что при наличии металлоконструкций кортикальная пластинка характеризовалась более выраженными дистрофическими изменениями. В частности, при наличии металлических имплантатов (интрамедуллярных, накостных) она была подвержена выраженной rareфикации, что проявлялось значительным расширением костных канальцев.

Комплексное ангиографическое эндоваскулярное исследование проведено 26 больным с ложными суставами длинных костей конечностей. Из них, исходя из принятой в данном исследовании классификации, 18 больных были с гипертрофическим ложным суставом, 6 — с гипотрофическим и 2 — с атрофическим. Данное исследование позволило оценить магистральный кровоток пораженной конечности с учетом изменения анатомических структур после многократных оперативных вмешательств. Гипертрофический ложный сустав, как правило, не сопровождался значимым нарушением магистрального кровоснабжения конечности; обращала на себя внимание избыточная извитость («гофрированность») магистральных сосудов. При гипотрофическом ложном суставе плотность сосудистого рисунка в проекции ложного сустава была снижена; по данным суперселективной ангиографии имело место почти полное отсутствие сосудистого рисунка («зона молчания») на оконечности одного из отломков, причем как проксимального, так и дистального. В случае атрофического ложного сустава отмечали уменьшение плотности сосудистого рисунка в проекции ложного сустава, причем это касалось обоих

отломков. Выявлялось усиление сосудистого рисунка вокруг зоны нестабильности элементов металлоконструкции, при этом сосуды имели патологическую извитость и были разнонаправленны. Несмотря на ценность данных селективной и суперселективной ангиографии, она дает возможность лишь косвенно оценивать микроциркуляцию в зоне ложного сустава.

Состояние микроциркуляции изучено у 64 исследуемых, среди них у 34 больных с ложными суставами длинных костей конечностей, составивших основную группу, и 30 практически здоровых лиц, ранее пролеченных по поводу несращения, вошедших в контрольную группу. Применяли ЛДФ и компьютерную термографию. При ЛДФ измерения выполняли с помощью зонда диаметром 3 мм в красном (длина волны 0,63 мкм, толщина зондирования около 0,8 мм) и инфракрасном (длина волны 1,12 мкм, толщина зондирования около 1,5 мм) каналах лазерного излучения. Оценивали показатель микроциркуляции (ПМ, перф. ед.), характеризующий общую (капиллярную и внекапиллярную) усредненную стационарную перфузию микрососудов и нутритивный кровоток ($ПМ_{\text{нутр}}$). Величина ПМ пропорциональна количеству эритроцитов и их средней линейной скорости в зондируемом объеме. Колебательную составляющую общей перфузии исследовали по среднему квадратичному отклонению колебаний кровотока (СКО, или σ , перф. ед.). Для характеристики общей напряженности регуляторных систем микрососудов использовали коэффициент вариации (K_v), который рассчитывали по формуле: $K_v = \sigma / ПМ$. С помощью вейвлет-анализа (программа 2.2.0.507, НПП «Лазма», Россия) определяли амплитуды колебаний кровотока (A , перф. ед.) активного тонусформирующего диапазона частот (эндотелиального NO-зависимого 0,0095–0,02 Гц, нейрогенного симпатического 0,02–0,046 Гц; общего миогенного диапазона 0,047–0,15 Гц) и амплитуды колебаний в пассивных частотных диапазонах (кардиального или сердечного 0,8–1,6 Гц, дыхательного 0,2–0,4 Гц). Среди тонусформирующих осцилляций миогенный диапазон связан с регуляцией

нутритивного русла и характеризует собственно трофическую составляющую регуляторных систем.

Для оценки макроскопического поведения системы кровотока в исследуемой зоне микрососудистых сетей оценивали показатели нелинейной динамики: фрактальную размерность Хаусдорфа (D_0) и корреляционный интеграл (D_2) фазового портрета поведения микрокровотока. D_0 служит мерой сложности организации системы микроциркуляции, а D_2 — мерой неопределенности и уровня хаотических процессов в поведении системы.

Термотопографию зоны ложных суставов исследовали с помощью компьютерной термографии. Оценивали величину средней температуры зоны измерения ($T, ^\circ\text{C}$) и градиент температур с противоположной симметричной областью здоровой конечности ($\Delta T, ^\circ\text{C}$).

Микрогемоциркуляция мягких тканей в проекции ложных суставов длинных костей конечностей характеризовалась снижением показателей общего инутривного кровотока. В зоне микрососудов, приближенных кнутривному руслу (красный канал), выявлено повышение напряженности регуляторных систем, а в зоне более проксимально расположенных артериол (инфракрасный канал) — снижение K_v . В активных диапазонах вейвлет-спектра выявлено отчетливое доминирование эрготропного продистрофического симпатического нейrogenного ритма и дефицит трофотропных миогенных осцилляций, особенно в микрососудах, приближенных кнутривному руслу. В пассивных диапазонах вейвлет-спектра определялись относительный дефицит пульсовых колебаний и доминирование дыхательных ритмов, что свидетельствует о веноулярном застое. У 1/5 части пациентов с ложными суставами отмечалось критическое снижение энергетики колебательных процессов в микрососудах, приближенных кнутривному руслу (в записях красного канала ЛДФ), вероятно, обусловленное элементами стаза.

Особый интерес представляют перспективы функционального исследования микрогемоциркуляции для прогнозирования исходов

хирургического лечения ложных суставов. Для этого сравнили параметры микрогемодиализации в двух группах пациентов: с хорошими результатами лечения со сращением кости и с дефицитом остеогенеза (замедлением или отсутствием сращения). При сравнении дооперационных параметров ЛДФ было выявлено, что у пациентов с дефицитом остеогенеза достоверно ниже величины общего и нутритивного кровотока, более выражен дисбаланс напряженности регуляции микрососудов по значениям K_v , чаще отмечалось критическое угнетение энергетики осцилляций кровотока и достоверно ниже сложность организации перфузии по величине фрактальной размерности. Принципиальных различий между двумя группами по качественным особенностям регуляции микрососудов в соответствии с данными спектрального вейвлет-анализа не отмечено.

Достоверных различий средних по группе количественных показателей термографии по сравнению с контрольной группой не выявлено. Показатели термографии достоверно различались только в группе ложных суставов плеча: при дефиците остеогенеза отмечались более низкие величины абсолютной температуры как по сравнению с контролем, так и со здоровой конечностью.

Установлено, что микроциркуляция мягких тканей в проекции ложных суставов характеризуется преимущественным снижением активности кровотока в зоне мелких нутритивных микрососудов, дисбалансом контроля микроциркуляции с дефицитом трофотропных регуляторных систем. Взаимосвязи изменений микрогемодиализации с рентгенологическими характеристиками ложного сустава не выявлено. Учитывая, что одной из основных причин несращения длинных костей конечностей мы считаем нарушение микроциркуляции (прежде всего его нутритивное звено), анализ состояния костной и мягких тканей в зоне несращения только по клинко-рентгенологическим и ангиографическим характеристикам явно недостаточен.

Дооперационное функциональное исследование микрогемодиализации мягких тканей позволило выявить пациентов группы риска несращения кости. В качестве критериев включения пациентов в группы риска может служить сочетание следующих ЛДФ-показателей: снижение общего и нутритивного кровотока в 2 и более раз по сравнению с контролем (красный канал записи); выраженный дисбаланс напряженности регуляторных систем с увеличением Kv в красном канале записи и со снижением его в инфракрасном в 2 и более раз; выраженный дефицит энергетики осцилляций кровотока и снижение показателя D0 в красном канале записи менее 1,3.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что в процессе остеогенеза не происходит изолированных изменений костного кровообращения, а мобилизуются возможности кровотока сегмента конечности в целом. В случаях формирования ложных суставов именно система микроциркуляции, особенно ее нутритивное звено, наиболее «чутко» реагирует на изменения регионарного метаболизма и регенерацию кости, так как физиологически активность нутритивного кровотока напрямую связана с метаболическими процессам в тканях по типу «доставка-потребление».

Особенности состояния системы перекисного окисления и антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ) изучены у 49 больных с ложными суставами длинных костей конечностей. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц, у которых лечение ложных суставов было завершено ранее. Первую группу составили 20 больных с нормально протекающим репаративным остеогенезом (госпитализированы в стационар для удаления фиксирующих металлоконструкций после сращения в месте бывшего ложного сустава), 2-ю — также 20 больных с имеющимися ложными суставами длинных костей конечностей. Третья группа (9 больных) выделена ретроспективно; в нее вошли больные с ложными суставами и возникшими в послеоперационном периоде осложнениями гнойно-воспалительного характера.

Выявлена тесная корреляция между показателями продуктов ПОЛ в зависимости от степени тяжести патологического процесса в очаге поражения (сросшийся, несросшийся или осложненный нагноением ложный сустав; см. таблицу 1).

Таблица 1

Параметры липидного обмена в исследованных группах пациентов

Группа	Параметр липидного обмена			
	ДС·10 ⁻¹ , μМ/мг липидов	ДК·10 ⁻¹ , усл. ед.	ДС·ДК·10 ⁻² усл. ед.	количество липидов, мг/мл
Контрольная	23,3±2,1	2,20±0,13	51,3±5,7	11,7±1,1
1-я	25,3±3,4**	1,94±0,18	49,1±7,1	11,6±1,3
2-я	33,2±3,6*	2,55±0,21*	84,6±15,3*	7,0±1,6*
3-я	45,5±3,9*	3,35±0,19*	152,4±22,4*	4,5±1,9*

Примечание. ДС — двойные связи, ДК — диеновые конъюгаты. * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Мы ввели еще один показатель — К, который рассчитывали по формуле $K = ДС \cdot ДК \cdot 10^{-2}$ (в усл. ед.), характеризующий липидный обмен и позволяющий отнести пациентов ко 2-й или 3-й группе с высокой степенью достоверности. Величина показателя К была увеличена в этих группах в 1,65 и 2,97 раза соответственно.

У пациентов 1-й группы с показателями ПОЛ, близкими к норме, возможностей собственной антиоксидантной защитной системы хватает для нивелирования последствий оксидативного стресса. Высокий уровень продуктов ПОЛ у пациентов 2-й и 3-й групп говорит о дефиците антиоксидантной защиты и, следовательно, диктует необходимость применения антиоксидантной терапии.

При изучении популяционного состава эритроцитов было выявлено, что статистически значимое снижение содержания низкостойких эритроцитов наблюдалось у пациентов с ложным суставом без осложнений (2-я группа) и ложным суставом, отягощенным нагноением (3-я группа) и

составило 7,8 и 20,8% соответственно по сравнению с контрольной группой. Для среднестойких эритроцитов статистически значимое уменьшение их содержания наблюдалось только в группе пациентов с ложным суставом, отягощенным нагноением, и составило 32%. Наиболее существенные различия отмечены в популяции высокостойких эритроцитов: их уровень во 2-й и 3-й группах снизился на 30,8 и 77% соответственно.

Нами предложены два коэффициента, использование которых позволяет с высокой степенью вероятности определять наличие гнойного осложнения: отношение количества высокостойких к низкостойким (K_1) и высокостойких к среднестойким (K_2) эритроцитам. В нашем исследовании K_1 и K_2 в группах сравнения были уменьшены в 3,8 и 3,3 раза соответственно.

Результаты изучения интенсивности ПОЛ, показателей АОЗ в плазме крови, а также исследования популяционного состава эритроцитов крови, различающихся по осмотической резистентности, могут служить для оценки степени тяжести повреждения, прогноза активности репаративных процессов и возможных осложнений воспалительного характера у больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

Как известно, возбудители оппортунистических инфекций способны оказывать негативное воздействие на различные органы и ткани пациента, персистируя в них, вызывая при этом снижение иммунного ответа. Их присутствие не только может приводить к повреждению клеточных структур с последующей контаминацией и персистенцией в анатомических тканях, но и вызывает угрозу эндогенного инфицирования операционной раны при проведении оперативных вмешательств.

Мы провели сравнительное изучение показателей 25 больных, разделенных на 2 группы. Первую группу составили 9 больных со сросшимися переломами длинных костей конечностей, 2-ю группу — 16 больных с ложными суставами длинных костей конечностей. До операции у больных обеих групп осуществляли забор крови, интраоперационно получали материал из очага поражения. В образцах определяли наличие

иммуноглобулинов класса М и G к вирусам простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна – Барра, а также к некоторым условно-патогенным микроорганизмам (*Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumonia*). Установлено, что число положительных проб во 2-й группе почти в 2,5 раза превышает таковое в 1-й группе — 63% против 26% соответственно.

Результаты, полученные в экспериментальной части работы, а также данные диагностических исследований, позволили нам обосновать возможность применения новых технологий в клинической практике при лечении больных с нарушениями репаративного остеогенеза.

Комплексный метод лечения ложных суставов длинных костей конечностей с учетом выявленных патогенетических особенностей применен у 271 больного (основная группа). Сроки наблюдения составили до 8 лет. Показаниями к применению препарата Коллапан и PRP в комплексном лечении больных с ложными суставами были: стимуляция процессов репаративной регенерации в зоне несращения; как альтернатива применения костных ауто- и аллотрансплантатов; замещение краевых костных дефектов; профилактика гнойно-воспалительных осложнений; при закрытых методах лечения ложных суставов, для дополнительной стимуляции зоны несращения. Противопоказанием к применению явилась индивидуальная непереносимость больного антибиотиков, входящих в состав препарата Коллапан (гентамицин, линкомицин), острые воспалительные заболевания мягких тканей в проекции очага поражения. Противопоказаниями к заготовке обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы явились выраженная сопутствующая общесоматическая патология, повышающая риск эксфузии крови, сопровождающаяся гипотонией, гипопротеинемией, тромбоцитопенией, выраженной анемией; бактериемия, сепсис, острые воспалительные и вирусные заболевания, сопровождающиеся гипертермией; эпилепсия; наследственные заболевания крови.

Проведенные нами экспериментально-морфологические, а затем и клинические испытания нового композитного препарата Коллапана-С (гидроксиапатит, коллаген и наночастицы нульвалентного металлического серебра), показали свою эффективность и позволили успешно его применить в клинической практике у 80 больных с ложными суставами длинных костей конечностей. Сроки наблюдения составили до 4 лет. Случаев гнойно-воспалительных осложнений не наблюдалось. Показаниями к применению Коллапана С в комплексном лечении больных с ложными суставами были: активизация процессов репаративной регенерации в зоне несращения; заполнение краевых костных дефектов; увеличение костной массы за счет стимуляции остеогенеза; профилактика гнойно-воспалительных осложнений у больных, входящих в группу риска, ранее многократно подвергшихся оперативному лечению; наличие оппортунистической вирусной инфекции; использование в качестве носителя для доставки в очаг факторов роста при сочетанном применении с PRP; при закрытых методах лечения или для дополнительной стимуляции зоны несращения (используется Коллапан С в виде геля); как вариант монотерапии при невозможности изготовления PRP.

Показаниями к применению пленок-мембран в клинической практике явились: дефекты мягких тканей в области операционного поля, когда нет возможности создания мышечной муфты при имплантации стимуляторов остеогенеза (PRP+Коллапан, в том числе и с нульвалентным серебром); при отсутствии дефицита мягких тканей и необходимости отгородить зону оперативного вмешательства от рубцово-измененных мягких тканей, т. е. обеспечение направленной регенерации; при необходимости использовании проточной дренажной системы (препятствует вымыванию имплантируемого материала из зоны оперативного вмешательства. Также при клиническом применении учитывали свойство полупроницаемости этих пленок-мембран, что, с одной стороны, обеспечивает проникновение в зону операции различных клеточных элементов крови, а с другой — блокирует миграцию имплантируемого материала из зоны операции.

В клинической практике пленки-мембраны при комплексном лечении больных с несращениями были использованы нами в 52 случаях.

Наличие внутриклеточной оппортунистической инфекции приводит к снижению иммунитета, а хирургическая агрессия, т.е. оперативное вмешательство, порой многократно усугубляет этот процесс. Показанием для проведения аутоотрансфузий аутологичных лимфоцитов при комплексном лечении больных с ложными суставами было наличие подтвержденной вирусной оппортунистической инфекции по данным ИФА и ПЦР-диагностики. Аутогемотрансфузии активированных форменных элементов крови — культивированных аутолимфоцитов проводили на 1–2-е сутки однократно, после выполнения оперативного вмешательства, или двухкратно, в зависимости от состояния организма больного. По данной методике пролечено 25 больных, отягощенных оппортунистической инфекцией. Случаев гнойно-воспалительных осложнений зафиксировано не было.

Для оценки исходов лечения как в основной, так и в контрольной группе проводили сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения. В раннем послеоперационном периоде (ближайшие результаты) оценивали состояние послеоперационной раны, наличие или отсутствие осложнений гнойно-воспалительного (как поверхностного, так и глубокого) характера, продолжительность пребывания в стационаре.

Поверхностные воспалительные явления, краевые некрозы послеоперационной раны в основной группе имели место в 4 (1,5%) случаях, в контрольной — в 14 (9,2%; $p < 0,001$, точный критерий Фишера). Данные осложнения были купированы консервативными методами и не сказались на сроках консолидации переломов.

Глубоких гнойно-воспалительных осложнений (острый послеоперационный остеомиелит, нагноение послеоперационных гематом) в основной группе мы не наблюдали (0%), в контрольной отметили в 6 (3,9%) случаях ($p = 0,002$). Лечение осложнений предусматривало медикаментозную

терапию, активную хирургическую тактику: дренирование гематомы, при необходимости — ревизию послеоперационной раны с секвестрнекрэктомией и заменой вида остеосинтеза на чрескостный. Данные осложнения существенно не повлияли на сроки консолидации, и оценку результатов лечения у этих больных проводили в обозначенные сроки для основной и контрольной групп.

Сравнительный анализ сроков нахождения больного в стационаре показал, что в основной группе медиана времени пребывания в стационаре составила 28 дней (95% доверительный интервал (ДИ) 27,7–28,4) против 32,0 (95% (ДИ) 31,2–32,8) — в контрольной ($p < 0,001$, логранговый критерий).

Таким образом, сокращение сроков стационарного лечения в основной группе больных было обусловлено низкой травматичностью операций за счет щадящего отношения к мягкотканному компоненту и надкостнице области несращения, низкой частотой ранних и отсутствием поздних гнойно-воспалительных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Исходы лечения в отдаленном периоде в обеих группах оценивали по срокам консолидации длинных костей конечностей. Установлено, что медиана срока сращения для всех локализаций ложных суставов в основной группе составила 165 дней (95% ДИ 159,9–170), в контрольной — 210 (95% ДИ 208,8–213,2).

При сопоставлении сроков сращения построены кривые выживаемости (рис. 2) с оценкой различий по логранговому критерию (метод Каплана — Мейера), при этом различия между исследуемыми группами были статистически значимы ($p < 0,001$).

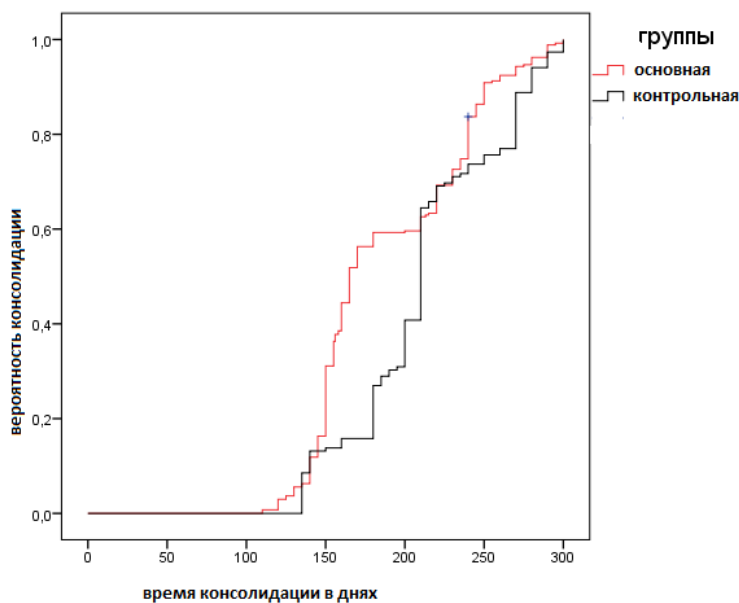


Рис. 2. Время консолидации в основной и контрольной группах больных с ложными суставами длинных костей конечностей по всем локализациям.

Для детализации оценки результатов лечения в отдаленные сроки проведен анализ времени консолидации посегментно — плечевая кость, кости предплечья, бедренная кость, кости голени.

Проведенный сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения показал улучшение качества лечения больных основной группы, где были применены новые методики лечения с учетом патогенеза несращения переломов, в сравнении с контрольной группой.

Для объективизации исходов лечения больных с нарушением консолидации длинных костей конечностей использовали стандартизированную оценку исходов переломов костей опорно-двигательного аппарата и их последствий (СОИ-1) (Миронов С.П., Маттис Э.Р., Троценко В.В., 2008). Общие результаты лечения оценивали через 1–1,5 года после начала оперативного лечения в условиях клиники по 16 стандартным критериям в баллах. Сумма баллов по всем показателям составляла общую оценку анатомо-функционального исхода у данного больного и при оптимальном варианте равнялась 100.

Оценка результатов по СОИ-1 при различных видах остеосинтеза в основной и контрольной группах по всем локализациям ($X \pm SD$)

Группа	Вид остеосинтеза	Оценка по СОИ-1, баллы
Основная	Интрамедуллярный ($n=16$)	85,73±4,682
	Накостный($n=47$)	86,86±4,797
	Чрескостный ($n=208$)	86,87±4,357
Контрольная	Интрамедуллярный ($n=10$)	79,89±4,710
	Накостный($n=24$)	83,78±2,552
	Чрескостный ($n=118$)	79,81±4,210

При сравнении анатомо-функциональных результатов в зависимости от вида остеосинтеза выявлено, что в основной группе для интрамедуллярного остеосинтеза он составил 85,73±4,682 балла, для накостного — 86,86±4,797, для чрескостного — 86,87±4,357 балла. Различия между подгруппами были статистически незначимы ($p > 0,005$). В контрольной группе при использовании накостного остеосинтеза констатировали лучшие исходы лечения (в баллах), чем в случаях с чрескостным ($p < 0,001$, критерий Данна) и интрамедуллярным ($p = 0,017$, критерий Данна) остеосинтезом, что мы связываем с малым числом больных с накостным остеосинтезом в данной группе.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что как ближайшие, так и отдаленные результаты лечения больных основной группы оказались лучше, чем контрольной. Так, частот поверхностных послеоперационных осложнений в основной группе была статистически значимо ниже, при том что они были купированы консервативными методами и не повлияли на сроки консолидации переломов. Случаев глубоких гнойно-воспалительных осложнений не наблюдалось, что, в частности, сказалось на сроках пребывания больных в стационаре, которые в основной группе были статистически значимо ниже, чем в контрольной. Сроки консолидации также были статистически значимо меньше как в целом по всем локализациям, так

и посегментно (плечо, предплечье, бедро и голень). Анатомо-функциональные результаты по СОИ-1 в основной группе больных по сравнению с контрольной оказались лучше, при этом исход лечения от вида остеосинтеза (интрамедуллярный, накостный, чрескостный) не зависел — различия между подгруппами по виду остеосинтеза были статистически незначимы.

Для стандартизации подходов к лечению больных с исследуемой патологией и руководствуясь полученными результатами лечения нами был предложен алгоритм комплексных лечебных мероприятий. При создании алгоритма принимали во внимание такие параметры, как вид несращения — ложный сустава (гипертрофический, гипотрофический, атрофический), наличие или отсутствие металлоконструкции, стабильность имплантата, состояние микроциркуляции в зоне несращения, степень нарушений в системе ПОЛ–АОЗ, наличие или отсутствие внутриклеточной оппортунистической инфекции, необходимость дополнительных пособий для стимуляции остеогенеза.

При гипертрофических ложных суставах, когда больному проводилось консервативное лечение или металлофиксатор был удален ранее, предпочтительны закрытые, малоинвазивные технологии: закрытый внеочаговый остеосинтез аппаратами наружной фиксации, закрытый интрамедуллярный остеосинтез штифтом с блокированием без рассверливания костномозгового канала, остеосинтез пластиной LCP через малоинвазивный подкожный доступ. Для стимуляции зоны несращения, при необходимости, используется инъекционный способ введения препаратов (комплексный наноструктурированный гидроксиапатитсодержащий препарат и (или) PRP), а также через втулку-троакар транскутанно.

При гипер- и гипотрофических ложных суставах с наличием металлофиксатора следует обращать внимание на состояние имплантата. В случае стабильного накостного остеосинтеза проводить реостеосинтез или, при наличии возможности, частичный реостеосинтез одного из отломков с

последующей межотломковой компрессией. При интрамедуллярном остеосинтезе показана замена металлофиксатора с последующим реостеосинтезом или только реостеосинтезом винтов (статических и динамических) с последующей межотломковой компрессией.

Во всех случаях необходимо выполнять щадящую обработку концов отломков с предварительным вскрытием костномозговых каналов (при наличии замыкательных пластинок), с удалением интерпонирующих мягкотканых и костных фрагментов, с последующей адаптацией контактируемых поверхностей. Как правило, показано использование дополнительных методов стимуляции остеогенеза в зоне несращения – сочетанное применение наноструктурированного препарата Коллапан и PRP, пленки-мембраны, методы экстра- и интракорткальной стимуляции.

В настоящей работе нами показано, что больные с ложными суставами длинных трубчатых костей были оперированы в 90,4% случаев, причем в 34,3% — неоднократно (основная группа). В связи с этим для повышения эффективности комплексного лечения больных с данной патологией показана замена способа остеосинтеза: интрамедуллярного на накостный и чрескостный, накостного на чрескостный.

При сохранении целостности нестабильного имплантата необходимо его удаление с последующим реостеосинтезом и заменой способа остеосинтеза (см. выше). В случаях первичного чрескостного остеосинтеза, аппарат демонтируют с последующим чрескостным внеочаговым остеосинтезом. Проводят адаптацию концов отломков, вскрытие костномозговых каналов (при наличии замыкательных пластинок). Используют методы стимуляции зоны несращения — сочетанное использование коллапаноластики и (или) PRP, пленки-мембраны, а также экстра- интракорткальную стимуляцию (по необходимости).

При нестабильном остеосинтезе в сочетании с повреждением самого металлофиксатора последний подлежит обязательному удалению. Затем необходимы реостеосинтез с заменой способа, экономной обработкой

концов отломков, вскрытием костномозговых каналов, удалением мягкотканых и костных фрагментов, с применением способов стимуляции остеогенеза — коллапаноластика с PRP, пленки-мембраны, экстраинтракорткальная стимуляция, стимуляция по Беку, Хахутову и т.д.

Наличие атрофического ложного сустава служит показанием к использованию только открытых способов лечения. При этом обязательно удаление металлоконструкции с последующим реостеосинтезом с заменой способа, предпочтительно на чрескостный. Концы отломков необходимо резецировать до появления «кровяной росы»; с последующей межотломковой компрессией. При выполнении значимой резекции и укорочении вследствие этого оперированной конечности показано проведение билочального остеосинтеза по Илизарову с компактотомией и последующей дистракцией с целью компенсации укорочения. Компактотомию можно проводить в ранние сроки после оперативного вмешательства или отсрочено, как 2-й этап оперативного лечения, в качестве методов стимуляции использовать коллапаноластику (в виде гранул, геля), пленки-мембраны и (или) PRP.

У пациентов, результаты изучения состояния микроциркуляции которых соответствуют группе риска, целесообразно использование пособий, направленных на нивелирование последствий микроциркуляторных нарушений и активизацию кровотока в послеоперационном периоде за счет использования малоинвазивных пособий (PRP, содержащая различные факторы роста, в том числе и стимулирующие рост кровеносных сосудов — VEGF, ECGF, IGF-I,II), а также препараты, влияющих на микроциркуляцию и тканевой обмен (мексидол, вобензим и т.д.).

Наличие нарушений показателей перекисного окисления липидов при несращениях указывает на дефицит антиоксидантной защиты и, следовательно, помимо малоинвазивных технологий комплексного лечения, диктует необходимость применения антиоксидантной терапии, в частности природных антиоксидантов (аевит, селенат натрия и т.д.).

Наличие выявленной внутриклеточной оппортунистической инфекции при ложных суставах длинных костей конечностей требует применения комплексных препаратов, имплантируемых в очаг поражения, содержащих помимо гидроксиапатита и коллагена еще и наноструктурированное нульвалентное серебро (коллапан-С в виде гранул, пленок-мембран и геля) в сочетании с PRP; использования аутологических лимфоцитов, противовирусных препаратов и иммуномодуляторов (галавит и др.). Костная пластика в данном случае не показана.

Применение, по показаниям, разработанных новых способов воздействия на репаративный остеогенез при комплексном лечении больных с ложными суставами длинных трубчатых костей позволило добиться положительных результатов (по СОИ-1) в 96,8% случаев.

Выводы

1. Развитие ложных суставов длинных костей конечностей, в большинстве случаев обусловлено поздними сроками и неадекватностью оперативного вмешательства (нестабильный остеосинтез, интерпозиция мягких и костных тканей, расширение объема и чрезмерная травматичность хирургических пособий т.д.), что приводит к структурным изменениям местного и общеорганного характера, торможению регенерации поврежденной кости.

2. Анализ архивного материала выявил, что 96,7% пациентов с ложными суставами длинных костей конечностей до поступления в клинику первично были прооперированы не ранее 5 суток от момента перелома, в 53,1% случаев остеосинтез был нестабильным, в 9,6% случаев проводилось консервативное лечение.

3. В эксперименте по моделированию ложного сустава установлено, что при нестабильном остеосинтезе металлоконструкции дополнительно травмируют кость и окружающие мягкие ткани, вызывая развитие хронического асептического воспалительного процесса, и как следствие,

более выраженное угнетение репаративной регенерации кости по сравнению с ложным суставом без металлофиксатора.

4. Экспериментально-морфологическое исследование показало, что новый биоматериал Коллапан-С, содержащий гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное наноструктурированное серебро, обладает высокой биосовместимостью, остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, что проявилось в ускорении образования, созревания и заживления костных дефектов, и позволило с успехом применить его в клинической практике для активизации репаративного остеогенеза при лечении больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

5. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование пленок-мембран, содержащих различное соотношение гидроксиапатита и коллагена продемонстрировало, что наиболее эффективным является применение пленок, содержащих 10% гидроксиапатита и 90% коллагена, что обосновало использование их в клинике для создания в операционном поле депо Коллапана-С и факторов роста и реализации принципов направленной регенерации кости в области несращения.

6. Исследование микрогемодиализации методом лазерной доплеровской флоуметрии существенно дополняет клинико-рентгенологические показатели, позволяя оценить выраженность угнетения процессов регенерации поврежденной кости в области несращения и прогнозировать параметры ее активации после операции.

7. Изучение перекисного окисления липидов выявило тесную корреляцию показателей продуктов перекисного окисления липидов и степенью тяжести патологического процесса в очаге поражения (сросшийся, несросшийся или осложненный нагноением ложный сустав). При показателях ПОЛ, близкими к норме, возможностей собственной антиоксидантной защитной системы хватает для нивелирования последствий оксидативного стресса. Высокий уровень продуктов ПОЛ говорит о

дефиците антиоксидантной защиты и, следовательно, диктует необходимость применения антиоксидантной терапии (аевит, селенат натрия и т.д.).

8. У больных с ложными суставами в 63% случаев выявлена оппортунистическая вирусная инфекции в ассоциации, что увеличивает риск осложненного течения послеоперационного периода и обусловило применение в клинической практике противовирусных препаратов и иммуномодуляторов.

9. Разработанный алгоритм комплексного патогенетического лечения местного (использование коллапана С в виде гранул, геля и пленок-мембран, аутологичные тромбоциты) и общего (антиоксиданты, препараты влияющие на реологические свойства крови, культивированные аутолимфоциты, противовирусные препараты) характера в сочетании с различными видами остеосинтеза позволил добиться положительных результатов (по СОИ-1) у 96,8% больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

Практические рекомендации

- Способ лечения больных с ложными суставами, основанный на использовании новых композитных материалов, содержащих гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное нанодисперсное серебро, совместно с собственными клетками крови, содержащими факторы роста (плазма, обогащенная тромбоцитами), в сочетании с различными видами остеосинтеза позволяет активизировать процессы репаративного остеогенеза и может быть рекомендован к применению в специализированных отделениях травматоло-ортопедического профиля районных, областных, республиканских больниц, НИИ травматологии и ортопедии, кафедр травматологии и ортопедии вузов страны.
- Наличие возбудителей оппортунистической инфекции не только может привести к повреждению клеточных структур с последующей кантаминацией и персистенцией в анатомических структурах в зоне несращения, но и, что особенно важно, вызывает угрозу эндогенного

инфицирования операционной раны при проведении хирургических вмешательств. Учитывая вышеизложенное, необходимы обязательное предоперационное обследование больных на наличие оппортунистической инфекции и, при необходимости, превентивная терапия поступивших на оперативное лечение в стационар.

- Применение полупроницаемых пленок-мембран на основе коллагена и гидроксиапатита оптимизирует процессы репаративного остеогенеза в области несращения, выполняя при этом, в случаях дефицита мягких тканей, роль муфты, препятствующей миграции кроветворных клеток костного мозга, имплантируемых материалов и плазмы, обогащенной тромбоцитами, содержащей факторы роста.

Список опубликованных работ по теме диссертации

1. **Кесян Г.А., Лазарев А.Ф., Кондратьева И.Е., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Челябинов В.Н.** Патогенетическое лечение огнестрельных ранений конечностей // **Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.** – 2001. – №2. – С.30-33.
2. Лазарев А.Ф., Берченко Г.Н., Кесян Г.Н., **Уразгильдеев Р.З., Челябинов В.Н.** Использование дюрантного препарата на основе гидроксиапатита при переломах костей скелета // **Материалы юбилейной международной научно-практической конференции травматологов-ортопедов «Новые технологии в лечении повреждений и заболеваний опорно-двигательной системы».** – Екатеринбург-Ревда, 12-13 сентября 2001. – С.150-151.
3. Лазарев А.Ф., Берченко Г.Н., Кесян Г.Н., **Уразгильдеев Р.З., Челябинов В.Н.** Применение препарата коллапан при несросшихся переломах и ложных суставах трубчатых костей скелета // **Материалы всероссийской конференции с международным участием «Актуальные вопросы и перспективы развития многопрофильного лечебного учреждения».** – Шиханы, 2001. – С.176-178.
4. **Уразгильдеев Р.З., Лазарев А.Ф., Кесян Г.А., Челябинов В.Н.** Оптимизация процессов костной регенерации при лечении сложных переломов трубчатых костей и их последствий // **Материалы 13-ой научно-практической конференции SICOT.** – Санкт-Петербург, 23-25 мая 2002. – С. 158-159.
5. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З., Кондратьева И.Е.** Экспериментальная апробация нового комплексного аллопластического материала на основе гидроксиапатита для замещения костных дефектов // **Материалы VII съезда травматологов-ортопедов.** – Новосибирск, 18-20 сентября 2002. – Часть I. – С. 397.
6. Лазарев А.Ф., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З., Челябинов В.Н.** Применение гидроксиапатит-содержащего препарата при лечении сложных переломов длинных костей и их последствий // **Материалы VII съезда травматологов-ортопедов.** – Новосибирск, 18-20 сентября 2002. – Часть II. – С. 82.
7. Берченко Г.Н., Уразгильдеев З.И., Кесян Г.А., Бушуев О.М., **Уразгильдеев Р.З., Окропиридзе Г.Г., Арсеньев И.Г.** Пластика костных дефектов гидроксиапатит-содержащим материалом Коллапан // **Материалы IV конгресса по реконструктивной и пластической хирургии с международным участием.** – Ярославль, 8-11 июня 2003. – С. 22.

8. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев З.И., Окропиридзе Г.Г., Бушуев О.М., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Использование Коллапана для стимуляции остеогенеза, подавления и профилактики развития инфекции в костной хирургии // *Материалы международного конгресса «Травматология и ортопедия. Современность и будущее»*. – Москва, 2003. – С. 29-30.

9. Берченко Г.Н., Уразгильдеев З.И., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З.** Использование гидроксиапатит-содержащего материала коллапан для замещения костных дефектов и стимуляции репаративного остеогенеза в травматологии и ортопедии // *Травматология и ортопедия*. – Астана. – 2003. – №2. – С.130-131.

10. Berchenko G.N., Urazgil'deev Z.I., Kesyan G.A., **Urazgil'deev R.Z.**, Okropiridze G.G., Bushuev O.M. Use of bioactive and biodegradable system of antibiotics delivery for suppression and prevention of infection development in bone surgery // *SICOT/SIROT. Second Annual International Conference*. Cair. 2003. P-346.

11. Лазарев А.Ф., **Уразгильдеев Р.З.**, Берченко Г.Н. Экспериментально-клиническое обоснование применения комплексного препарата на основе гидроксиапатита для замещения костных дефектов // *Травматология и ортопедия*. – Астана. – 2003. – №2. – С.309-310.

12. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г., Шайкевич А.В. Использование деградируемых биоимплантатов для оптимизации процессов регенерации // *Материалы всеармянского международного хирургического конгресса*. – Ереван, 2003. – С.253.

13. Лазарев А.Ф., Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Экспериментально-клиническое обоснование применения комплексного аллопластического препарата на основе гидроксиапатита для замещения костных дефектов // *Материалы всеармянского международного хирургического конгресса*. – Ереван, 2003. – С.254.

14. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Использование коллапана в комплексном лечении оскольчатых переломов длинных трубчатых костей // *Пособие для врачей*. – Москва. – 2004. – 13 С.

15. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г., Микелаишвили Д.С. Поиск экспериментальной модели для изучения особенностей репаративного остеогенеза // *Материалы II-го Всероссийского симпозиума с международным участием. «Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий»*. – Самара, 28-30 июня 2004. – С.17-18.

16. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Лазарев А.Ф., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г., Шайкевич А.В. Особенности репаративного остеогенеза в условиях применения различных биоимплантатов // *Материалы II-го Всероссийского симпозиума с международным участием. «Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий»*. – Самара, 28-30 июня 2004. – С.19-20.

17. Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., **Уразгильдеев Р.З.**, Карапетян Г.С., Арсеньев И.Г. Хирургическая агрессия, прогнозирование и профилактика гнойно-воспалительных осложнений у травматолого-ортопедических больных с использованием культуры лейкоцитов // *Материалы II-го Всероссийского симпозиума с международным участием. «Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий»*. – Самара, 28-30 июня 2004. – С.132-133.

18. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Использование Коллапана в комплексном лечении оскольчатых переломов длинных трубчатых костей // *Биоматериалы*. – Москва. – 2004. – №2. – С. 5-7.

19. Карапетян Г.С., Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений у травматолого-ортопедических больных. Хирургическая агрессия и послеоперационные осложнения // *Сборник тезисов*

научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины». – Санкт-Петербург. – 2005. – С. 170-171.

20. Арсеньев И.Г., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З.**, Берченко Г.Н., Микелаишвили Д.С. Разработка и обоснование экспериментальной модели для изучения влияния различных костно-пластических материалов на остеогенез // Сборник тезисов научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины». – Санкт-Петербург. – 2005. – С. 379-381.

21. Арсеньев И.Г., Берченко Г.Н., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З.**, Шайкевич А.В. Особенности влияния различных биоимплантатов на процессы репаративной регенерации костной ткани // Сборник тезисов научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины». – Санкт-Петербург. – 2005. – С. 381-383.

22. Арсеньев И.Г., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З.**, Берченко Г.Н., Карапетян Г.С. Экспериментально-клиническое обоснование применения дюрантного препарата коллапан при переломах и ложных суставах длинных костей конечностей // Сборник тезисов научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы клинической и экспериментальной медицины». – Санкт-Петербург. – 2005. – С. 383-385.

23. Патент РФ на изобретение № 2253393. Способ лечения оскольчатых переломов длинных трубчатых костей /Абоянц Р.К., Берченко Г.Н., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З.**, Истранов Л.П., Истранова Е.В., Арсеньев И.Г. // Заявка № 2003131631; приоритет изобретения от 29.10.03; опубл. 10.06.2005., Бюл. № 16.

24. Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., Карапетян Г.С., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Ремоделирование защитных свойств организма при обширных оперативных вмешательствах в травматологии и ортопедии // Медицинский вестник Эрбуни. – Ереван. – 2006. – № 3 (27). – С. 140-141

25. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Обоснование использования препарата Коллапан для предотвращения развития инфекции и стимуляции репаративного остеогенеза при лечении переломов длинных трубчатых костей // Медицинский вестник Эрбуни. – Ереван. – 2006. – № 3 (27). – С. 142-143

26. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Профилактика инфекционных осложнений при лечении переломов длинных трубчатых костей с использованием гидроксиапатитсодержащего препарата Коллапан // Материалы международной конференции «From uncommon cases to global issues». – Тбилиси, 10 – 11 октября 2005. – С. 40-41.

27. Berchenko G., Kesyan G., **Urazgeldiev R.**, Arseniev I. Experimental Clinical and Morphologic Stipulation of the Use of Hydroxy-apatite Containing Collapan for the Treatment of Long Tubular Bones Fractures // Fourth SICOT/SIROT Annual International Conference. Buenos Aires, Argentina. 2006. P. 12

28. Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З.**, Берченко Г.Н., Арсеньев И.Г., Рамакришнан А. Дюрантный препарат на основе гидроксиапатита в комплексном лечении оскольчатых переломов длинных трубчатых костей // Материалы международной конференции «From uncommon cases to global issues». – Тбилиси, 10 – 11 октября 2005. – С. 42-43.

29. Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., **Уразгильдеев Р.З.**, Карапетян Г.С., Шайкевич А.В. Повышение защитных сил организма при проведении высокотехнологичных обширных оперативных вмешательств // Материалы VIII съезда травматологов-ортопедов России. – Самара, 6 – 8 июня 2006. – Том II. – С. 1055-1056.

30. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике синтетических биоматериалов на активизацию репаративного остеогенеза // Материалы XXX научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры травматологии, ортопедии и реабилитации РМАПО. – Москва, 27 февраля 2007. – С.146-147.

31. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г., Микелаишвили Д.С. Экспериментально-морфологическое и клиническое обоснование применения препарата КоллапАн при переломах и ложных суставах длинных костей конечностей // Материалы XXX научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры травматологии, ортопедии и реабилитации РМАПО. – Москва, 27 февраля 2007. – С.154-156.
32. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Микелаишвили Д.С., **Уразгильдеев Р.З.** Обоснование использования аутологичных факторов роста и препарата КоллапАн для оптимизации процессов репаративного остеогенеза // Травматология и ортопедия России. – Санкт-Петербург. – 2006. – №2. – С.44.
33. **Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г., Микелаишвили Д.С.** Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 4(50). – С.327-333.
34. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике синтетических биоматериалов на активизацию репаративного остеогенеза // Биоматериалы. – 2007. – №7. – С.3.
35. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Микелаишвили Д.С. Экспериментально-морфологическое и клиническое обоснование применения препарата КоллапАн при переломах и ложных суставах длинных костей конечностей // Биоматериалы. – 2007. – №7. – С.6.
36. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Микелаишвили Д.С., Карапетян Г.С., Шайкевич А.В. Применение отечественного препарата „Коллапан” в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей // Сборник работ научно-практического семинара «Применение искусственного имплантата Коллапан в травматологии и ортопедии». – Звенигород, 17-19 февраля 2008. – С.16-18.
37. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Микелаишвили Д.С., Карапетян Г.С., Шайкевич А.В. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы, в сочетании с препаратом коллапан, для оптимизации процессов регенерации костной ткани // Сборник работ научно-практического семинара «Применение искусственного имплантата Коллапан в травматологии и ортопедии». – Звенигород, 17-19 февраля 2008. – С.18-20.
38. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Карапетян Г.С. Арсеньев И.Г. Хирургическая агрессия, прогноз и профилактика гнойно-воспалительных осложнений у ортопедических больных // Материалы Пироговской научно-практической конференции «Остеосинтез и эндопротезирование». – Москва, 15-16 мая 2008. – С.88.
39. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Микелаишвили Д.С., Карапетян Г.С. Использование отечественного биокомпозиционного препарата „Коллапан” в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных костей конечностей // Материалы Пироговской научно-практической конференции «Остеосинтез и эндопротезирование». – Москва, 15-16 мая 2008. – С.88-89.
40. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Микелаишвили Д.С., Арсеньев И.Г., Карапетян Г.С., Шайкевич А.В. Использование PRP-геля, в сочетании с препаратом „Коллапан”, для оптимизации процессов регенерации костной ткани // Материалы Пироговской научно-практической конференции «Остеосинтез и эндопротезирование». – Москва, 15-16 мая 2008. – С.89.
41. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., **Уразгильдеев Р.З.**, Арсеньев И.Г. Микелаишвили Д.С., Карапетян Г.С., Шайкевич А.В. Обоснование использования синтетического биокомпозиционного препарата Коллапан в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей // AzTOA POSNA 2nd International Conference

«Treatment of injuries and diseases of musculoskeleton system in children general issues of traumatology and orthopedy». – Baku, 23-24 May 2008. – P. 17-18.

42. **Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г. Микелаишвили Д.С., Карапетян Г.С. Комплексное лечение переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей с использованием отечественного биокомпозиционного препарата Коллапан // Вестник Российской АМН. – 2008. – №9. – С.24-32.**

43. Патент РФ на изобретение № 2345423. Способ моделирования костного дефекта бедренной кости / Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г. // Заявка № 2007122659; приоритет изобретения от 19.06.2007; опубл. 27.01.2009., Бюл. № 3.

44. Патент РФ на изобретение № 2356508. Способ лечения несросшихся переломов, ложных суставов и костных дефектов трубчатых костей / Миронов С.П., Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С. // Заявка № 2007144549; приоритет изобретения от 03.12.2007; опубл. 27.05.2009., Бюл. № 15.

45. Патент РФ на изобретение № 2371186. Способ профилактики гнойно-воспалительных осложнений у травматолого-ортопедических пациентов с использованием культуры аутологических лимфоцитов / Миронов С.П., Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С. // Заявка № 2008122457; приоритет изобретения от 06.06.2008; опубл. 27.10.2009., Бюл. № 30.

46. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С., Арсеньев И.Г., Шайкевич А.В., Карапетян Г.С. Опыт применения КоллапАна в травматологии и ортопедии // Сборник работ V научно-практического семинара «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии». – Москва, 13 февраля 2009. – С.39-41.

47. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С., Бернакевич А.И., Залевская Н.С. Экспериментально-морфологическое обоснование использования КоллапАна в сочетании с собственными факторами роста, полученными из тромбоцитов, в травматологии и ортопедии // Сборник работ V научно-практического семинара «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии». – Москва, 13 февраля 2009. – С.41-44.

48. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С., Арсеньев И.Г., Карапетян Г.С., Шайкевич А.В. Применение КоллапАна и факторов роста в лечении травматолого-ортопедических больных // Сборник работ V научно-практического семинара «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии». – Москва, 13 февраля 2009. – С.45-48.

49. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С. Сочетанное применение биокомпозиционного препарата Коллапан и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы с целью активизации репаративного остеогенеза // Материалы 5-ой научно-практической конференции AzTOA «Современные технологии в травматологии, ортопедии: ошибки и осложнения, профилактика и лечение». – Баку, 12-13 июня 2009. – С. 90-91.

50. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С., Арсеньев И.Г., Бернакевич А.И., Залевская Н.С., Карапетян Г.С., Шайкевич А.В. Оптимизация процессов остеогенеза у травматолого-ортопедических больных с использованием обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы и биокомпозиционных материалов // Медицинская технология. – Москва. – 2010. – 14 с.

51. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С., Арсеньев И.Г. Использование собственных факторов роста и материала Коллапан в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных костей конечностей // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Москва, 12-13 февраля 2010. – С.26.

52. Патент РФ на изобретение № 2393218. Среда для выращивания культуры аутологичных лимфоцитов / Миронов С.П., Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С. // Заявка № 2009103007; приоритет изобретения от 30.01.2009; опубликовано 27.06.2010., Бюл. № 18.

53. Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Самков А.С., Мурадян Д.Р. Хирургическая агрессия: Мониторинг и способы защиты гомеостаза от её последствий // Материалы IX съезда травматологов-ортопедов. – Саратов, 15-17 сентября 2010. – Том III. – С.1025-1026.

54. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С., Арсеньев И.Г., Мурадян Д.Р. Обоснование применения биокомпозиционного наноструктурированного материала Коллапан в инжиниринге костной ткани. // Материалы IX съезда травматологов-ортопедов. – Саратов, 15-17 сентября 2010. – Том III. – С.1088-1089.

55. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г. Экспериментальное моделирование ложного сустава (псевдоартроза) у мелких экспериментальных животных // Материалы IX съезда травматологов-ортопедов. – Саратов, 15-17 сентября 2010. – Том III. – С.1089-1090.

56. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С., Арсеньев И.Г., Шайкевич А.В., Кондратьева И.Е. Использование наноструктурированного биоимплантата коллапан с импрегнированной на его гидроксипатитной решетке собственных факторов роста в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных костей конечностей // Материалы V-го съезда травматологов и ортопедов Армении с международным участием. – Ереван-Цахкадзор, 1-3 октября 2010.– С.235-237

57. Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Самков А.С., Мурадян Д.Р. Мониторинг хирургической агрессии и способы защиты гомеостаза от ее последствий // Материалы V-го съезда травматологов и ортопедов Армении с международным участием. –Ереван-Цахкадзор, 1-3 октября 2010. – С. 311-313.

58. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С., Арсеньев И.Г., Шайкевич А.В., Кондратьева И.Е. Использование Коллапана с аутологичными факторами роста для стимуляции процессов регенерации // Сборник работ II Всероссийского научно – практической конференции «Применение искусственных кальциево-фосфатных биоматериалов в травматологии и ортопедии». – Москва, 11-12 февраля 2011. – С. 23-24.

59. Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Карапетян Г.С., Самков А.С., Шулашов Б.Н. Повышение защитных сил организма при тяжелых травматических повреждениях скелета и проведения обширных оперативных вмешательств // Материалы II-ого Московского международного конгресса травматологов и ортопедов «Повреждения при дорожно-транспортных происшествиях и их последствия: нерешенные вопросы, ошибки и осложнения». – Москва, 24-25 марта 2011. – С. 276-277.

60. Миронов С.П., Кесян Г.А., Кондратьева И.Е., Уразгильдеев Р.З., Берченко Г.Н., Самков А.С., Карапетян Г.С., Шулашов Б.Н. Использование аутологичных стволовых клеток для профилактики гнойно-воспалительных осложнений при оперативных вмешательствах с высокой хирургической агрессией у травматолого-ортопедических больных // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2011. – №2. – С.20-25.

61. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С., Шулашов Б.Н. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозиционного материала коллапан в комплексном лечении больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2011. – №2. – С.26-32

62. Kesyan G.A., Kondrateva I.E., Berchenko G.N., Urazgildeev R.Z.,

Karapaetyan G.S., Samkov A.S., Muradyan D.R. Application of autologic stem cell's for pyo-inflammatory complication's prevention in trauma and orthopedic high aggressive surgery // Mat. 21st ETRS (European Tissue Repair Societe). – Amsterdam, 5-7 October 2011. – P. 43

63. Миронов С.П., Еськин Н.А., Крупаткин А.И., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г. Патологические аспекты микроциркуляции мягких тканей в проекции ложных суставов длинных трубчатых костей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2012. – №4. – С.22-26.

64. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Нахпетян Т.Г., Гаврюшенко Н.С., Уразгильдеев Р.З., Микелайшвили Д.С., Арсеньев И.Г., Мурадян Д.Р., Дан И.М. Экспериментально-морфологическое и клиническое обоснование применения аутоотромбоцитарных факторов роста в комплексном лечении разрывов ахиллова сухожилия // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2012. - №4. – С. 32-37.

65. Уразгильдеев Р.З., Кесян Г.А., Берченко Г.Н. Современные аспекты лечения ложных суставов длинных костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. - №1. – С. 81-88.

66. Крупаткин А.И., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Сидоров В.В. Микроциркуляция мягких тканей зоны ложных суставов длинных трубчатых костей // Материалы IV Всероссийской научной конференции с международным участием «Микроциркуляция в клинической практике». – Москва, 19-20 апреля 2012. – Ангиология и сосудистая хирургия (приложение). – 2012. – Том 18. – С.83.

67. Berchenko G.N., Kesyan G.A., Urazgildeev R.Z., Arsenev I.G., Mikelaishvili D.S. Comparative experimental-morphologic study of the influence of calcium-phosphate materials (Chronos, Cerosorb, Collapan, Ostim) on reparative osteogenesis activation // Mat. 3rd TERMIS Word Congress 2012 5-8 September 2012, Vienna, Austria. – J. Tissue Eng Regen Med. – 2012. – 6 (Suppl.1). – P.22.

68. Уразгильдеев Р.З., Кесян Г.А., Варфоломеев В.Н., Штолько В.Н. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе ложных суставов длинных костей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2013. – №2. – С.54-59.

69. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З. Экспериментально-морфологическое обоснование применения материала Коллапан-С (содержащего нанодисперсное серебро) для замещения дефектов костной ткани // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Применение композиционного материала Коллапан в костной хирургии». – Москва, 15 февраля 2013. – С.3-6.

70. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г. Экспериментально-морфологическое обоснование использования композитного материала Коллапан-С (содержащего нанодисперсное серебро) в комплексном лечении больных с несросшимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей // Сборник работ Всероссийской научно-практической конференции посвященной 90-ию академика М.В.Волкова и 80-ию академика О.В.Оганесяна «Избранные вопросы ортопедии и костной патологии». – Москва, 6-7 июня 2013. – С.70-72.

71. Патент РФ на изобретение № 2495638. Способ стимуляции дистракционного замедленно созревающего регенерата трубчатых костей / Миронов С.П., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Берченко Г.Н., Арсеньев И.Г. // Заявка № 2012129483; приоритет изобретения от 12.07.2012; опубликовано 20.10.13., Бюл. № 29.

72. Патент РФ на изобретение № 2500362. Способ хирургического лечения несросшихся переломов и ложных суставов трубчатых костей / Миронов С.П., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Берченко Г.Н., Арсеньев И.Г. // Заявка № 2012127187; приоритет изобретения от 29.06.2012; опубликовано 10.12.2013., Бюл. № 34.

73. Патент РФ на изобретение № 2501526. Способ прогнозирования течения репаративного остеогенеза при хирургическом лечении ложных суставов длинных трубчатых костей / Миронов С.П., Еськин Н.А., Крупаткин А.И., Кесян Г.А.,

Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г. // Заявка № 2012145168; приоритет изобретения от 24.10.2012; опубликовано 20.12.2013., Бюл. № 35.

74. Патент РФ на изобретение № 2508062. Способ профилактики гнойно-воспалительных осложнений при лечении травматолого-ортопедических пациентов с использованием аппаратов внешней фиксации / Уразгильдеев Р.З., Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Арсеньев И.Г., Кондратьева И.Е. // Заявка № 2012127718; приоритет изобретения от 04.07.2012; опубликовано 27.02.2014., Бюл. № 6.

75. Патент РФ на изобретение № 2515146. Способ хирургического лечения несросшихся переломов и ложных суставов трубчатых костей при наличии дефицита мягких тканей в зоне несросшихся переломов и ложных суставов /Уразгильдеев Р.З., Снетков А.И., Берченко И.Г., Арсеньев И.Г., Кесян О.Г. // Заявка № 2012130160; приоритет изобретения от 17.07.2012; опубликовано 10.05.2014., Бюл. № 13.

76. Уразгильдеев З.И., Маловичко В.В., Уразгильдеев Р.З. Оппортунистические инфекции в травматолого-ортопедических отделениях. Остеомиелит. Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Том второй. Оппортунистические инфекции: клинико-эпидемиологические аспекты /кол. авторов //Под ред. А.С.Лабинской, Е.Г.Волиной, Е.П.Ковалевой. – М.: Издательство БИНОМ. 2014. – 880с.,ил.- С. 195-200.

77. Патент РФ на изобретение № 2526173. Способ прогнозирования послеоперационной регенерации у пациентов с ложными суставами длинных трубчатых костей. /Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Варфоломеев В.Н., Штолько В.Н. // Заявка № 2013113940; приоритет изобретения от 28.03.2013; опубликовано 20.08.2014., Бюл. № 23.

78. Berchenko G.N., Kesyan G.A, **Urazgildeev R.Z.** Experimental morphological substantiation of application of the material collapan-S (containing silver nanoparticles) for replacement of bone defects // Tissue Engineering & Regenerative Medicine International Society, European Chapter Meeting. 2014, Genova. Italy. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2014. V. 8 (Suppl.1). P. 430-431