

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный
научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии
им. Н.Н.Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

УРАЗГИЛЬДЕЕВ РАШИД ЗАГИДУЛЛОВИЧ

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

14.01.15 - Травматология и ортопедия

14.03.02 - Патологическая анатомия

Научные консультанты:
доктор медицинских наук
Г.А. Кесян,
доктор медицинских наук,
профессор
Г.Н. Берченко

Москва 2015

Список сокращений

АОЗ – антиоксидантная защита

ДЛКИ – деминерализованные лиофилизированные костные имплантаты

ДОКП – детерминированные остеогенные клетки предшественники

ИОКП – индуцируемые остеогенные клетки предшественники

КМБ – костный морфогенетический белок

ММСК – multipotent mesenchymal stromal cell – мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки

ПОЛ – перекисное окисление липидов

ЧКДО – чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез

АО/ASIF – Arbeitensectionen osteosynthesis – Исследовательская группа АО

bFGF – основной фактор роста фибробластов

BMP – костный морфогенетический белок

ECGF – фактор роста эндотелиальных клеток

IGF – инсулиноподобный фактор роста

LCP – “Local contact plate” – пластина АО/ASIF с ограниченным контактом

PDEGF – эпидермальный фактор роста тромбоцитов

PDGF – тромбоцитарный фактор роста

PRP – Platelet Rich Plasma – обогащенная тромбоцитами аутоплазма

rhBMP – рекомбинантный костный морфогенетический белок

TGF – трансформирующий фактор роста

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. Патогенез и лечение нарушений консолидации переломов длинных костей конечностей на современном этапе (обзор литературы).	
1.1. Этиопатогенез нарушений репаративного остеогенеза переломов длинных костей конечностей	16
1.2. Современные аспекты оперативного лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей	23
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	
2.1. Общая характеристика экспериментального материала и методы исследования	34
2.1.1. Характеристика экспериментального материала	36
2.1.2. Клинико-рентгенологические методы исследования.....	39
2.1.3. Морфологические методы исследования	40
2.2. Общая характеристика клинического материала и методы исследования	
2.2.1. Характеристика клинического материала.....	40
2.2.2. Общеклинические методы исследования.....	44
2.2.3. Методы лучевой диагностики.....	45
2.2.4. Специальные методы исследования.....	47
2.2.5. Морфологические методы исследования	59
2.2.6. Статистический анализ клинического материала.....	60
ГЛАВА 3. Результаты экспериментально-морфологических исследований.	
3.1. Экспериментально-морфологические особенности формирования индуцированного ложного сустава длинных костей у лабораторных животных в условиях заведомо нестабильного остеосинтеза.....	62
3.2. Экспериментально-морфологическое обоснование влияния композитного материала содержащего гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное серебро на заживление костных дефектов	73

3.3. Экспериментально-морфологическое изучение реакции мягких тканей при использовании пленок-мембран, содержащие различные соотношения коллаген-гидроксиапатит.....82

ГЛАВА 4. Патогенетические особенности течения репаративной регенерации на основании современных клинических исследований.

4.1. Клинико-рентгенологические особенности ложных суставов длинных костей конечностей.....89

4.2. Клинико-морфологические особенности ложных суставов длинных костей конечностей.....93

4.3. Ангиографические аспекты изучения ложных суставов длинных костей конечностей.....111

4.4. Изучение состояния микроциркуляции мягких тканей в проекции ложных суставов.....115

4.5. Изучение роли системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) в патогенезе ложных суставов длинных костей конечностей.....123

4.6. Изучение роли оппортунистической вирусной инфекции в патогенезе ложных суставов длинных костей конечностей134

ГЛАВА 5. Новые аспекты в комплексном лечении больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

5.1. Сочетанное использование наноструктурированного препарата Коллапан и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы.....138

5.2. Использование композитного материала содержащий гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное серебро.....148

5.3. Применение аутологичных лейкоцитов, стимулированных в культуре клеток крови при лечении ложных суставов длинных костей конечностей, отягощенных вирусной оппортунистической инфекцией155

5.4. Использование пленок-мембран при оперативном лечении ложных суставов длинных костей конечностей159

ГЛАВА 6. Оценка результатов комплексного лечения больных с нарушениями консолидации длинных костей конечностей

6.1. Анализ ближайших результатов лечения.....	163
6.2. Анализ отдаленных результатов лечения.....	164
6.3. Алгоритм комплексного лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей.....	171
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	179
ВЫВОДЫ	201
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	203
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	204

ВВЕДЕНИЕ

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 [3]. Значительная часть из них — диафизарные переломы [50, 53, 108, 113, 167].

Несмотря на определенные достижения науки, процент 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, он колеблется от 6 до 27 % [43, 62, 69, 85, 91, 105, 114, 229, 197, 226, 229]. В то же время неудовлетворительные результаты лечения самих ложных суставов составляют от 5 до 40 %. [7, 9, 10, 86, 87, 103, 171]. Случаи стойкой потери трудоспособности у больных с ложными суставами длинных костей конечностей составляют 7,8–33,1% от общей инвалидности при травмах [27, 118], 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 [28, 38, 56, 73, 145, 205, 214].

Одними из наиболее перспективных 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 [4, 13, 14, 82].

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 свои индивидуальные недостатки. В связи с этим существует необходимость поиска новых факторов, обеспечивающих оптимальные условия костной регенерации [45, 17, 104, 147].

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 из себя депо факторов роста, являются частью новых биотехнологий, перспективных для оптимизации процессов регенерации костной ткани. Сообщения об изолированном [18, 199] и тем более сочетанном использовании PRP с биодеградируемыми имплантатами носят единичный характер.

Развитие осложнений обусловлено не только тяжестью и многокомпонентностью повреждений, но и нарушениями процессов регенерации поврежденных тканей, микроциркуляции, иммунодефицитными состояниями, метаболитными сдвигами в организме [98].

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 микрогемодиализации 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 микрогемодиализации 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 231 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 63 рисунками (фотографии, схемы, рентгенограммы и микрофотографии), 14 таблицами. Указатель использованной литературы содержит 238 источника, из них 121 отечественных и 117 иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ПАТОГЕНЕЗ И ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМОВ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Этиопатогенез нарушений репаративного остеогенеза переломов длинных костей конечностей

Репаративная регенерация кости — это сложный процесс, зависящий от системных и локальных факторов. Последнее десятилетие активно проводятся исследования, посвященные изучению восстановления кости после повреждения. Выявлено, что при переломе запускается последовательный каскад ответных реакций тканей, направленных на удаление мелких осколков кости и поврежденных тканей, реорганизацию, васкуляризацию и построение новой костной ткани, соединяющей костные отломки, и на формирование кости как органа [54, 55, 89, 109, 198, 235].

При замедленном заживлении перелома восстановления поврежденной кости в обычные сроки не происходит. Формируется первичная мозоль, но ее созревания и ремоделирования в положенные сроки не происходит. Обычно заживление наступает через год или более. Перелом расценивают как несросшийся, если в течение 6 месяцев отсутствуют рентгенологические признаки заживления или отсутствует положительная динамика в течение 3-месячного периода наблюдения. При несросшемся переломе происходит торможение репаративных процессов и полная остановка заживления [158, 208, 234, 236].

При несросшемся переломе противостоящие фрагменты сломанной кости соединяются фиброзной тканью, которая, метапластически изменяясь, может превращаться в волокнистый хрящ. При наличии подвижности в волокнистом хряще развиваются фибриноидные некрозы с последующим образованием полостей, выстланных синовиальными клетками, продуцирующими синовиальную жидкость, т.е. формируется ложный сустав [17].

Ряд авторов, рассматривая репаративный остеогенез как многоуровневый и многофазный процесс клеточной реакции на повреждение, отмечают, что большинство причин замедления или несращения переломов связано с ранней стадией регенерации, на которой возможен «биологический сбой» генетически заложенной программы восстановления ткани [50].

Большинство исследователей делят факторы, отрицательно влияющие на репаративный остеогенез после травматических повреждений кости, на общие и местные [65, 121, 131, 132, 162, 163, 174, 175, 188, 193, 195, 196, 211, 223, 230, 234].

Факторы первой группы связаны с сопутствующей соматической патологией (сахарный диабет, остеопороз, анемия, несовершенный остеогенез и др.), проводимой медикаментозной терапией (глюкокортикоиды, некоторые нестероидные противовоспалительные средства, препараты, блокирующие транспорт кальция, бисфосфонаты, цитотоксины, тетрациклин и т.д.), возрастом больного, вредными привычками (табакокурение, алкоголь).

Факторы второй группы — отсутствие надежной иммобилизации сегмента, неоднократные закрытые репозиции, неблагоприятные угловые остаточные смещения отломков; неоднократные смены методов лечения, высокая травматичность оперативного вмешательства, чрезмерное скелетирование отломков, использование массивных металлических имплантатов, угнетающих процессы остеорепарации, что приводит к развитию локального остеопороза, металлоза с последующим формированием нестабильности в системе «кость — имплантат» [39, 51, 83, 109, 135].

Кроме того, очень важной составляющей замедленной консолидации и несращений является сама травма, а именно высокоэнергетическая травма или травма высокой интенсивности — «high energy trauma», сопровождающаяся значительным повреждением кости, мягких тканей и

параоссальных структур; сочетанная или комбинированная травма; закрытые и открытые многооскольчатые переломы с малой площадью контакта между фрагментами; переломы со значительным посттравматическим отеком, который вызывает нарушение местного кровообращения; костная и мягкотканная интерпозиция [27, 66, 67, 126, 142].

По данным ряда исследователей, если среди всех переломов костей конечностей доля случаев с нарушением репаративной регенерации составляет 5%, то при высокоэнергетической травме частота замедленных или полных несращений может достигать 20% [17, 145].

Кость как высокоспециализированная ткань существует в теснейшей связи с кровеносной системой. Взаимосвязь путей гемоциркуляции в костной ткани проявляется не только в местных нутритивных процессах и в поддержании общего минерального равновесия внутренней среды организма, но и непосредственно в физиологической и репаративной регенерации костной ткани [23, 97, 107, 119, 180].

Заживление переломов протекает в несколько стадий [41, 54, 109, 150, 159].

Процесс заживления перелома кости проходит три основные, накладывающиеся друг на друга, фазы: воспаления, репарации, ремоделирования [23, 63]. В фазу воспаления сразу после перелома вследствие разрыва сосудов костномозгового канала, кортикальной пластинки, надкостницы и прилежащих мягких тканей между концами повреждённой кости в течение 12 ч формируется гематома. Развивается острое травматическое воспаление с миграцией в очаг повреждения полиморфноядерных лейкоцитов, моноцитов и лимфоцитов (24–48 ч), которые выделяют провоспалительные цитокины [164]. В последующем происходит организация гематомы, пролиферация фибробластоподобных элементов и эндотелиоцитов, формируется грануляционная ткань (48–72 ч). В фазу репарации выделяющиеся из элементов поврежденной кости

морфогенетические белки способствуют дифференцировке скелетогенных клеток в остеобласты и хондробласты.

Существует три потенциальных источника скелетогенных (мезенхимальных стволовых) клеток — периост, костный мозг и прилежащие мышечные ткани. Основным из них является периост. Клетки поврежденного периоста продуцируют морфогенетические белки, которые способствуют локальной адгезии и дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток; удаление периоста сопровождается значительным ослаблением процесса формирования костной мозоли. О мышечном происхождении мезенхимальных стволовых клеток свидетельствуют работы, в которых продемонстрирована возможность формирования очага эктопического остеогенеза при имплантации в мышцы деминерализованного костного матрикса или очищенных костных морфогенетических белков.

Основными источниками происхождения морфогенетических сигналов, инициирующих процессы регенерации кости, являются костный мозг, повреждённый костный матрикс, а также некоторые воспалительные цитокины (TNF- α , M-CSF, RANKL и др.), появляющиеся в процессе развития воспалительной реакции [160]. Хотя молекулярные основы заживления переломов кости изучены недостаточно, известно, что некоторые ростовые факторы и цитокины вовлечены в процесс регенерации и ремоделирования скелетной ткани. Так, члены семейства трансформирующего фактора роста TGF- β (группа гомологичных гетеродимерных белков), которые включают костные морфогенетические белки, контролируют ряд процессов репарации кости [151]. На модели заживления перелома большеберцовой кости мыши в сроки до 28 дней с использованием молекулярных проб было показано, что в первые 24 часа наибольшая активность была характерна для BMP-2 и GDF-8 [159, 176]. К 7-м суткам в период активного образования хряща наибольшая экспрессия была характерна для коллагена II типа и других стимулирующих хондрогенез белков: GDF-5, TGF- β 2 и TGF- β 3. Экспрессия BMP-3, BMP-4, BMP-7 и BMP-8 имела место в ограниченный период времени между 14 и 21

сутками в центральной части области перелома, где шли резорбция кальцифицированного хряща и активная пролиферация остеобластов.

Заживление перелома реализуется посредством двух механизмов — эндостальной и интрамембранной оссификации. В обоих случаях в ответ на локальное повышение уровня ростовых факторов и цитокинов мезенхимальные стволовые клетки мигрируют в область перелома и дифференцируются в хондробласты или остеобласты [227, 231]. При этом формируется первичная мозоль, состоящая из смеси хряща, грубоволокнистой кости и фиброзной ткани. Эта мозоль заполняет промежуток между отломками кости, соединяет и стабилизирует перелом, достигая своих максимальных размеров к концу 2–3-й недели (при неосложнённых переломах). Большое влияние на направление дифференцировки мезенхимальных стволовых клеток оказывают механические условия микроокружения области перелома. Так, наличие подвижности способствует дифференцировке скелетогенных клеток в хондробласты и формированию хрящевой мозоли. Последняя не содержит сосудов, однако в процессе последующего созревания и кальцификации подвергается васкуляризации, ремоделированию и замещению грубоволокнистой губчатой костью (энхондральная оссификация). При хорошей стабилизации отломков мезенхимальные стволовые клетки в области перелома дифференцируются в остеобласты, формирующие в последующем костную мозоль, не содержащую хрящ (интрамембранный остеогенез). Остеогенные клетки при наличии хорошего кровоснабжения дифференцируются в остеобласты, образующие новые костные трабекулы [137]. В отсутствии или при недостатке кровеносных сосудов (наружная часть костной мозоли) плюрипотентные клетки дифференцируются в хондробласты, формирующие хрящ.

В первичной мозоли выделяют три зоны: эндостальную мозоль, образующуюся в костномозговой полости; интермедиарную мозоль, соединяющую концы кортикальных пластинок; и периостальную мозоль, которая формируется вокруг противостоящих концов костных отломков.

Периостальная и эндостальная мозоли — образования временные, выступающие в роли фиксаторов отломков, необходимых для процесса сращения. Сращение отломков по линии перелома происходит за счет интермедиарной мозоли, которая формируется позднее периостальной и эндостальной. Наименее выражена эндостальная мозоль, в которой костеобразование идет, как правило, по десмальному типу без предварительной хрящевой стадии [23]. В фазу ремоделирования происходит реконструкция структуры кости с изменением прочностных характеристик, при этом путём резорбции примитивной кости и образования на её месте более зрелой пластинчатой кости, обеспечивающей прочное костное соединение в месте перелома (после 6-й недели), формируется вторичная мозоль. Хрящевая мозоль подвергается энхондральной оссификации и замещается грубоволокнистыми костными трабекулами. Остеокласты, число которых в эту стадию увеличивается, резорбируют минерализованную мёртвую кость, а также излишнюю трабекулярную грубоволокнистую кость первичной мозоли. Одновременно пролиферирующие остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, формирующие новые костные трабекулы, ориентированные соответственно линиям механического напряжения, которым подвержена мозоль, т. е. грубоволокнистая кость первичной мозоли постепенно удаляется и замещается пластинчатой костью. При этом формируются гаверсовы системы, в которых новообразованные остеоны одного отломка пересекают линию перелома и внедряются в другой отломок. Периостальная мозоль почти полностью исчезает, интермедиарная мозоль постепенно превращается в компактную кость с характерной остеонной структурой, эндостальная мозоль перестраивается в костномозговую полость с элементами губчатой кости [23]. Прочное соединение отломков возникает лишь после перестройки всей первичной мозоли, окружающей область перелома, с образованием новых гаверсовых систем, которые, проходя через линию перелома, скрепляют отломки между собой. По окончании этого

процесса может полностью восстановиться первоначальная конфигурация кости, при этом на рентгенограмме место перелома не определяется.

Первичное заживление перелома — заживление, особенно кортикальной кости, реализуемое в условиях устойчивого остеосинтеза и не сопровождающееся образованием массивной периостальной (фиброзно-хрящевой) мозоли. Оно характеризуется быстрым восстановлением (до 5 недель) нормальной структуры и функции повреждённой кости. Вторичное заживление перелома идет через фазу образования фиброзно-хрящевой мозоли, наблюдается при подвижности отломков и неплотном их прилегании [23, 63, 141, 151, 160, 176, 227].

Анализ данных литературы показал, что выделение двух типов консолидации переломов, первичного и вторичного, весьма относительно. Между ними и внутри каждого из них существует множество промежуточных форм. Как правило, вывод о типе сращения делается на основании только клинико-рентгенологической картины, что не совсем верно. Применение современных накостных и внутрикостных имплантатов создает определенные предпосылки для первичного сращения. Однако оба этих метода имеют один базовый недостаток — узкий диапазон стабильности. В статическом варианте они обеспечивают абсолютную стабильность. Это означает, что всю так называемую функциональную нагрузку несет на себе фиксатор, полностью выключая из этого процесса сами отломки, а потому обеспечить оптимальный баланс сил на их стыке невозможно. Если даже предположить, что фиксатор был установлен при плотном контакте отломков, то в процесс фиксации за счет лизиса их некротизированных поверхностей происходит увеличение диастаза между ними. Поэтому в условиях абсолютной стабильности репаративная регенерация идет по субституционному пути, т.е. костная мозоль представлена атрофичной, структурно дезориентированной костной тканью, значительно отличающейся от прилежащей интактной кости. По сути данное состояние следует классифицировать не как первичное сращение, а как

«склеивание» отломков остеоподобной тканью, чем и объясняется низкая механическая прочность мозоли. В этом отношении аппараты наружной фиксации в спицевой и спице-стержневой комплектации при лечении больных с несросшимися переломами и ложными суставами более предпочтительны. В связи с этим динамическим и упруго-эластическим свойствам металлофиксаторов уделяется столь пристальное внимание [70].

Однако многие морфологические аспекты заживления переломов кости еще недостаточно изучены. Требуют уточнения механизмы торможения роста, созревания и ремоделирования костной мозоли, вопросы соотношения воспаления, регенерации и фиброза при замедленном заживлении и несрастающихся переломах. Традиционные средства и методы лечения переломов не всегда предупреждают развитие различных осложнений. Все это оправдывает целесообразность дальнейшего изучения механизмов заживления переломов кости, поиск новых материалов и способов лечения, направленных на активизацию репаративных процессов при заживлении обычных и осложнённых переломов [17, 180].

1.2. Современные аспекты оперативного лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей

В последние годы повреждения костей скелета приобретают всё более тяжёлый и сложный характер вследствие усиления процессов урбанизации, роста числа дорожно-транспортных происшествий и общего количества травм, нанесённых движущимися механизмами на производстве. Несмотря на определенные достижения науки, процент неудовлетворительных исходов лечения высокоэнергетических повреждений, приводящих к таким осложнениям, как замедленная консолидация и несращение переломов, формирование ложных суставов и дефектов длинных костей конечностей, не имеет тенденции к снижению [76]. По данным разных авторов, процесс лечения переломов длинных костей конечностей в 6–27% случаев осложняется несращениями и развитием ложных суставов [43, 62, 69, 85, 91,

105, 114, 197, 226, 229]. Вместе с тем неудовлетворительные исходы лечения самих ложных суставов составляют не меньшую цифру [7, 9, 10, 86, 87, 104, 117, 171].

Анализ последних публикаций отечественных и зарубежных авторов показывает, что выбор метода лечения (консервативный или оперативный) и имплантатов для остеосинтеза (внутренний — интрамедуллярный, накостный или наружный (различного рода спицевые, стержневые или гибридные аппараты внешней фиксации)), как правило, не является предметом дискуссий. Преимущественно хирургический подход к лечению, выбор конкретного вида имплантатов для остеосинтеза уже достаточно давно определены, и в настоящее время речь идет лишь об их модернизации [106]. Конструирование новых систем компрессионно-дистракционных аппаратов, изделий для функционально стабильного и минимально инвазивного остеосинтеза неизбежно имеет пределы, обусловленные биологическими свойствами тех тканей, обеспечить оптимальную регенерацию которых они призваны [34].

Недостаток фиксирующих металлических имплантатов — необходимость их последующего удаления. Известно, что процесс удаления внутреннего фиксатора, особенно на неоднократно оперированном сегменте, по своей сложности и травматизации костных и мягкотканых структур соизмерим, а иногда и превосходит первичный остеосинтез. Одной из современных тенденций развития технологий остеосинтеза является разработка фиксаторов из биорезорбируемых полимеров. Известно около 40 видов различных биополимеров, которые в качестве фиксаторов проходят экспериментальные и клинические испытания. Среди них выделяются полимеры на основе полилактидов и полигликолидов. Однако отношение к ним специалистов неоднозначное. Настораживают случаи позднего развития воспалительной реакции при использовании массивных имплантатов. Поэтому в настоящее время проходят апробацию композиты на их основе с добавлением биорезорбируемых керамик, с регулируемым процессом

биорезорбции, остеointеграции и остеoиндукции, что, возможно, позволит нивелировать отрицательные качества материалов [30, 94, 152, 233].

На сегодняшний день наиболее распространенным способом оперативного лечения ложных суставов является резекция концов отломков до жизнеспособной костной ткани (до появления „капли росы”) со вскрытием костномозгового канала проксимального и дистального отломков, иссечением межотломковых рубцовых тканей, с костной пластикой, различными видами остеоперфораций и стабильным остеосинтезом [5, 8, 58, 103, 115, 134, 149]. Кроме того, широко используются закрытые способы лечения ложных суставов с применением компрессионного остеосинтеза аппаратами внешней фиксации или интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза без вмешательства непосредственно в зону ложного сустава. Однако, как правило, хирургическое лечение ложных суставов проводится у пациентов, перенесших оперативные вмешательства в связи с данной патологией, зачастую — неоднократно. Установленные металлоконструкции (в большинстве своем накостные или внутрикостные фиксаторы) у многих пациентов нестабильны, деформированы или вовсе сломаны, и, следовательно, требуют удаления [111].

В современной клинической практике для оптимизации процессов репаративного остеогенеза в области несращения применяются различные материалы — от аутокости (свободные костные аутооттрансплантаты или на сосудистой ножке) до различного рода аллотрансплантатов и синтетических биоактивных имплантатов [25, 56, 96, 110, 120, 156, 170, 179, 203, 205, 206, 210].

Аутогенная губчатая кость является «золотым стандартом» среди средств для оптимизации репаративной регенерации поврежденной кости, так как обладает остеокондуктивными, остеoиндуктивными и остеогенными свойствами [147, 148, 155, 182, 191, 209]. Однако процедура забора аутокости увеличивает время и расширяет объем оперативного вмешательства. Наиболее частыми осложнениями, связанными с забором донорского

материала, являются повреждения сосудов и нервов, образование гематом, развитие хронических болей неврогенного характера, возникновение гнойно-воспалительных осложнений, косметический дефект. Имеются также ограничения объема забираемого материала. Помимо этого, большинство остеогенных клеток погибает в ближайшее время после имплантации, аутогенная кость быстро резорбируется и деградирует до полного заживления костного дефекта [13, 144, 202, 219]. Использование васкуляризированных надкостнично-кортикальных аутооттрансплантатов дает лучшие результаты [37, 61, 74, 179], однако сложность и трудоемкость методики, необходимость специализированного микрохирургического оборудования и обученного квалифицированного персонала затрудняют внедрение ее в широкую клиническую практику.

В качестве альтернативы аутоотканям в восстановительных операциях все чаще стали использовать материалы аллогенного происхождения, в частности деминерализованные лиофилизированные костные имплантаты (ДЛКИ), обладающие как остеокондуктивными, так и остеоиндуктивными свойствами. Остеоиндукция позволяет активно воздействовать на слабое в остеогенном отношении ложе, побуждая кость к регенерации [112]. Вместе с тем показано, что остеоиндуктивные возможности готовых ДЛКИ значительно отличаются. Так, по результатам проведения медицинских экспертиз свойств деминерализованных имплантатов, изготовленных по единой технологии в различных тканевых банках Европы, было установлено, что часть материалов не обладает теми качествами, которые им приписывают, а 10–15% готовых изделий характеризуются полным отсутствием остеоиндуктивных свойств [173, 218]. Это может быть связано как с особенностью заготовки имплантата, так и выбором донора. Воздействие на костный имплантат различными веществами при его деминерализации, стерилизации, консервации способно снизить количество биоактивных элементов, влияющих на регенерацию костной ткани. В связи с этим точку зрения о преимуществе деминерализованной кости перед

другими имплантатами разделяют не все авторы. Наряду с ускорением остеоинтеграции имплантаты могут стать фактором передачи от донора к реципиенту различных инфекционных заболеваний и причиной развития иммуногенных осложнений. Существуют также ограничения религиозного характера [12, 25].

Неудовлетворенность хирургов результатами лечения, сложность и травматичность оперативного вмешательства побуждают к поиску новых средств и способов влияния на репарацию костной ткани. Описано использование в сочетании с общепринятыми методами биологической стимуляции, применение X-образной остеотомии концов отломков, нативного аутогенного костного мозга, индуцированного кристаллическим химотрипсином, экстра-, эндостальной декорткации, использование различных биологических комплексов [2, 6, 8, 17, 38, 47, 64, 103, 145, 152, 197, 205, 213, 224].

Одними из наиболее перспективных материалов для стимуляции остеогенеза и замещения костных дефектов при несросшихся переломах и ложных суставах длинных костей конечностей являются комплексные материалы на основе синтетического гидроксиапатита как наиболее близкого по своему составу к костной ткани человека. Эффективность использования биосовместимых рассасывающихся гидроксиапатитсодержащих материалов обусловлена тем, что, выполнив функцию временной направляющей решетки для регенерации поврежденных тканей, они замещаются новообразованной костью. Белок соединительной ткани — коллаген — является неспецифическим стимулятором репаративных процессов, в том числе и в костной ткани. Комплексные препараты — гидроксиапатит с коллагеном — сочетают в себе положительные качества синтетических полимеров и тканевых трансплантатов [4, 14, 15, 17, 20, 44–47].

Определен целый ряд различных биологических веществ, которые имеют высокий потенциал к стимуляции остеогенных клеток: факторы роста, включающие костные морфогенетические белки (*bone morphogenetic proteins*

– *BMPs*), трансформирующий фактор роста (*Transforming growth factor TGF- β*), фибробластический фактор роста (*Fibroblast growth factor - FGF*), тромбоцитарный фактор роста (*Platelet-derived growth factor – PDGF*), инсулиноподобные факторы роста (*Insulin – like growth factors – IGFs*). Среди этих факторов наиболее изучены костные морфогенетические белки. Впервые при изучении деминерализованного костного матрикса было открыто качество, названное остеиндукцией [232]. Позднее были идентифицированы белки, оказывающие стимулирующий эффект, которые были определены как костные морфогенетические белки (КМБ). С развитием генных технологий удалось выделить и идентифицировать более 20 видов КМБ. Они синтезируются различными типами клеток и являются важными регуляторами роста и развития тканей. В область травматического повреждения КМБ попадают при дегрануляции тромбоцитов и секреции их макрофагами [16, 217]. Значительным прорывом на пути использования КМБ для стимуляции репаративного остеогенеза в клинической практике стало выделение фрагмента ДНК, ответственного за биосинтез КМБ, что в сочетании с возможностями генной инженерии позволило получить рекомбинантные КМБ человека (*rhBMP*). Локальное использование КМБ, способных непосредственно воздействовать на предшественника остеобластов, на настоящий момент является одним из перспективных [125, 140, 165, 187, 190, 216]. Усиление остеогенеза при местном применении КМБ было неоднократно продемонстрировано как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Наиболее изучены *rhBMP-2* и *rhBMP-7*. Костные морфогенетические белки инъецируют в область травматического повреждения или помещают на матрицах (исследованы матрицы из коллагена) непосредственно в область костного дефекта. Кроме того, в качестве матриц могут быть использованы различные сополимеры на основе лактидов и полигликолидов. Полученные положительные результаты лечения позволили заключить, что КМБ могут быть альтернативой костным аутотрансплантатам и использоваться при лечении обширных костных

дефектов [33, 153, 183, 187, 190, 200, 225, 228]. Однако остается открытым вопрос об оптимальном носителе морфогенетических белков.

В настоящее время остеоиндуктивный морфогенетический белок производится за рубежом, однако стоимость его чрезвычайно высока, поэтому в России он практически не применяется. В отечественной литературе имеются единичные сообщения о синтезировании костных морфогенетических белков для экспериментальных лабораторных исследований [80].

Клинические наблюдения показывают, что перспективы улучшения результатов лечения патологии костей только за счет совершенствования механического соединения и удержания отломков в основном исчерпаны. Количество создаваемых технологий на современном этапе уже не столь заметно переходит в качество лечения. В связи с этим «биологическое направление» как дополнительный метод лечения пациентов, в том числе с нарушением репаративной регенерации, основанное на использовании клеточных технологий и биоимплантологии, привлекает столь пристальное внимание специалистов во всем мире [49, 79, 143, 201, 212, 213, 237]. Отработка подобных технологий перешагнула порог исследовательских лабораторий и входит в повседневную клиническую практику [129]. Новые данные клинических апробаций, однако, вызывают противоречивые суждения и требуют более пристального рассмотрения.

Показанием к применению клеточных технологий, а именно мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) [multipotent mesenchymal stromal cells], является возникновение так называемого состояния «остеогенной недостаточности», когда собственный камбиальный резерв костной ткани организма не в состоянии обеспечить надлежащий уровень остеорепарации [123, 139]. Именно такими повреждениями являются костные дефекты при многооскольчатых переломах, замедленно консолидирующиеся переломы и ложные суставы длинных костей конечности [161, 166, 204, 220]. Однако, по мнению ряда авторов,

применение клеточных технологий требует более сдержанного подхода в связи с тем, что кости данной локализации имеют все клеточные источники для регенерации — периост, эндост, строму костного мозга и клетки периваскулярного окружения. Следовательно, те условия, в которых собственный камбиальный резерв не смог реализовать свои пролиферативные и дифференцировочные потенции, будут являться и противопоказаниями к имплантации тканеинженерных эквивалентов костной ткани [34].

Помимо культивирования стромальных клеток, тканевой инженеринг подразумевает и трансплантацию последних на биосовместимом носителе. По данным современных источников, помимо оптимизации методов культивирования идут поиски адекватных носителей, т.е. речь идет об их сочетанном использовании. Требования, предъявляемые к материалам, из которых могут быть изготовлены носители, стандартны — это должен быть нетоксичный биodeградируемый материал, который обладал бы способностью к остеокондукции, остеоиндукции, остеопротекции, а заселение его клетками придавало бы ему и свойства остеогенности. Спектр материалов для изготовления носителей довольно широк и на сегодняшний день выделить какой-либо один, оптимальный, не представляется возможным. Для интересов тканевой инженерии костей могут использоваться остеопластические материалы — деминерализованный костный матрикс (ДКМ), трехмерные матрицы из полимолочных и полигликолевых кислот, коллагеновые криогели, стеклокристаллические материалы — биоситаллы, аналоги костного минерала — гидроксиапатит, трикальцийфосфат, а также полисахариды природного происхождения — хитозан, полигидроксиалканоаты, альгинаты и др. [42, 71, 84, 124, 128, 148, 184, 207, 237]. Каждый из перечисленных материалов обладает своими достоинствами и недостатками. Например, для получения ДКМ требуется наличие специализированной лаборатории («костного банка»), а сам процесс должен иметь надлежащее юридическое сопровождение. Кроме того,

изготовление таких материалов, а именно обработка агрессивными жидкостями — концентрированными кислотами, пергидролем, делает поверхность материала существенно ограничивающей адгезию культивированных клеток [35] и, следовательно, заставляет предлагать способы преодоления этого обстоятельства при помощи дополнительных обработок. Вместе с тем наличие в ДКМ биологически активных веществ — КМБ, сохранение естественной остеоархитектоники делает этот материал весьма привлекательным для костной пластики и целей тканевой инженерии.

Полимеры органических кислот (полимолочной и полигликолевой) и родственные им соединения лишены отмеченных недостатков, однако имеют другие — быстрый срок резорбции в случае изготовления тонкостенных губчатых матриц, не всегда соответствующий биологическим особенностям регенерации костной ткани, локальное снижение рН в области имплантата [24]. Возможность создавать такие материалы с регулированием сроков резорбции ставит их в категорию оптимальных [122, 215].

Стеклокерамические материалы (биоситалы) хорошо совместимы с клетками остеогенной линии [34, 127]. Однако они, напротив, обладают слишком длительным сроком резорбции. Перспективными соединениями для целей тканевой инженерии являются криогели на основе коллагена или других полимеров. Технология их изготовления позволяет регулировать размер и количество микропор, срок биодеградации в организме реципиента [146, 192, 194].

В заключение можно отметить, что в мире накоплен достаточно большой экспериментальный, в меньшей мере клинический, опыт изучения клеточных технологий в травматологии и ортопедии. Основные пути их применения преимущественно сформировались. Однако остаётся множество вопросов, ответы на которые еще предстоит найти. В процессе культивирования клетки находятся вне физиологического окружения. Использование факторов роста, отсутствие контроля со стороны иммунной системы, и возможно, факторов, контролирующих клеточную пролиферацию

и апоптоз, могут являться фактором повышенного риска злокачественной трансформации. Следовательно, вопросы, касающиеся возможности спонтанного изменения свойств ММСК при их культивировании *in vitro* и даже о приобретении ими опухолевого потенциала, остаются открытыми [100]. При анализе кариотипа клеток CD90 — одного из основных маркеров мезенхимальных стромальных клеток, было обнаружено, что от 5 до 23% клеток в культуре несут множественные хромосомные aberrации, как числовые, так и структурные [32]. Таким образом, риск возникновения новообразований у человека при трансплантации клеток представляет собой реальную угрозу [138, 142].

Исходя из вышесказанного, многие исследователи при разработке биотехнологий отдают предпочтение использованию собственных структур организма — костного мозга, аутологичных клеток крови [31, 90, 116, 130, 133, 154, 222]. Применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (PRP — Platelet-Rich Plasma) стало одним из направлений в реконструктивно-восстановительной хирургии [16, 18, 19, 26, 46, 47, 49, 78, 99, 116, 157, 177, 199, 221]. В α -гранулах тромбоцитов выявлено свыше 30 ростовых факторов, из которых наиболее важное значение для регенерации кости имеют тромбоцитопродуктивный фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и трансформирующий фактор роста (TGF- β). Последний представляет собой большую группу белков, из них TGF- β_1 и морфогенетические белки кости модулируют клеточную пролиферацию и дифференцировку малодифференцированных клеток в остеобласты, увеличивают синтез внеклеточного матрикса кости и ингибируют его деградацию [16,47].

В данном случае в качестве живых клеток используется концентрат собственных тромбоцитов, которые, разрушаясь в костном дефекте, выделяют многочисленные факторы роста, запускающие и активирующие процессы остеогенеза. Продолжается поиск оптимальных носителей-матриц. [48, 74, 136, 172, 178, 181, 189].

Таким образом, количество предложенных методов свидетельствует о необходимости продолжения поиска современных, доступных, экономически менее затратных способов оптимизации репаративного остеогенеза, которые позволили бы сохранить достоинства традиционных методов и максимально сократили их недостатки.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика экспериментального материала и методы исследования.

Экспериментальная часть работы выполнена в условиях вивария (зав. О.С. Зайцева), отдела экспериментальной травматологии ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (зав. — д-р мед. наук А.Н. Шальнев) на 180 беспородных половозрелых белых крысах-самцах массой 250 ± 20 г в возрасте 4–6 мес. Животных содержали в условиях вивария при 12-часовом периоде освещения, комнатной температуре $20 \pm 2^\circ\text{C}$, влажности 50–70%. Кормление животных осуществляли согласно установленному рациону с применением комбикорма для лабораторных крыс и мышей. Эксперименты выполняли в соответствии с этическими нормами обращения с животными, с соблюдением рекомендаций и требований Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), а также в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 № 755).

Всего выполнено **три серии** экспериментов, в каждой из которых было использовано по 60 животных.

В **I серии** изучали особенности формирования индуцированного ложного сустава при заведомо нестабильном остеосинтезе и без остеосинтеза. При выборе моделей учитывали прежде всего то, что они должны быть максимально приближены к клиническим условиям. Согласно современным данным, а также собственным наблюдениям при обращении в специализированные стационары значительная доля (по нашим данным (основная клиническая группа) до 36,2%) больных с несращениями после оперативного лечения имели нестабильные конструкции. Исходя из этих позиций, важно было, основываясь на морфологических данных, оценить состояние костного и мягкотканного компонентов в месте несращения

(степень rareфикации кортикальной пластины, особенности кровоснабжения, склероз замыкательной пластины и т.д.) и обосновать возможность их регенерации при использовании различных методов стимуляции репаративного остеогенеза в области ложного сустава в клинической практике.

Во II серии экспериментов (3 группы животных) на основании данных морфологического исследования изучали особенности влияния препарата Коллапан-Г (гидроксиапатит, коллаген и антибиотик гентамицин) и нового композитного препарата, состоящего из гидроксиапатита, коллагена и нульвалентного наноструктурированного серебра, на заживление костных дефектов. Данные группы сравнивались с контрольной группой. При выборе модели (краевой костный дефект мышелка большеберцовой кости задней конечности крысы) для изучения влияния композитных материалов на заживление костных дефектов руководствовались опытом проведенных ранее собственных экспериментальных исследований, а также аналогичных исследований по другим имплантатам при изучении их остеоиндуктивных, остеокондуктивных и биосовместимых свойств. Использование циркулярного костного дефекта как экспериментальной модели потребовало бы фиксации металлоконструкциями или замены мелких лабораторных животных на более крупные (например, на кроликов), что привело бы к расширению объема эксперимента.

В III серии экспериментальной части работы (3 группы животных) оценивали эффективность применения пленок-мембран, содержащих коллаген и гидроксиапатит в различных соотношениях, и их биосовместимость с тканями организма животных. Выбор модели обусловлен тем, что изучение биосовместимости различных имплантатов оптимальнее всего проводить на мышечной ткани мелких лабораторных животных.

Все использованные в работе композитные материалы на основе гидроксиапатита произведены фирмой «Интермедапатит» (Россия, регистрационный номер ФСР 2011/10304, ТУ 9393-003-26948713-2006.

Морфологические исследования выполнены в условиях патологоанатомического отделения (зав. — д-р мед. наук проф. Г.Н. Берченко) ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.

2.1.1. Характеристика экспериментального материала

2.1.1.1. Экспериментальные особенности формирования индуцированного ложного сустава длинных костей у лабораторных животных в условиях заведомо нестабильного остеосинтеза и без остеосинтеза.

Эксперименты выполнены на 60 крысах, разделенных на 2 группы. Животных выводили из эксперимента на 7, 14, 30, 45 и 60-й день эксперимента по 6 особей из каждой группы.

А. Модель индуцированного ложного сустава бедренной кости у крыс с остеотомией диафиза бедренной кости и интрамедуллярным остеосинтезом спицей (1-я группа, n=30).

При выполнении интрамедуллярного остеосинтеза использовали металлическую спицу диаметром 0,6 мм (кистевая), изготовленную из нержавеющей стали марки 1Х18Н9Т (30 животных).

После введения животного в наркоз и традиционной обработки области оперативного вмешательства по Филончикову по латеральной поверхности бедра осуществляли продольный разрез кожи и подкожной жировой клетчатки длиной 1 см, отступив 3–5 мм от верхушки большого вертела бедренной кости. Послойно тупо и остро рассекали подлежащие мягкие ткани, мобилизовали бедренную кость на границе верхней и средней трети. Далее с помощью циркулярной фрезы осуществляли остеотомию бедренной кости. Проксимальный фрагмент выводили в рану, через его костномозговой канал проводили с использованием дрели металлическую спицу заведомо

меньшего диаметра сечения костномозгового канала, ретроградно до тех пор, пока его конец не обнаруживался под кожей в области ее большого вертела. Затем выполняли дополнительный разрез кожи над верхушкой спицы и после удаления сгустков крови проводили репозицию костных фрагментов, кистевую спицу из надвертельной области антероградно вводили в дистальный фрагмент кости. Операционную рану обрабатывали антисептиком и зашивали послойно наглухо. В послеоперационном периоде всем крысам предоставляли свободный динамический режим.

Б. Модель индуцированного псевдоартроза бедренной кости у крыс с остеотомией диафиза бедренной кости и без последующего его остеосинтеза (2-я группа, n=30).

В данной группе производилась только поперечная остеотомия диафиза бедренной кости без дальнейшего остеосинтеза.

При выведении животного из опыта выделяли бедренную кость, материал оценивали макроскопически, фотографировали на цифровую фотокамеру. Далее выполняли рентгеновский снимок макропрепарата, металлическую спицу удаляли.

2.1.1.2. Экспериментальные особенности влияния композитного материала, содержащего гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное серебро, на заживление костных дефектов.

Во II серии также использовано 60 животных, разделенных на 3 группы.

Экспериментальная модель. После введения животного в наркоз производили разрез мягких тканей в проекции верхней трети правой голени крысы. Тупым и острым путем обнажали верхнюю треть большеберцовой кости. В проекции внутреннего мыщелка с помощью шаровидной фрезы диаметром 2,5 мм осуществляли трепанацию большеберцовой кости в метаэпифизарной зоне с формированием дефекта диаметром и глубиной до

3,5 мм и с обнажением костномозгового канала. В дефект имплантировали исследуемый материал. Далее всем животным послеоперационные раны ушивали наглухо. Кожные покровы оперированной конечности обрабатывали раствором бриллиантовой зелени. Во 1-ю группу (контрольную) вошли 18 животных, которым в сформированный дефект ничего не вводили. Во 2-й группе ($n=21$) животным был имплантирован наноструктурированный препарат, содержащий гидроксиапатит, коллаген и антибиотик гентамицин (Коллапан-Г). В 3-ю, основную, группу вошло 21 животное, которым в дефект имплантировали наноструктурированный препарат, содержащий гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное серебро.

Животных выводили из эксперимента на 7, 14, 30 и 45-е сутки.

2.1.1.3. Экспериментальное изучение реакции мягких тканей при использовании пленок-мембран, содержащих коллаген и гидроксиапатит в различных соотношениях

Проведена экспериментальная работа с использованием биологических **пленок-мембран**, содержащих различное соотношение гидроксиапатита и коллагена. Работа выполнена на 60 беспородных половозрелых белых крысах самцах массой 250 ± 20 г., разделенных на 3 группы в зависимости от соотношения гидроксиапатита и коллагена: 1-я группа — 90% гидроксиапатит, 10% коллаген; 2-я группа — 10% гидроксиапатит, 90% коллаген; 3-я группа — 30% гидроксиапатит, 70% коллаген (табл. 2.1.1.3).

Экспериментальная модель. После введения животного в наркоз выполняли послойный разрез мягких тканей в межлопаточной области справа и слева по паравертебральной линии. Вскрывали фасцию и в межмышечное пространство вводили препарат в виде пленки размером 1 x 0,5 см. Рану послойно ушивали. Кожные покровы оперированной конечности обрабатывали раствором бриллиантовой зелени.

Животных выводили из эксперимента на 3, 7, 14 и 30-й день.

Таблица 2.1.1.3.

Распределение животных по группам и срокам выведения из эксперимента.

Группа животных	Срок выведения из эксперимента, день				
	3-й	7-й	14-й	30-й	итого
1-я группа (90:10)	3	5	5	5	18
2-я группа (10:90)	3	6	6	6	21
3-я группа (30:70)	3	6	6	6	21
Всего ...	9	17	17	17	60

Примечание. В скобках указано соотношении гидроксиапатита и коллагена в использованных пленках мембранах.

2.1.2. Клинико-рентгенологические методы исследования

В течение эксперимента проводили визуальное наблюдение за лабораторными животными в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде (общее состояние, поведение, аппетит, опороспособность оперированной конечности, состояние кожного покрова и мягких тканей в области операции).

После выведения из эксперимента животных I серии выделяли бедренную кость, материал оценивали макроскопически, фотографировали на цифровую фотокамеру, производили рентгеновский снимок макропрепарата. Далее металлофиксатор удаляли.

После выведения животных II и III серии из опыта выделяли исследуемый материал, визуально оценивали с помощью операционного микроскопа с 3- и 5-кратным увеличением и фотографировали на цифровую фотокамеру.

2.1.3. Морфологические методы исследования.

Биологический материал фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина (рН 7,2–7,4), затем декальцинировали в 12% растворе азотной кислоты, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону и изучали в светооптическом микроскопе OLYMPUS B X 51 (Япония).

2.2. Общая характеристика клинического материала и методы исследования

2.2.1. Характеристика клинического материала

Работа основана на анализе лечения 423 больных с ложными суставами длинных костей конечностей, находившихся на стационарном лечении в 8-м травматолого-ортопедическом отделении ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава РФ в период с 2002 по 2014 г. (зав. отделением — акад. АМН О.В. Оганесян, с 2011 г. — проф. Г.А. Кесян). 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 (резекция концов отломков, формирующих ложный сустав, как правило, до появления признака «кровавой росы»; вскрытие костномозгового канала, костная аутопластика, металлоостеосинтез).

Таблица 2.2.1.1. Распределение больных основной группы по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы					Итого
	19–30	31–40	41–50	51–60	> 60	
М	45 16,6%	54 19,9%	43 15,9%	31 11,4%	7 2,6%	180 66,4%
Ж	19 7,0%	20 7,4%	26 9,6%	23 8,5%	3 1,1%	91 33,6%
Всего ...	64 23,6%	74 27,3%	69 25,5%	54 19,9%	10 3,7%	271 100%

Таблица 2.2.1.2. Распределение больных контрольной группы по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы					Итого
	19–30	31–40	41–50	51–60	> 60	
М	27 17,8%	30 19,7%	24 15,8%	15 9,9%	4 2,6%	100 65,8%
Ж	11 7,2%	15 9,9%	14 9,2%	11 7,2%	1 0,7%	52 34,2%
Всего ...	38 25,0%	45 29,6%	38 25,0%	26 17,1%	5 3,3%	152 100%

Как видно из таблиц 2.2.1.1. и 2.2.1.2. распределение больных по возрасту и полу было примерно одинаковым. 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

Таблица 2.2.1.3. Распределение больных основной группы по механизму травмы

Механизм травмы	Количество больных
Бытовая	68 (25,1%)
Производственная	30 (11,1%)
Автодорожная	138 (50,9%)
Спортивная	28 (10,3%)
Кататравма	7 (2,6%)
В с е г о ...	271 (100%)

Таблица 2.2.1.4. Распределение больных контрольной группы по механизму травмы

Механизм травмы	Количество больных
Бытовая	42 (27,6%)
Производственная	15 (9,9%)
Автодорожная	74 (48,7%)
Спортивная	16 (10,5%)
Кататравма	5 (3,3%)
Всего ...	152 (100%)

Как видно из таблиц 2.2.1.3 и 2.2.1.4, 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 способу первичного лечения как в основной, так и в контрольной группе преобладал оперативный — накостный, интрамедуллярный и далее чрескостный остеосинтез (таблицы 2.2.1.5. и 2.2.1.6.).

Таблица 2.2.1.5. Распределение больных основной группы по локализации повреждений и способу первичного лечения

Локализация	Способ лечения				Итого
	консервативный	оперативный			
		ЧО	НО	ИО	
Бедро	3 (1,1%)	4 (1,5%)	44 (16,2%)	20 (7,4%)	71 (26,2%)
Голень	6 (2,2%)	16 (5,9%)	96 (35,4%)	5 (1,9%)	123 (45,4%)
Плечо	15 (5,5%)	-	41 (15,1%)	9 (3,3%)	65 (24,0%)
Предплечье	2 (0,7%)	-	8 (3,0%)	2 (0,7%)	12 (4,4%)
Всего	26 (9,6%)	20 (7,4%)	189 (69,7%)	36 (13,3%)	271 (100%)

Примечание. Здесь и в табл. 2.2.1.6: ЧО — чрескостный остеосинтез, НО — накостный остеосинтез, ИО — интрамедуллярный остеосинтез.

Таблица 2.2.1.6. Распределение больных контрольной группы по локализации повреждений и способу первичного лечения

Локализация	Способ лечения				Итого
	консервативный	оперативный			
		ЧО	НО	ИО.	
Бедро	3 (2,0%)	3 (2,0%)	23 (15,1%)	9 (5,9%)	38 (25,0%)
Голень	7 (4,6%)	12 (7,9%)	44 (29,0%)	4 (2,6%)	67 (44,1%)
Плечо	-	-	21 (13,8%)	7 (4,6%)	28 (18,4%)
Предплечье	4 (2,6%)	-	9 (5,9%)	6 (4,0%)	19 (12,5%)
Всего ...	14 (9,2%)	15 (9,9%)	97 (63,8%)	26 (17,1%)	152 (100%)

По локализации в исследуемых группах преобладали ложные суставы нижних конечностей — переломы костей голени и бедренной кости.

Сроки функционирования ложных суставов варьировали 4 мес. до 17 лет. Подавляющее большинство пациентов, проходивших лечение в клинике, были оперированы ранее — 245 (90,4%) и 138 (90,8%) человек в основной и контрольной группе соответственно. Количество больных, перенесших более

одного оперативного вмешательства до поступления в клинику, составило в основной группе 93 (34,3%), в контрольной — 48 (31,6%). 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 при лечении переломов данного вида патологии приходился на 2–3-ю неделю после травмы. Оперативное лечение по ургентным показаниям (первые 5 суток) проводилось крайне редко — 9 (3,3%) больных в основной группе и 7 (4,6%) — в контрольной.

2.2.2. Общеклинические методы исследования

Клиническое обследование прошли все вошедшие в настоящую работу больные основной и контрольной групп. Оно заключалось в сборе анамнестических данных — вид травмы, характер и объем лечебных мероприятий, проведенных в предыдущих лечебных учреждениях; осмотре больного — наличие деформаций, трофических нарушений; пальпации — выявление подвижности мягких тканей в зоне несращения; измерениях длины и окружности сегмента по сравнению со здоровой — определении абсолютной и относительной длины конечности; измерениях объема активных и пассивных движений в суставах конечностей — выявление нарушений функциональной подвижности суставов; оценке мышечной силы; определении болевой, тактильной и температурной чувствительности с целью выявления имеющихся нарушений нервной проводимости по нервам и оценки кровообращения.

Лабораторные методы исследования также проведены всем больным. Они включали клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму. Обязательным для всех пациентов было обследование на сифилис, гепатит В и С, ВИЧ-инфекцию.

Данные исследования позволили оценить общесоматическое состояние пациентов, их толерантность к объему и продолжительности предложенного хирургического лечения.

2.2.3. Методы лучевой диагностики

Всем больным как в дооперационном, так и в послеоперационном периоде (до полной консолидации) выполняли рентгеновские снимки поврежденного сегмента, по показаниям — рентгеновскую, компьютерную томографию, ангиографию. Рентгенологические исследования выполняли на аппаратах Philips Bucky diagnost и Philips Duo diagnost в двух стандартных проекциях, при необходимости проводили исследования в косых проекциях. Компьютерно-томографические исследования проводили на аппаратах Philips Easy Vision 4.4 Aura с шагом от 0,5 мм и GE Light Speed VCT-64 sl с шагом от 0,1 мм.

Комплексное **ангиографическое эндоваскулярное исследование** проведено 26 больным с ложными суставами длинных костей конечностей. Из них, исходя из принятой нами в данном исследовании рабочей классификации, 18 больных были с гипертрофическим, 6 — с гипотрофическим и 2 — с атрофическим ложным суставом.

Артериальную диагностику проводили по традиционной методике ангиографических исследований сосудов на аппаратном комплексе GE INOVA 4100 и Toshiba GAS 8000 V, как правило, под тотальной внутривенной анестезией под контролем жизненно важных функций организма, который включает в себя постоянный мониторинг внешнего дыхания, пульсоксиметрию, неинвазивное артериальное давление, ЭКГ. Особенностью пациентов с ложными суставами, по данным ангиографии, является замедление скорости кровотока в области несращения. В связи с этим увеличивали дозу контрастного вещества и активно использовали суперселективную катетеризацию. Применяли рентгенконтрастные неионные препараты: визипак-320, омнипак-300, ультравист-300. Доступ в сосудистое

русло осуществляли по общепринятой методике Сельдингера через общую бедренную артерию ретроградно. Сосудистые катетеры вводили на проводнике, что позволяло прицельно направлять его в необходимый сосудистый сегмент, практически не травмируя интиму сосудов. Для проведения суперселективных исследований применяли гидрофильные проводники и микрокатетеры.

При исследовании нижних конечностей на противоположной стороне в общую бедренную артерию устанавливали интрадьюсер, через который проводили весь используемый инструментарий. На проводнике катетером Cobra или катетером Curve осуществляли переход на контралатеральную сторону, через бифуркацию аорты с последующим продвижением проводника по артерии в антеградном (по ходу тока крови) направлении. Следующим этапом на проводнике производили замену катетера Cobra на прямой катетер с боковыми отверстиями, который устанавливали проксимальнее области исследования. После этого выполняли обзорную ангиографию.

Для исследования верхних конечностей чаще использовали вертебральный катетер, который с помощью проводника заводили через аорту в подключичную артерию.

По окончании исследования катетер, интрадьюсер удаляли. Выполняли гемостаз в области пункции в течение 20–30 мин, после чего накладывали давящую повязку. При доступе через общую бедренную артерию назначали постельный режим на 6–12 ч.

Исследования проводили в условиях кабинета рентгенохирургических методов исследования отделения лучевой диагностики (зав. проф. А.К. Морозов) ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.

2.2.4. Специальные методы исследования

2.2.4.1. Исследование микрогемоциркуляции мягких тканей в проекции ложных суставов длинных костей выполнено у 64 человек, 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. Обследованные достоверно не различались по возрасту, полу и посегментной локализации.

Метод компьютерной инфракрасной термографии (тепловидение)

Термотопографию зоны ложных суставов исследовали с помощью компьютерного термографа ИРТИС-2000М (Россия), который регистрирует тепловое излучение поверхности тела, преобразуя его в черно-белое и цветное изображение. Компьютерная обработка термоизображений позволяла количественно анализировать результаты измерений. Оценивали величину средней температуры зоны измерения ($T, ^\circ\text{C}$) и градиент температур с противоположной симметричной областью здоровой конечности ($\Delta T, ^\circ\text{C}$). На величину абсолютной температуры ($T, ^\circ\text{C}$) влияет как минимум три фактора: кровообращение, метаболизм исследуемых тканей, теплопроводение от подлежащих тканей, поэтому она рассматривается как интегральный показатель.

Большинство авторов признают зависимость температуры преимущественно от кровотока поверхностных тканей. Основной вклад в теплообмен между кровью и тканями вносят артериальные сосуды крупного калибра, так как, во-первых, градиент температур между артерией и тканью больше, чем между веной и тканью, во-вторых, в крупных артериях диаметром более 0,1 см кровь протекает очень быстро: например, она минует магистральные артерии конечности за 0,5–0,7 с, не успевая отдать тепло в рядом лежащие ткани и сосуды. Поэтому измеренная с помощью термографии температура в проекциях крупных артерий высокая и очерчена границами от окружающих тканей. Термотопография участков тканей вне

проекций крупных сосудов имеет двоякую природу. Кровь в капиллярах и прекапиллярах из-за интенсивного теплообмена с окружающими тканями фактически в начале сосуда принимает температуру окружающих тканей. Это может приводить к тому, что теплоперенос кровью в таких мелких сосудах тоже будет незначителен по направлению к окружающим тканям. Поэтому в физиологических условиях температура при термографии кожи вне проекций крупных сосудов отражает не только микроциркуляторный кровоток, но и в определенной степени конвективный теплоперенос от сосудов диаметром большим, чем капилляры и прекапилляры, но меньшим, чем крупные артериальные сосуды. Это зона преимущественно резистивного русла (мелких артерий, артериол), артериоло-венулярных анастомозов, т.е. сосудов, находящихся под влиянием симпатической нервной системы. Таким образом, вклад кровотока в термотопографию конечности складывается из теплоизлучения от крупных артерий (яркие очерченные зоны повышенной температуры в проекциях их поверхностно расположенных сегментов) и от участков тканей вне этих проекций. Термотопография последних формируется теплоизлучением крови как нутритивных сосудов, так и более крупных сосудов резистивного звена и анастомозов. Поэтому, например, как при нутритивной (миопаралитической), так и при ненутритивной (нейропаралитической, связанной с раскрытием артериоло-венулярных шунтов) артериальной гиперемии показатель T может увеличиваться.

Основная часть теплового потока транспортируется к коже кровью, в связи с чем именно кровоток кожи при прочих равных условиях вносит ведущий вклад в результирующую величину T .

Особенностью методики термографии служит необходимость исключения влияния окружающей среды, в связи с чем исследования проводили при температуре воздуха 20–22°C, относительной влажности воздуха 50–70%, скорости потоков воздуха не более 0,25 м/с. Более низкая температура, воздушные потоки могут привести к рефлекторному

ангиоспазму, а при температуре среды выше 26°C снижается контрастность термограмм, что затрудняет их трактовку.

Лазерная доплеровская флоуметрия.

Лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ) со спектральным вейвлет-анализом колебаний кровотока проводили на аппарате ЛАКК-02 (НПП «Лазма», Россия) согласно описанной ранее методике (Рисунок 2.2.4.) [60].

Метод ЛДФ основан на оптическом зондировании тканей и анализе частотного спектра монохроматического сигнала, отражённого от движущихся эритроцитов. Впервые технологию ЛДФ *in vivo* применил M.D. Stern в 1970-е годы. Переменная составляющая отраженного сигнала, пропорциональная мощности спектра доплеровского смещения, зависит от концентрации и скорости движущихся клеток крови, в основном эритроцитов. В красном (КР) канале ЛДФ даёт преимущественно информацию о локальном кровотоке в подсосочковых сплетениях, поверхностных нутритивных и ненутритивных микрососудах на глубине до 0,6–0,8 мм, а в инфракрасном (ИК) канале — на глубине до 1,6–2 мм.



Рис. 2.2.4. Прибор ЛАКК-02 с компьютерным анализом кровотока и прилагаемым стандартным зондом.

Исследования осуществляли при комнатной температуре 22°C в положении сидя после 30-минутного отдыха в течение 400 с. Данные получали с неповрежденной кожи в проекции ложного сустава, а в случаях наличия рубцов — на расстоянии не менее 2 см от них. Для измерений

использовали зонд 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) диапазонах каналов 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.

Физиологическая природа нейрогенных колебаний связана с влияниями низкочастотных ритмов симпатических адренергических волокон на гладкие мышцы артериол и шунтов; миогенные колебания, или вазомоции отражают колебания собственного миогенного тонуса гладких мышц прекапиллярных сфинктеров и метартериол. Эндотелиальные ритмы отражают NO-зависимую модуляцию диаметра артериол. Дыхательные ритмы кровотока микрососудистого русла связывают с венозными влияниями, а кардиальные — с сердечными пульсовыми колебаниями

артериального давления. Оба последних ритма — пассивные, так как формируются вне микрососудов. Амплитуда дыхательных флуксуов возрастает при венозной гиперемии и снижается при блокаде оттока, а амплитуда сердечных осцилляций увеличивается при возрастании притока крови и пульсового объема в микрососудистом русле. Оценивали амплитуды вышеуказанных ритмов в виде нормированных величин по отношению к СКО (A/σ).

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. Параметр D_0 служит мерой сложности организации системы микроциркуляции, а D_2 — мерой неопределенности и уровня хаотических процессов в поведении системы.

Среди тонусформирующих осцилляций миогенный диапазон связан с регуляцией нутритивного русла и характеризует собственно трофическую составляющую регуляторных систем.

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Biostat 4.03», для сравнения двух выборок использовали критерий Манна–Уитни.

Термография и ЛДФ выполнены совместно с ведущим научным сотрудником лаборатории функциональной диагностики д-ром мед. наук проф. А.И. Крупаткиным (зав. — проф. Н.А. Еськин) ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.

2.2.4.2. Исследование особенностей состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) проведено у 64 человек (таблица 2.2.4.2).

Таблица 2.2.4.2. Распределение больных по группам

Группа обследованных	Количество больных
Контрольная	15
1-я (нормальный остеогенез)	20
2-я (ложный сустав)	20
3-я (ложный сустав, осложненный нагноением)	9

В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц (ранее лечившихся по поводу несращения). В 1-ю группу ($n=20$) включены пациенты с нормально протекающим репаративным остеогенезом (больные, которые были госпитализированы в стационар для удаления фиксирующих металлоконструкций после сращения в месте бывшего ложного сустава). Вторую группу составили 20 больных с имеющимися ложными суставами длинных костей конечностей. Третья группа ($n=9$) была выделена ретроспективно; в нее вошли больные с ложным суставом и возникшими в послеоперационном периоде осложнениями гнойно-воспалительного характера (нагноение послеоперационной раны, гематомы, абсцессы, острый посттравматический остеомиелит). Обследованные достоверно не различались по возрасту, полу и посегментной локализации поражений.

О возникновении дисбаланса в системе ПОЛ—АОЗ судили по уровню **диеновых конъюгатов (ДК) и двойных связей (ДС) в липидах плазмы крови.**

Липиды выделяли по методике [88], добавляя к плазме крови смесь хлороформ : метанол : вода (1:2:0,8), учитывая воду, содержащуюся в плазме. Смесь встряхивали несколько раз и оставляли в холодильнике на 1 ч, после этого добавляли хлороформ и воду до соотношения хлороформ : метанол :

вода (2:2:1,8). Нижний хлороформенный слой, содержащий липиды, отделяли, высушивали, количество выделившихся липидов определяли в аликвоте раствора. Диеновые конъюгаты определяли после растворения липидов в смеси метанол : гексан (7:1) в концентрации 0,5 мг/мл и регистрации спектров поглощения в интервале от 200 до 300 нм на спектрофотометре. Степень развития ПОЛ характеризовали по отношению пиков оптической плотности при $\lambda=232$ нм к оптической плотности при $\lambda=215$ нм, характеризующей поглощение не окисленных липидов [93]. Суммарную ненасыщенность липидов (содержание ДС) определяли **методом озонирования липидов** [95] после растворения их в четыреххлористом углероде в концентрации 0,4мг/мл (0,05 мл раствора) на анализаторе двойных связей АДС-4М (Россия).

О состоянии гемолитической устойчивости эритроцитов судили по их *осмотической стойкости*, которую определяли **методом регистрации мутности суспензии эритроцитов** [92]. Раствор гемоглобина ослабляет свет только за счет поглощения части падающих на него фотонов, поэтому оптическую плотность раствора можно назвать оптической плотностью поглощения ($D_{\text{погл}}$). При длинах волн более 600 нм гемоглобин совсем не поглощает свет и $D_{\text{погл}}=0$. Другая ситуация наблюдается для суспензии эритроцитов. В этом случае D при всех длинах существенно выше нуля. Причина этого заключается в том, что эритроциты способны не только поглощать, но и рассеивать свет (рис. 2.2.4.1., нижняя картинка). В результате светорассеяния часть фотонов не доходит до фотоэлемента. Способность эритроцитов рассеивать свет практически не зависит от длины волны. Таким образом, при длинах волн более 600 нм (красный свет) оптическая плотность суспензии обусловлена только рассеянием ($D=D_{\text{рас}}$), тогда как при длинах волн менее 600 нм — рассеянием и поглощением ($D=D_{\text{рас}}+D_{\text{погл}}$). Оценив ослабление красного света, можно определить концентрацию неповрежденных эритроцитов в суспензии, так как

получающиеся после гемолиза тени эритроцитов свет практически не рассеивают.

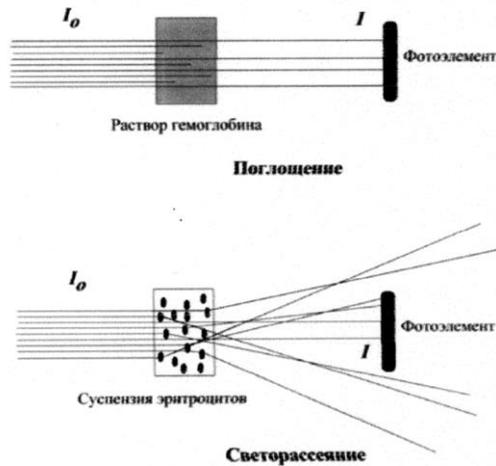


Рис. 2.2.4.1. Поглощение света раствором гемоглобина и рассеивание света суспензией эритроцитов (Потапенко А.Я., Кягова А.А., Тихомиров А.М., 2006) [92].

Методика определения количества эритроцитов различной стойкости

Растворы: раствор мочевины (18 г/л), 0,14М цитрат натрия, дистиллированная вода. Для каждого образца крови использовали 5 пробирок с различными растворами:

1 – 3 мл цитрата натрия (D_0)

2 – 2 мл раствора мочевины + 1,0 мл цитрата (D_1)

3 – 2,35 мл мочевины + 0,65 мл цитрата (D_2)

4 – 2,4 мл мочевины + 0,6 мл цитрата (D_3)

5 – 3 мл воды (проба сравнения, весь пул эритроцитов гемолизирован).

Количество эритроцитов различной стойкости определяли следующим образом:

доля низкостойких (гемолизированных) = $D_0 - D_1 / D_0$

доля среднестойких (негемолизированы) = D_1 / D_0

доля высокостойких (негемолизированы) = D_2 / D_0

Методика определения содержания церулоплазмينا (ЦП)

Концентрацию ЦП определяли согласно [101]. В качестве субстрата использован широко доступный о-фенилиндиамин (ОФД). Для подавления

реакции его окисления используют 96% H_2SO_4 . Раствор ОФД готовили из расчета добавления 150 мг ОФД на каждые 25 мл ацетатного буфера ($\text{pH}=4,0$). Раствор ОФД готовят непосредственно перед измерением, поскольку он малостабилен из-за реакции аутоокисления. В каждую пробирку вносят по 3 мл раствора ОФД указанной концентрации, прогревают 10 мин при 37°C , затем вносят 60 мкл исследуемого образца плазмы крови и продолжают термостатирование в течение 15 мин. Реакцию останавливают добавлением 60 мкл 96% H_2SO_4 . Через 5–10 мин определяют величину оптической плотности растворов при $\lambda=492$ нм против раствора сравнения, содержащего те же компоненты, что и анализируемые растворы, с той лишь разницей, что анализируемый образец вносят в пробирку после добавления серной кислоты, что позволяет учитывать фоновую реакцию аутоокисления субстрата. Поскольку оптическая плотность растворов прямо пропорциональна концентрации ЦП, эти величины можно использовать в качестве показателя содержания ЦП в условных единицах.

Статистическая обработка. Для определения доверительных интервалов и оценки достоверности полученных результатов рассчитывали величины среднеквадратичного отклонения (σ) и критерия Стьюдента (t) с применением компьютерных программ. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Работа выполнена совместно с сотрудниками группы свободных радикалов в биосистемах ФГБУН «Институт проблем химической физики РАН», Черноголовка (Варфоломеев В.Н. — доктор биол. наук, ведущий науч. сотр., руководитель группы свободных радикалов в биосистемах ИПХФ РАН; Штолько В.Н. — канд. мед. наук, старший науч. сотрудник группы свободных радикалов в биосистемах ИПХФ РАН).

2.2.4.3. Проведено комплексное клинико-лабораторное обоснование использования **обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокпозиционного наноструктурированного материала Коллапан у**

больных с ложными суставами длинных костей конечностей, лечившихся стационарно. В 1-ю, основную, группу ($n=271$) вошли больные, у которых использовали обогащенную тромбоцитами аутоплазму и биокомпозиционный материал Коллапан Г, Л (содержат антибиотики: гентамицин, линкомицин соответственно), а также Коллапан С (содержит нульвалентное наноструктурированное серебро) в виде гранул, геля, пленок-мембран. Вторую, контрольную, группу составили 152 больных, в лечении которых применяли классические методики. Длительность существования ложных суставов составил от 4 мес. до 17 лет. В обеих группах в большинстве случаев проводился накостный остеосинтез, чрескостный остеосинтез и внутрикостный остеосинтез. Распределение пациентов по способу остеосинтеза в основной и контрольной группах было идентичным.

Приготовление обогащенной тромбоцитами плазмы

Накануне операции (за 2–4 ч) у больного осуществляли аутозабор крови в количестве 420–450 мл и подвергали двухкратному центрифугированию в аппарате Multifuge 4 KR фирмы «Termo Electron LED GmbH» (Германия) в стерильных пробирках [40]. Следует заметить, что не всякая центрифуга пригодна для получения PRP. Идеальной для этой цели является автоматизированная установка двойного центрифугирования SmartPReP, в которой контейнер с кровью подвергается двукратному центрифугированию в стерильных условиях без открывания контейнера до стадии забора обогащенной тромбоцитами плазмы. Более дешевой, но менее эффективной альтернативой является использование лабораторных центрифуг, которые также различаются по своим возможностям с точки зрения эффективности дифференциального центрифугирования цельной крови.

На первом этапе аутокровь центрифугировали при 2300 оборотах в 1 мин в течение 5 мин, при этом происходит отделение эритроцитарной массы от плазмы. На втором этапе плазму крови центрифугировали при 4000 оборотах в течение 5 мин, затем надосадочную жидкость отделяли, в

стерильном пакете оставалась обогащенная тромбоцитами аутоплазма в количестве 20–30 мл. Приготовленную обогащенную тромбоцитами аутоплазму в указанном количестве, в стерильном пакете, доставляли в операционную непосредственно перед операцией. Пакет вскрывали и выливали содержимое в стерильный медицинский контейнер с гранулами Коллапана в соотношении 1:1,5–2 (Коллапан : PRP). Контейнер с взвесью изолировал от света и периодически помешивали шпателем. Далее вводили хлористый кальций (из расчета 0,4–0,42 мл. на 10 мл содержимого), что способствует превращению приготовленной жидкой массы в желеобразную.

Забор крови и приготовление PRP проводили в объединенной общеклинической лаборатории ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (зав. — канд. мед. наук А.И. Бернакевич).

2.2.4.4. С целью изучения роли **оппортунистической инфекции** в развитии послеоперационных осложнений и несращений проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 25 больных с ложными суставами длинных костей конечностей. В 1-ю (контрольную) группу вошли больные ($n=9$) со сросшимися переломами длинных костей конечностей, госпитализированные для удаления металлоконструкций, лечившиеся ранее по поводу ложных суставов. Во 2-ю группу ($n=16$) вошли больные, которые находились на лечении по поводу имеющегося ложного сустава длинных костей конечности.

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*). Исследования проводили методом ИФА (иммуноферментный анализ), а также методом ПЦР (полимеразная цепная реакция) в специализированных сетевых

лабораториях г. Москвы. Группы были сопоставимы по возрасту, полу больных и посегментной локализации повреждений.

Статистическая обработка. Для проверки нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи оцениваемых переменных баллов использовали таблицы сопряженности признаков (точный критерий Стьюдента). Сравнение средних показателей проводили по Т-критерию с уровнем значимости $p < 0,95-0,99$. Для сравнения количественных характеристика проб применен способ двоичной системы 1/0, т.е. + / -. Статистическая обработка проведена в лаборатории генетики человека института общей генетики РАН (зав. лабораторией — д-р биол. наук О.В. Жукова).

2.2.4.5. Применение аутотрансфузий выращенных лимфоцитов у больных с ложными суставами длинных костей конечностей отягощенных оппортунистической вирусной инфекцией.

Проведено комплексное клинико-лабораторное обоснования применения аутологичных лимфоцитов у 45 больных с ложными суставами длинных костей конечностей, лечившихся стационарно. В 1-ю группу (n=20) вошли больные, которым проводилось стандартная предоперационная профилактика. Во 2-ю группу вошли 25 пациентов с ложными суставами длинных костей конечностей, которым проведено, с целью профилактики и лечения больных с наличием оппортунистической инфекции, введение культуры аутологичных лимфоцитов. Группы больных не имели достоверно значимых различий по возрасту, полу и посегментной локализации повреждений.

Приготовление аутологичных культивированных лимфоцитов

Накануне оперативного вмешательства из любой центральной или периферической вены пациента в шприц, предварительно промытый гепарином, осуществляли забор цельной крови в объеме 10 мл. Полученную цельную кровь отстаивали в течение 100–140 мин, отбирали лимфоцитарную фракцию в количестве 0,5–1,5 мл, вводили в нее 5 мл культуральной среды

РPMI-1640 и 5 мл собственной сыворотки крови пациента. Полученную клеточную взвесь разливали по 2 мл в стерильные емкости и вводили в каждую емкость по 5 мл культуральной среды RPMI-1640 и по 0,01 мл 10% раствора фитогемоагглютинина в культуральной среде RPMI-1640. Емкости с культурой лимфоцитов помещали в термостат и выдерживали при температуре 37°C в течение 72 ч. Затем полученную в каждой емкости клеточную культуру аутологичных лимфоцитов центрифугировали 3–5 раз по 10 мин со скоростью вращения 800–1200 об/мин, при этом после каждого центрифугирования надосадочную жидкость сливали и в каждую емкость добавляли по 5 мл физиологического раствора. По окончании центрифугирования клеточную массу аутологичных лимфоцитов забирали из всех емкостей в шприц, куда добавляли 10 мл физиологического раствора. Полученную массу вводили внутривенно в любую центральную или периферическую вену в течение 30–70 с. Способ позволяет повысить иммунную реактивность организма в послеоперационном периоде за счет увеличения количества лимфоцитов в крови (патенты РФ №2371186 и №2393218).

Приготовление аутологичных культивированных лимфоцитов проводили в лаборатории генетики человека института общей генетики РАН (зав. лабораторией — д-р биол. наук О.В. Жукова) совместно с Кондратьевой И.Е. — канд. биол. наук, старшим научным сотрудником лаборатории экспериментальной травматологии и ортопедии ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России

2.2.5. Морфологические методы исследования

Морфологическое исследование препаратов, полученных интраоперационно, проведено у 31 больного, из них у 18 с гипертрофическим ложным суставом, у 10 — с гипотрофическим и у 3 — с атрофическим.

Для гистологического исследования интраоперационно формировали макропрепараты, представляющие собой продольный срез кости через зону

несросшегося перелома или ложного сустава. Для этого в ходе оперативного вмешательства при выделении поверхности поврежденной кости осциллирующей пилой выполняли два продольных пропила, начиная от здоровых костных тканей проксимального отломка до здоровых тканей дистального. У концов пропилов сверлом диаметром, соответствующим величине расстояния между ними, завершали формирование костного блока, включающего неизмененные костные ткани и межотломковую зону, и он легко извлекался из кости.

Полученный операционный материал фиксировали в 10% формалине, декальцинировали в 15% растворе азотной кислоты, проводили через спирты восходящей концентрации и заливали в парафин. Микропрепараты готовили на санном микротоме, окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван-Гизону. Далее изучали в светооптическом микроскопе OLYMPUS B X 51 (Япония). Морфологические исследования клинического материала проводили в условиях патологоанатомического отделения (зав. — проф. Г.Н. Берченко) ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России.

2.2.6. Статистический анализ клинического материала

При парном сравнении средних величин использовали независимый *t*-критерий, в случае нормального распределения применяли статистический анализ по критерию Колмогорова — Смирнова или *U*-критерий Манна — Уитни, в случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. При сравнении нескольких групп использовали непараметрический дисперсионный анализ (критерий Крускала— Уоллиса) с последующими парными сравнениями (критерий Данна). Для сравнения частот применяли таблицы сопряженности с использованием точного критерия Фишера (мало наблюдений) или критерий χ^2 . Критические значения оценивали при уровне значимости 0,05.

Для сопоставления сроков сращения переломов построены кривые выживаемости с оценкой различий по лонгранговому критерию (метод

Каплана — Мейера). В таблицах и на графиках даны медианы или средние или средние значения \pm стандартная ошибка. Расчеты выполнены по программе SPSS-20.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Экспериментально-морфологические особенности формирования индуцированного ложного сустава длинных костей у лабораторных животных в условиях заведомо нестабильного остеосинтеза

К 7-м суткам после операции в 1-й группе животных (индуцированный псевдоартроз с заведомо нестабильным остеосинтезом) в области опилов кости определялись массы фибрина, элементы тканевого детрита, рыхлая соединительная ткань, содержащая многочисленные гистиоциты и неориентированные фибробласты и сосуды (рис. 3.1.1). Встречались локальные участки скопления нейтрофильных лейкоцитов. У части животных в области опилов сохранялись остатки гематомы, представленные массами лизирующихся эритроцитов и фибрина.

Отмечалось формирование периостальной костной мозоли, представленной нежными остеοидными костными трабекулами, прилегающими к кортикальному слою, а также периферически расположенными массами гиалиноподобного хряща (рис. 3.1.2).

В области костномозгового канала вблизи костных опилов определялось формирование эндостальной костной мозоли, представленной нежными остеοидными костными трабекулами, выраженность которой была значительно меньше, чем периостальной костной мозоли. В отличие от последней в эндостальной мозоли элементов хряща не определялось. В области костномозгового канала имелись признаки воспалительной реакции, микрокровоизлияния, некрозы. Между опилами кортикальной пластинки эндостальная мозоль отсутствовала.

Во 2-й группе к 7-м суткам после операции также формировалась периостальная костная мозоль, представленная остеοидными костными

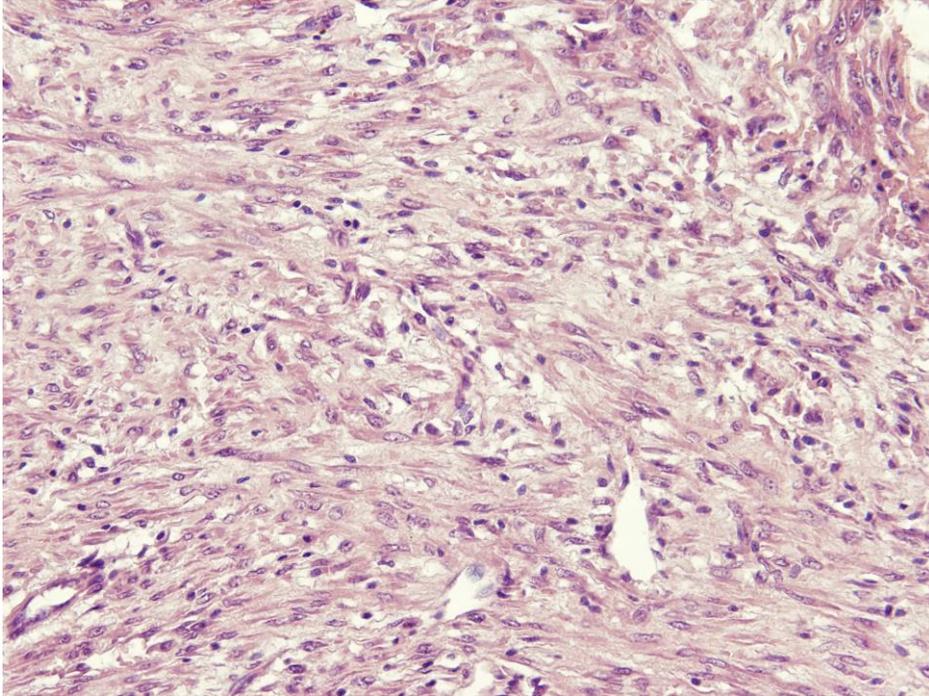


Рис. 3.1.1. Рыхлая соединительная ткань с многочисленными гистиоцитами и неориентированными фибробластами. I-я группа животных. 7-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

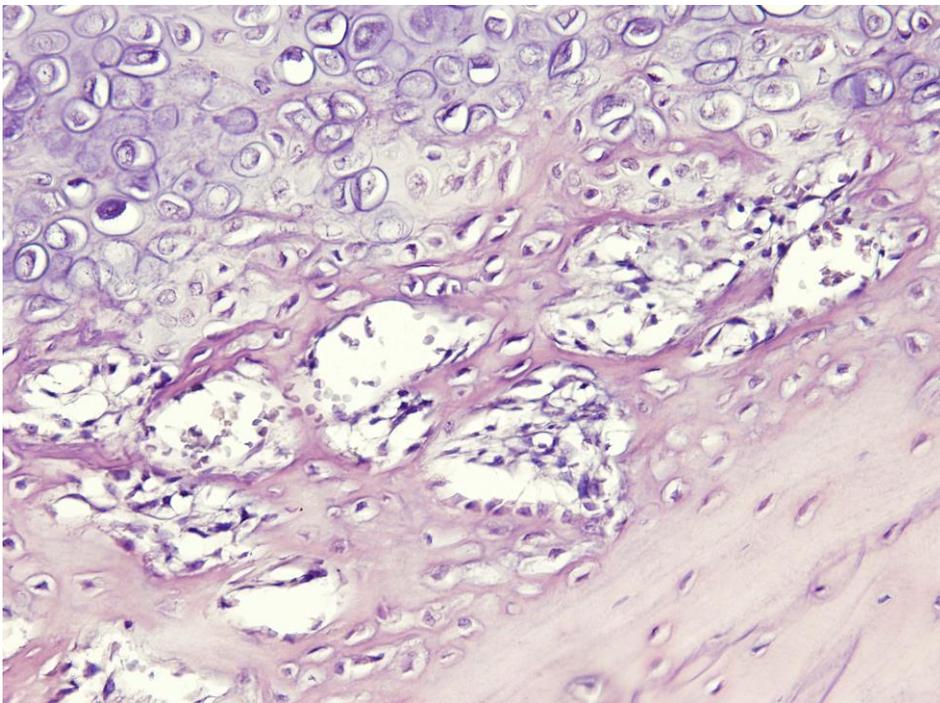


Рис. 3.1.2. Кортикальная пластина с элементами костно-хрящевой мозоли. I-я группа животных. 7-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

трабекулами и элементами гиалиноподобного хряща (рис. 3.1.3), при этом признаков формирования эндостальной костной мозоли не выявлялось.

Основными отличиями животных 1-й группы от 2-й являлись:

- внутри костномозгового канала определялись элементы некротизированного костного мозга, а также обширные участки нейтрофильной инфильтрации костномозгового канала, что свидетельствует об остром воспалительном процессе.
- на значительном удалении от концов опилов отмечалось формирование эндостальной мозоли, протекающее более активно, чем во 2-й группе.

К **14-м суткам** у животных **1-й** группы внутри костномозгового канала обнаруживались массы фибрина, нейтрофилов, часть в состоянии распада, т.е. сохранялись признаки воспалительной реакции в стадии обострения. Продолжался процесс созревания эндостальной мозоли, сопровождавшийся увеличением костной массы, отдельные костные трабекулы, утолщаясь и смешиваясь между собой, формировали костный массив, напоминающий по своему строению кортикальную пластинку.

По сравнению с предыдущим сроком исследования увеличивались площадь и степень зрелости периостальной костной мозоли, в значительно большем количестве определялись костные трабекулы, однако при этом сохранялись элементы гиалинового хряща.

Во 2-й группе животных к **14-м суткам** после операции в области костных опилов определялись элементы соединительной ткани, имеющие более зрелый характер по сравнению с ранее описанными. Непосредственно к опилам прилежала соединительная ткань, в которой преобладали фибробласты и постепенно созревающие коллагеновые волокна, приобретающие красный цвет при окрашивании по Ван-Гизону. Наряду с фибробластами также определялись довольно многочисленные гистиоциты.

По сравнению с предыдущим сроком исследования увеличивалась зрелость периостальной костной мозоли, костные трабекулы приобретали более зрелый характер, подвергались постепенной оссификации. Вместе с тем в периферических участках мозоли сохранялись элементы гиалиноподобного хряща.

В области костномозгового канала между опилами кортикальной пластинки из элементов эндостальной мозоли формировалась замыкательная пластина, отграничивающая элементы костномозгового канала от зоны остеотомии.

Интермедиарная мозоль отсутствовала. В области краев опилов часто наблюдались многочисленные гистиоциты и остеокласты, резорбирующие поврежденную некротическую кость (рис. 3.1.4).

Между проксимальным и дистальными концом опилов отмечалась относительно плотная соединительная ткань, которая ближе к опилам имела более зрелый характер. В центральных участках соединительная ткань рыхлая, видны многочисленные клеточные элементы, среди которых преобладали макрофаги. Поддерживалась относительно выраженная воспалительная реакция, о чем свидетельствует локальное скопление нейтрофильных лейкоцитов.

Следует отметить, что по сравнению с предыдущим сроком исследования на некотором расстоянии от края опилов наблюдалась rareфикация кортикальной пластинки, т.е. расширение костномозговых канальцев за счет резорбции кости. Периостальная мозоль имела более развитое и мощное строение.

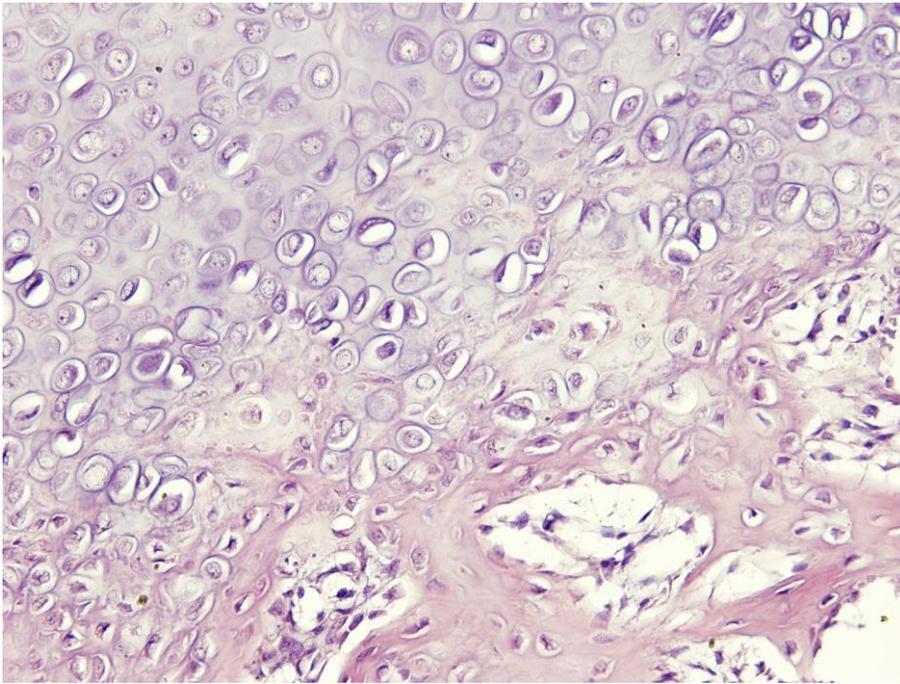


Рис. 3.1.3. Периостальная костная мозоль, представленная новообразованными костными трабекулами и элементами гиалиноподобного хряща. 2-я группа животных. 7-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

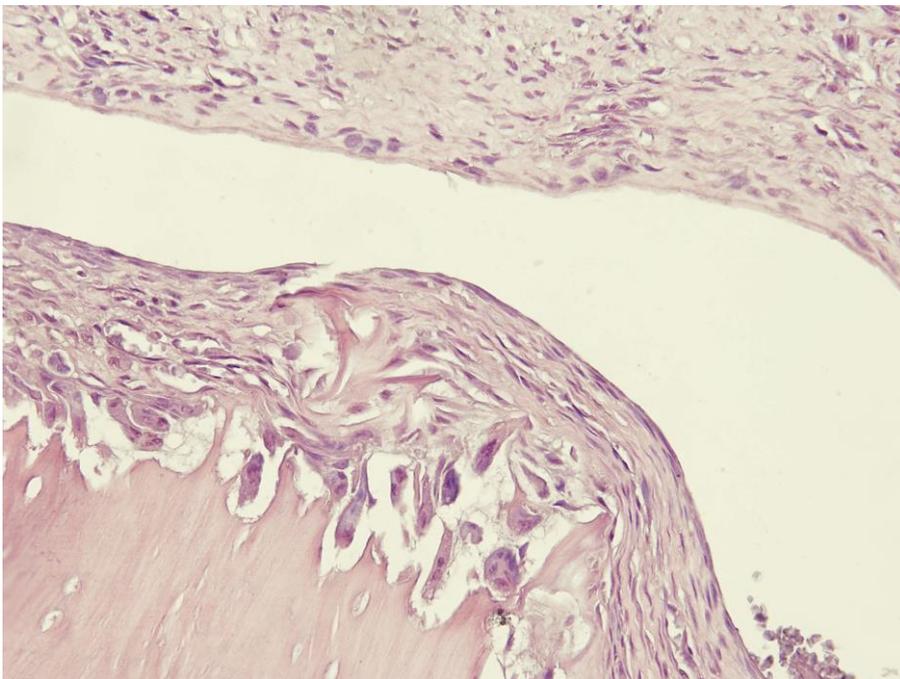


Рис. 3.1.4. Кость области опи́ла подвержена резорбции остеокластами. Формирование интермедиарной мозоли отсутствует. 2-я группа животных. 14-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

В области остеотомии в 1-й группе признаков формирования эндостальной костной мозоли не отмечалось (рис. 3.1.5). Здесь между

опилами бедренной кости выявлялась относительно рыхлая соединительная ткань, содержащая преимущественно фибробласты, гистиоциты и нейтрофильные лейкоциты.

Следует отметить, что в 1-й группе по сравнению с 2-й группой в области опилов и в отдалении от него признаки rareфикации кортикального слоя были выражены в большей степени.

К **30-м суткам** исследования во 2-й группе животных в периостальной мозоли, особенно в участках, непосредственно прилежащих к кортикальной пластинке, продолжался процесс ossификации. При этом образовалась компактная кость, в которой каналы постепенно располагались параллельно длиннику кости. Гиалиновый хрящ в наружных участках периостальной мозоли не выявлялся, так как полностью обызвествлялся. В области костномозгового канала определялась замыкательная пластинка, представленная хорошо развитыми костными трабекулами, отграничивающими костномозговой канал от области остеотомии.

Между опилами определялась плотная фиброзная ткань, содержащая немногочисленные сосуды или ткань типа фиброзного хряща (рис. 3.1.6).

К **30-м суткам** после операции у животных 1-й группы по сравнению со 2-й группой процессы ремоделирования и rareфикации кортикальной пластинки прогрессировали. На многих участках кортикальная кость приобретала сходство с губчатой (рис. 3.1.7).

Общая ширина кортикальных пластинок увеличивалась за счет созревания и обызвествления эндостальной и периостальной костной мозоли.

Внутри костномозгового канала элементы кроветворного костного мозга не обнаруживались. Они замещены фиброзной тканью с активно пролиферирующими фибробластами, а также довольно многочисленными

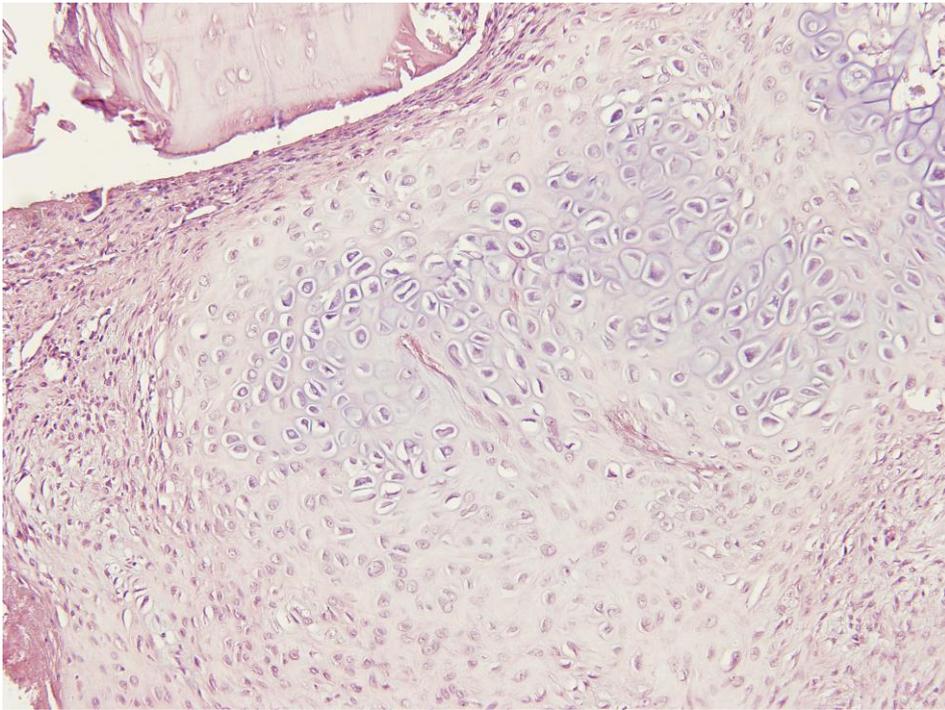


Рис. 3.1.5. Эндостальная костная мозоль отсутствует. Пространство между опилами заполняется элементами фиброзно-хрящевой периостальной мозоли. 1-я группа животных. 14-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

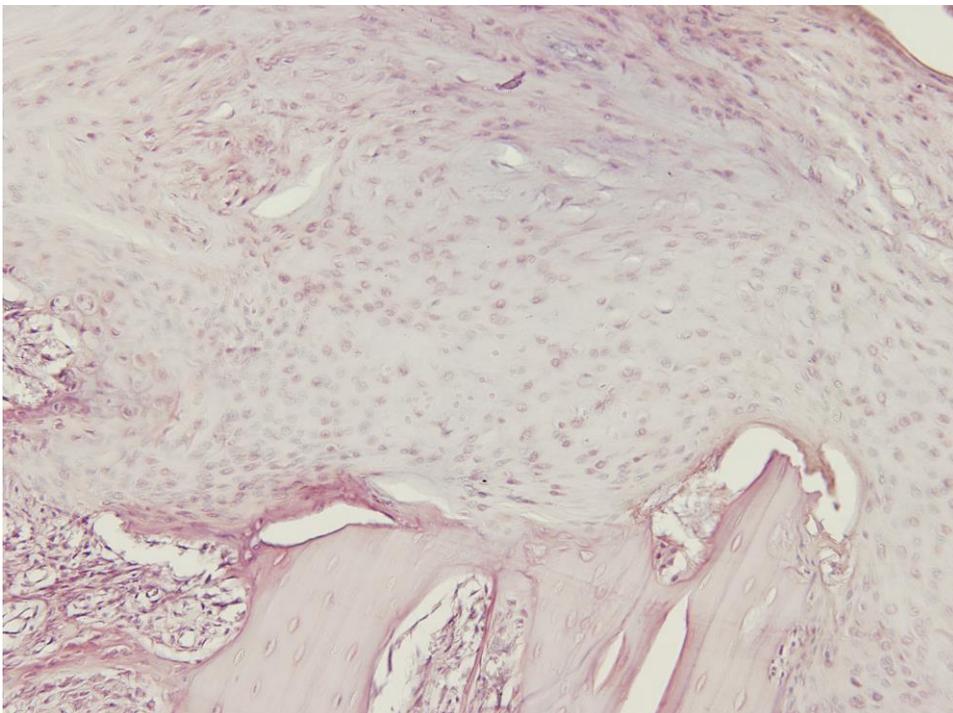


Рис.3.1.6. Между опилами кости фиброзно-хрящевая мозоль 2-я группа животных. 30-ые сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

сосудами. На многих участках определялось скопление нейтрофильных лейкоцитов и гистиоцитов, что свидетельствует о сохранении внутри костномозгового канала воспалительного процесса.

В области опилов признаков формирования эндостальной костной мозоли не определялось. У многих животных на поверхности опилов формировался фиброзный хрящ, часто в этих участках выявлялся гиалиноподобный хрящ периостальной мозоли. Между покрытыми хрящом опилами выявлялась различной плотности фиброзная ткань с относительно высоким содержанием гистиоцитов и отдельных нейтрофильных лейкоцитов. У части животных в области фиброзной перемычки определялись локальные участки ткани с признаками хронической воспалительной реакции и с формированием микроабсцессов

Рарефикация кортикальной пластинки по сравнению со 2-й группой, а также с предыдущим сроком исследования прогрессировала.

К 45-м суткам в 2-й группе отмечалось некоторое ослабление воспалительной реакции в мягких тканях, прилегающих к опилам поврежденной кости. Имело место некоторое усиление рарефикации кортикальной пластинки. Признаки интермедиарной мозоли отсутствовали. В области костномозгового канала между опилами кости определялась замыкательная пластина, представленная относительно зрелыми трабекулами. Наружная ее часть формировала сплошной костный массив, приобретающий черты кортикальной пластинки. Со стороны костномозгового канала между костными трабекулами, прилежащими к замыкательной пластинке, определялись элементы кроветворного костного мозга.

К 45 суткам в 1-й группе процессы ремоделирования костной ткани прогрессировали, кость в значительной степени приобретала губчатое строение за счет ее резорбции клеточными элементами со стороны костных гаверсовых и фолькмановских каналцев. Суставные концы значительно утолщены, по-видимому, за счет продолжающегося реактивного остеогенеза. В

области опилов кости сохранялись элементы ложного сустава. При этом значительно усиливалась воспалительная реакция.

К 60-м суткам исследования во 2-й группе в области опилов наблюдалась рарефикация кортикальных пластинок, которая при этом приобретала сходство с губчатой костью. В межкостных пространствах — элементы кроветворного костного мозга. Костномозговой канал в области опилов ограничен замыкательной костной пластинкой (рис. 3.1.8). Между опилами бедренной кости визуализировались разнонаправленные пучки фиброзной ткани различной степени зрелости, кровоизлияния, гистиоцитарные клеточные инфильтраты, что свидетельствует о сохранении воспалительной реакции. Также определялись участки ткани, представленные волокнистым хрящом, прилегающие к опилам кости. В некоторых случаях среди плотной фиброзной ткани, расположенной между опилами кости, можно было проследить формирование псевдоинтимы, что характерно для формирования ложного сустава (рис. 3.1.9).

К 60-м суткам после операции в 1-й группе животных определялись утолщенные опилы концов остеотомированной кости, при этом кортикальные пластинки резко истончены и по своему строению напоминали спонгиозную кость (рис. 3.1.10). Внутри костномозгового канала имела место фиброзная ткань с ориентированными фибробластами, локальными скоплениями гистиоцитов и нейтрофильных лейкоцитов.

Заключение. Гистологические исследования показали, что как в 1-й, так и во 2-й группе животных формировался ложный сустав, однако строение их было различным. Так, в 1-й группе (индуцированный псевдоартроз с заведомо нестабильным остеосинтезом) в области остеотомии формировались единые периостальная, эндостальная и эндостальная мозоли, соединяющие опилы бедренной кости по длиннику. Ко 2-му месяцу между опилами бедренной кости выявлялись элементы гиалинового и волокнистого

хряща, прослойки фиброзной ткани, единичные полости. Во 2-й группе (индуцированный псевдоартроз без остеосинтеза) формировался обширный

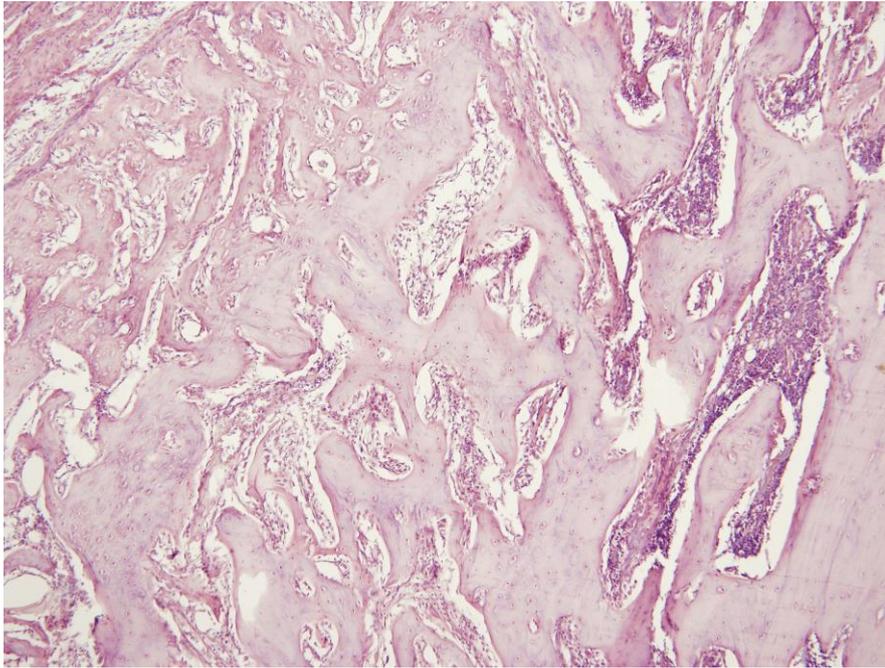


Рис. 3.1.7. Выраженная рарефикация кортикальной пластинки. 1-я группа животных. 30-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

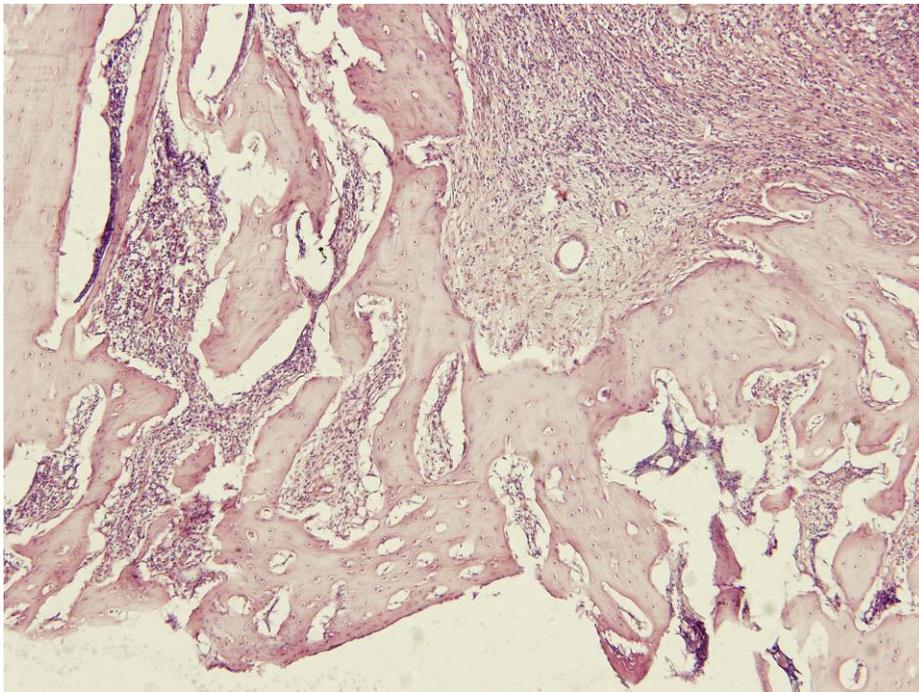


Рис. 3.1.8. Формирование замыкательной пластинки костномозгового канала. 2-я группа животных. 60-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 100.

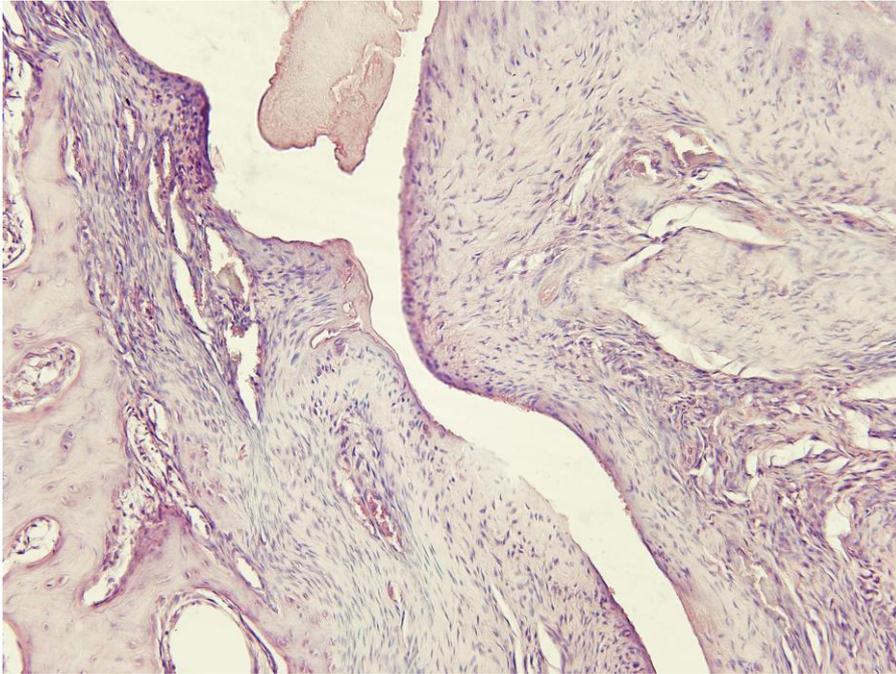


Рис.3.1.9. Формирование псевдоинтимы в плотной фиброзной ткани образовавшейся между опилами кости. 2-я группа животных. 60-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

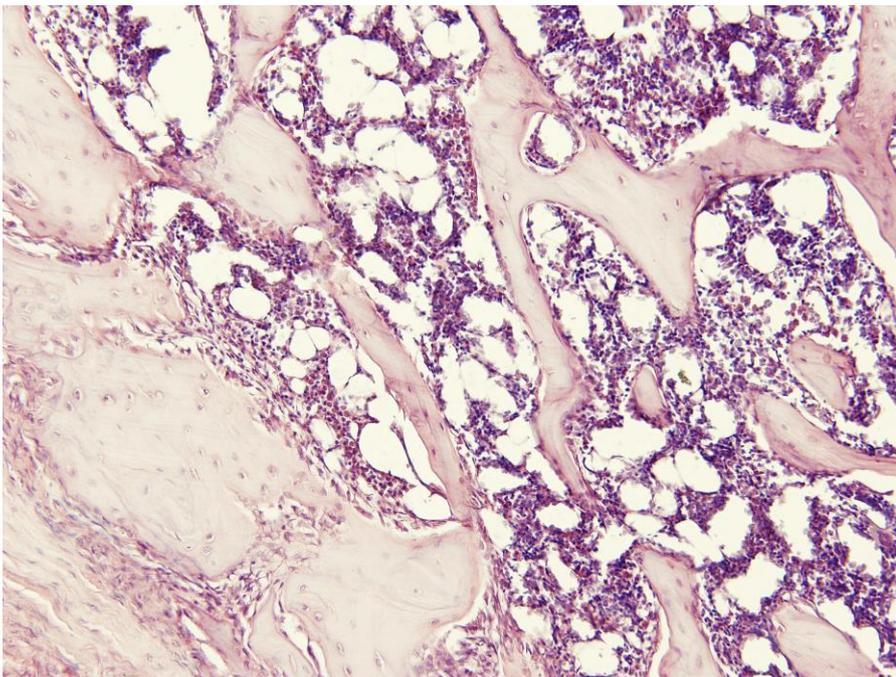


Рис. 3.1.10. Резко выраженная рарефикация кортикальной пластинки. 1-я группа животных. 60-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

ложный сустав, при этом вокруг каждого из несопоставленных опилов бедренной кости образовывалась собственная костная мозоль. Ко 2-му

месяцу исследования к опилам кости обычно прилежала грубая фиброзная ткань. Наиболее выраженные процессы rarefакции кортикальной пластинки бедренной кости имели место в 1-й группе.

Таким образом, объективные данные, полученные в экспериментальном исследовании, позволили заключить, что нестабильный остеосинтез влияет на морфогенез ложного сустава и, соответственно, на тактику оперативного лечения. Нестабильные металлоконструкции при ложных суставах длинных костей конечности (1-я группа — индуцированный ложный сустав с заведомо нестабильным остеосинтезом) дополнительно травмируют мягкие и костные ткани области несращения, приводя к более выраженному угнетению репаративной регенерации в сравнении с 2-й группой (индуцированный ложный сустав без остеосинтеза), что позволило нам обосновать необходимость «реанимации» тканей в области ложного сустава разработанными нами методами стимуляции репаративного остеогенеза с использованием органосберегающих технологий.

3.2. Экспериментально-морфологическое обоснование влияния композитного материала, содержащего гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное серебро, на заживление костных дефектов

Как показало морфологическое исследование, к 7-м суткам, в центре костного дефекта у животных 2-й и 3-й групп в отличие от контроля (1-я группа) выявлялись элементы коллапана, перемешанные с кровью. В краевых участках дефекта определялись новообразованные костные трабекулы и немногочисленные клеточные элементы (гистиоциты и нейтрофильные лейкоциты). На границе с костным мозгом и гематомой видны немногочисленные новообразованные костные трабекулы. Последние формируются в основном не имея определенной ориентации. Часть трабекул располагаются перпендикулярно длиннику оси кости.

В 1-й группе животных костный дефект заполнен остатками гематомы, а у части животных тканью, имеющей сходство с грануляционной

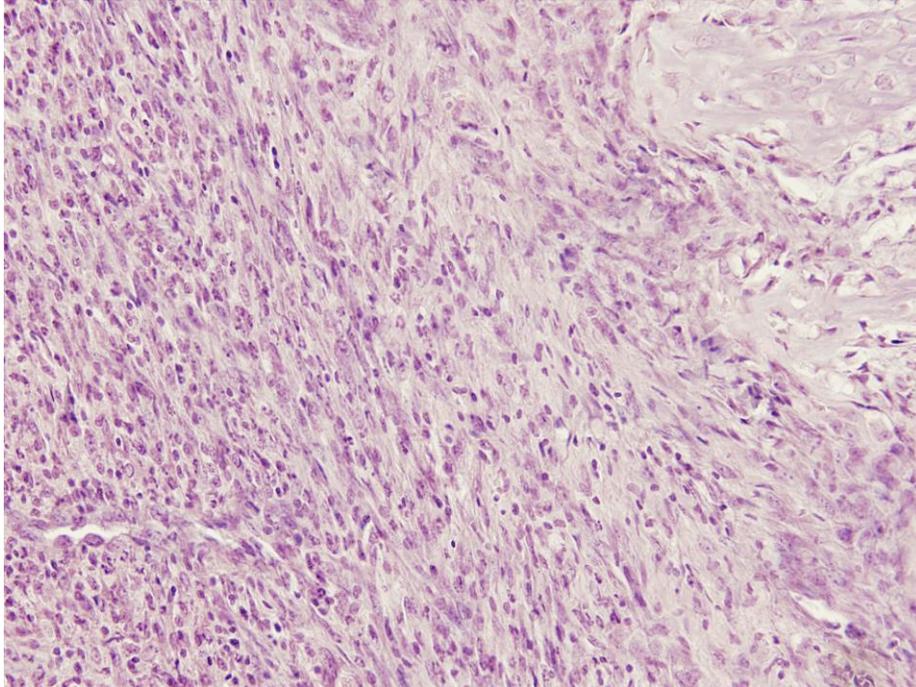


Рис. 3.2.1. Костный дефект заполнен рыхлой соединительной тканью с многочисленными гистиоцитами и нейтрофильными лейкоцитами, отдельными сосудистыми элементами. 1-я группа животных. 7-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

(рис. 3.2.1). Видны неориентированные сосуды, многочисленные гистиоциты и нейтрофильные лейкоциты, остатки лизируемой гематомы. В 1-й (контрольной) группе животных новообразованные трабекулы частично формировались на поверхности костной стружки. Микрофрагменты последней определялись внутри некоторых новообразованных трабекул. В отличие от контроля (1-я группа) во 2-й и 3-й группах животных внутри новообразованных костных трабекул выявлялись элементы имплантированного коллапана (рис. 3.2.2, 3.2.3). Микроконгломераты синтетического гидроксиапатита также определялись лежащими в межклеточном матриксе в краевых участках костного дефекта. Клеточная реакция на имплантируемый материал отсутствовала. Среди клеточных элементов в основном встречались немногочисленные гистиоциты. Видимых различий в процессах формирования новообразованных трабекул на поверхности имплантируемого материала во 2-й и 3-й группах животных не выявлено.

14 дней. К данному сроку исследования определялся очаг дефекта кости, в центре которого визуализировались остатки фибрина, а во 2-й и 3-группах — элементы имплантированного коллапана. В краевых участках дефекта наблюдались участки репаративной регенерации кости, на что указывало формирование костных трабекул остеοидного типа, в микропрепаратах животных 2-й и 3-й групп в трабекулах

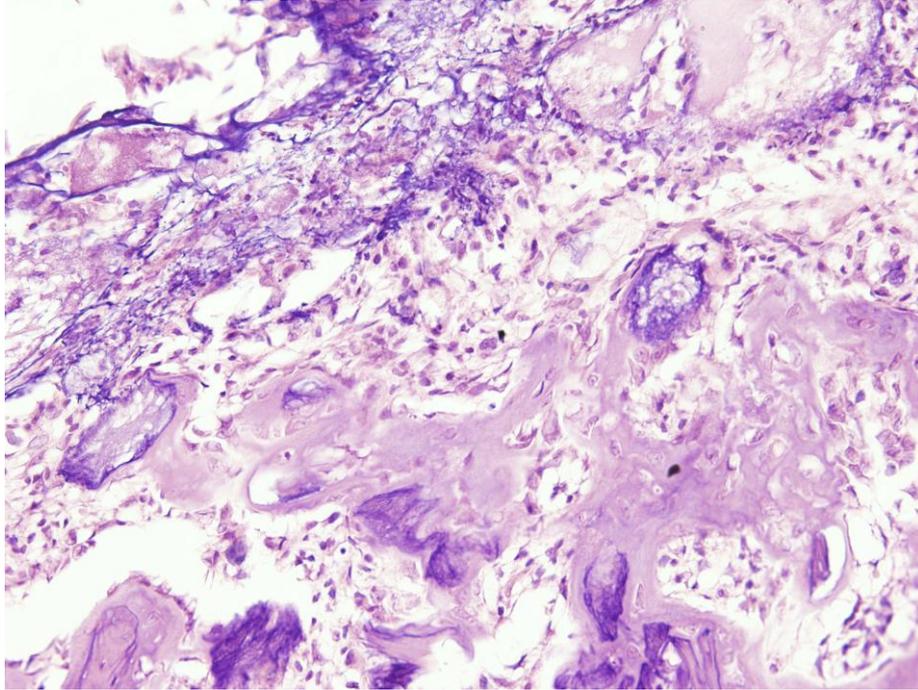


Рис. 3.2.2. Формирование в костном дефекте на поверхности частиц гидроксиапатита новообразованных костных трабекул остеοидного типа. 2-я группа животных. 7-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

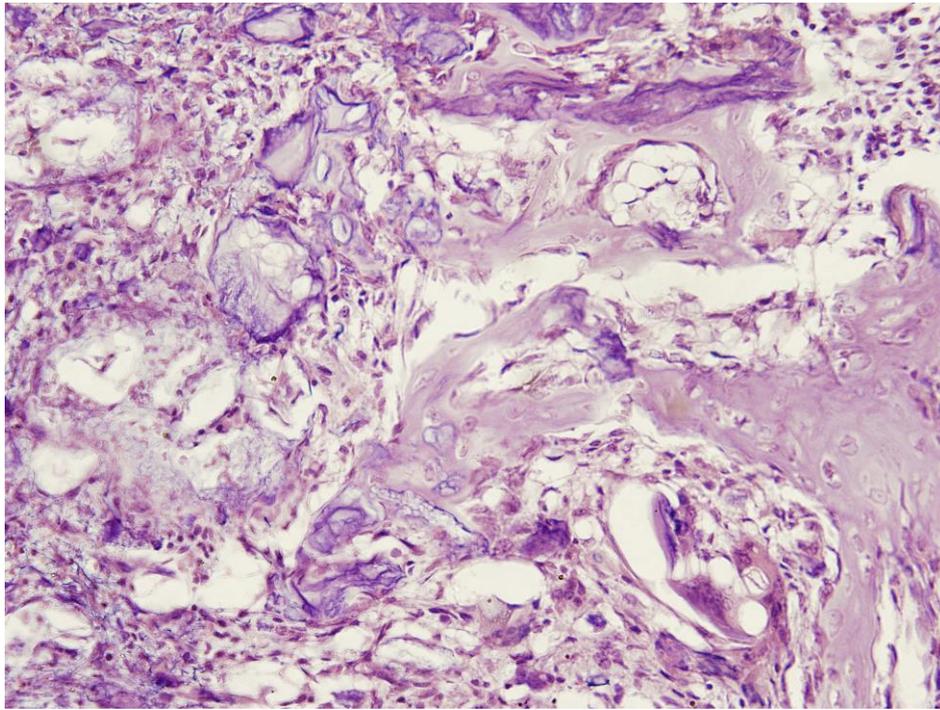


Рис. 3.2.3. Образование на поверхности частиц гидроксиапатита с элементами наночастиц серебра новообразованных костных трабекул остеοидного типа. 3-я группа животных. 7-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

видны вкрапления частиц имплантированного материала (рис. 3.2.4, 3.2.5), что, по-видимому, свидетельствует об оппозиционном формировании новообразованной кости на поверхности частиц синтетического гидроксиапатита, входящего в состав коллапана.

Сравнительное изучение II-й и III-й групп животных к данному сроку показали, что при имплантации коллапана центральный очаг поражения (дефекта) заполнен остатками гематомы, массами фибрина, гемолизированными эритроцитами. Элементы гидроксиапатита занимают большую площадь по сравнению с III-й группой животных. Действительно от краев раны на большем протяжении в III-й группе животных вырастают сосуды и клеточные элементы. В периферических участках дефекта в III-й группе чаще обнаруживались конгломераты гидроксиапатита, на поверхности которого формировались тонкие полоски (прослойки) новообразованной остеοидной кости. Чем ближе к центру дефекта, тем тоньше прослойка новообразованной кости на поверхности имплантируемого материала. В

различных участках (особенно в центре дефекта) также определялись свободно лежащие частицы гидроксиапатита, окруженные клеточными элементами, на поверхности которых четко не выявляется новообразованная кость. В 3-й группе несколько чаще, чем во 2-й регистрировали формирующиеся на поверхности гидроксиапатита новообразованные костные трабекулы.

1 мес. и 1,5 мес. Процессы репаративной регенерации прогрессируют. На месте костного дефекта формируются новообразованные костные трабекулы, в I-й группе относительно тонкие, ориентируемые по оси длинника кости. Между костными трабекулами располагаются элементы кроветворного костного мозга. Костный дефект в основном можно было обнаружить по видоизмененной кортикальной костной пластине. В последней в отличие от неповрежденной кости нарушена архитектоника.

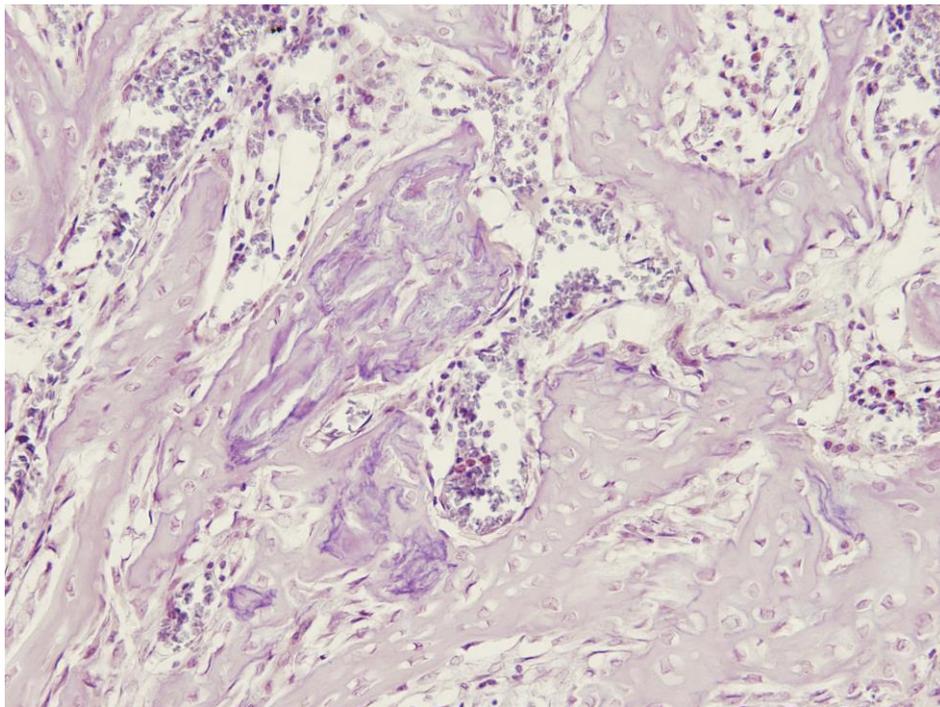


Рис. 3.2.4. Новообразованные костные трабекулы остеоидного типа формирующиеся на поверхности частиц коллапана-Г. II-я группа животных. 14-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

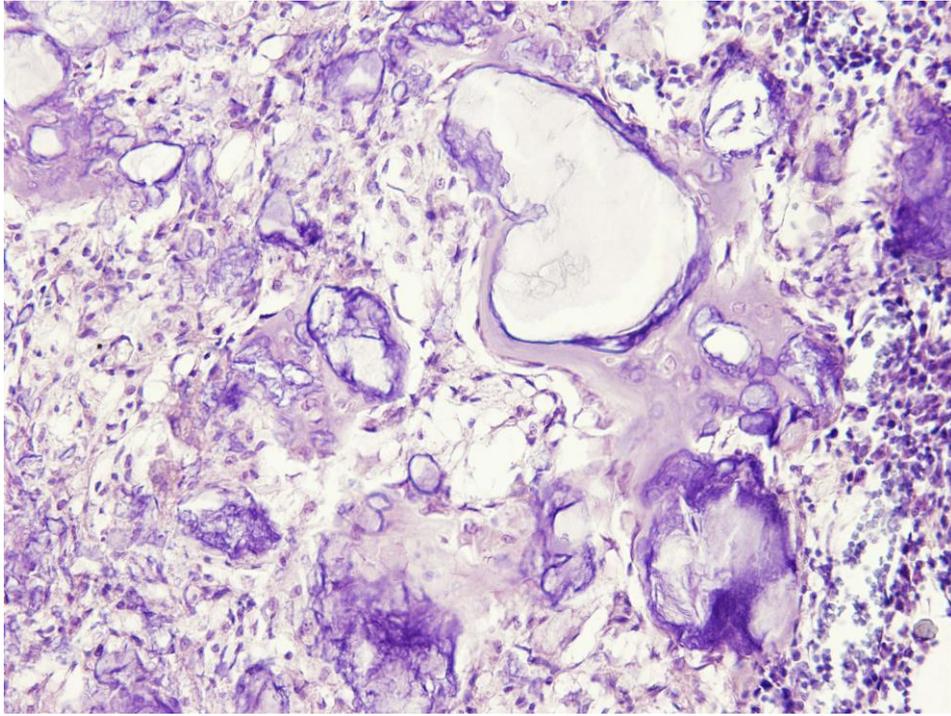


Рис. 3.2.5. Частицы гидроксиапатита с серебром на поверхности которых формируются остеодные костные трабекулы. III-я группа животных. 14-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

Остеоны имеют четкую ориентацию, костная ткань подвержена ремоделированию.

В 1-й (контрольной) группе животных в центре дефекта определялась рыхлая соединительная ткань, у части животных с признаками воспалительной реакции (рис. 3.2.6).

Во 2-й группе животных в центральных участках сохранялся дефект кости, внутри которого определялись элементы коллапана. На поверхности последнего видны новообразованные тонкие костные трабекулы остеодного типа (рис. 3.2.7). В более периферически расположенных участках кости трабекулы ориентировались вдоль длинника кости. Внутри костных трабекул определялись частицы имплантированного материала. В области дефекта, среди костных трабекул, где сохранялись частицы коллапана, в том числе свободно лежащие, выявлялось фиброзирование межклеточного матрикса (рис. 3.2.8).

Наиболее зрелая ткань выявлялась в 3-й группе животных. В центральной части дефекта также определялись частицы гидроксиапатита,

покрытые остеоидом (рис. 3.2.9). В более зрелых участках гидроксиапатит определялся лишь в костных трабекулах, в основном приобретающих пластинчатое строение и ориентирующихся параллельно кортикальной пластине (рис. 3.2.10) В области дефекта межбалочные пространства заполнены элементами кроветворного костного мозга. Выраженность признаков фиброзирования минимальная.

Экспериментально-морфологическое исследование показало, что уже на 7–14-е сутки после имплантации композитного материала, содержащего гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное серебро (3-я группа животных) в костный дефект на ее поверхности формируется новообразованная остеодная кость, что свидетельствует о высокой биосовместимости этого материала с тканями организма и о ее остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойствах.

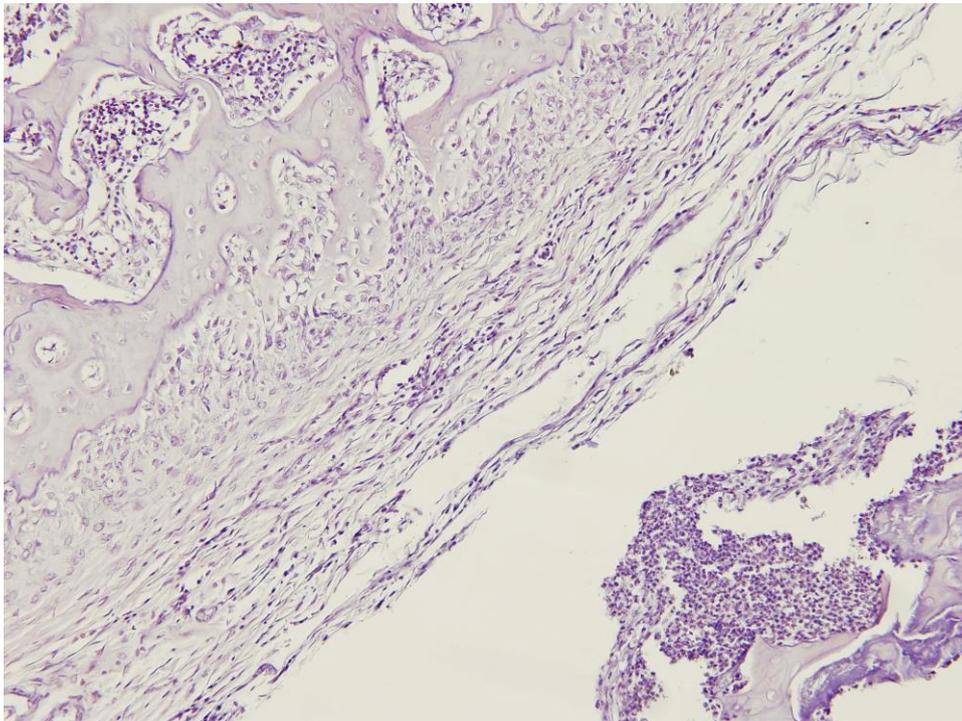


Рис. 3.2.6. Костный дефект частично заполнен рыхлой соединительной тканью с признаками выраженной воспалительной реакцией. I-я группа животных. 30-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

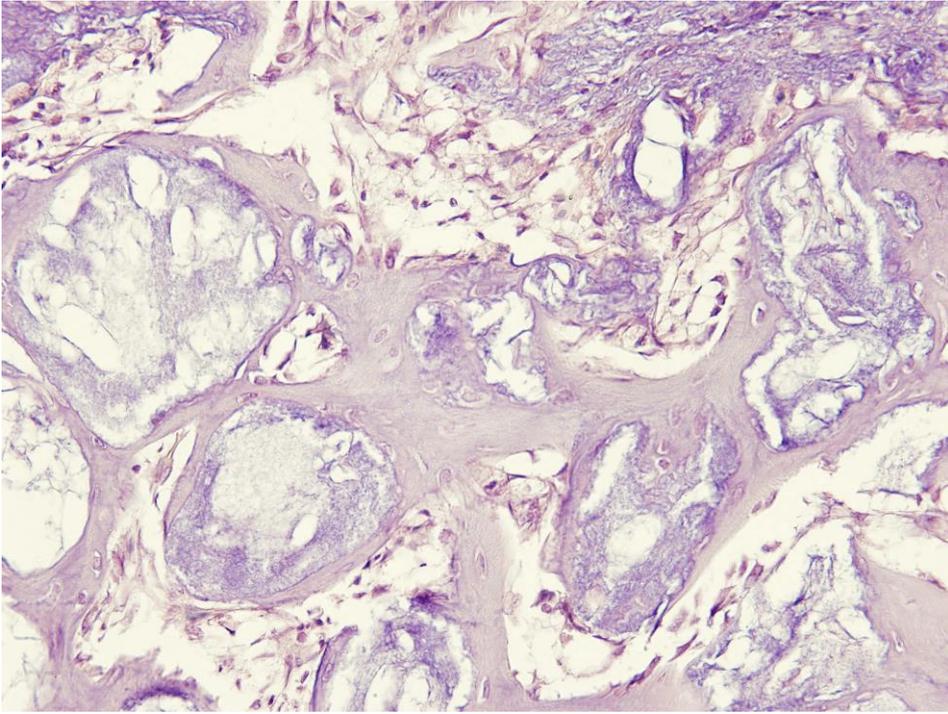


Рис. 3.2.7. Центральная область дефекта, содержащая конгломераты частиц коллапана-Г, на поверхности которых формируются остеодные костные трабекулы. 2-я группа животных. 30-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

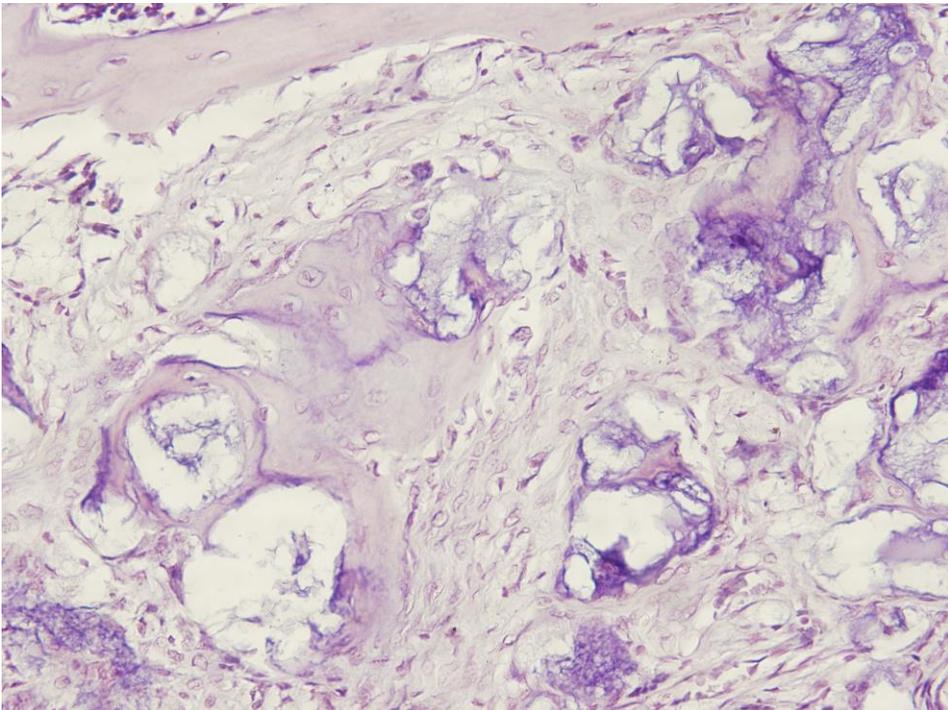


Рис. 3.2.8. В межбалочных костных пространствах видны мелкие частицы коллапана-Г с формированием на их поверхности новообразованной кости. Отмечается нежное фибрирование межклеточного матрикса. 2-я группа животных. 45-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

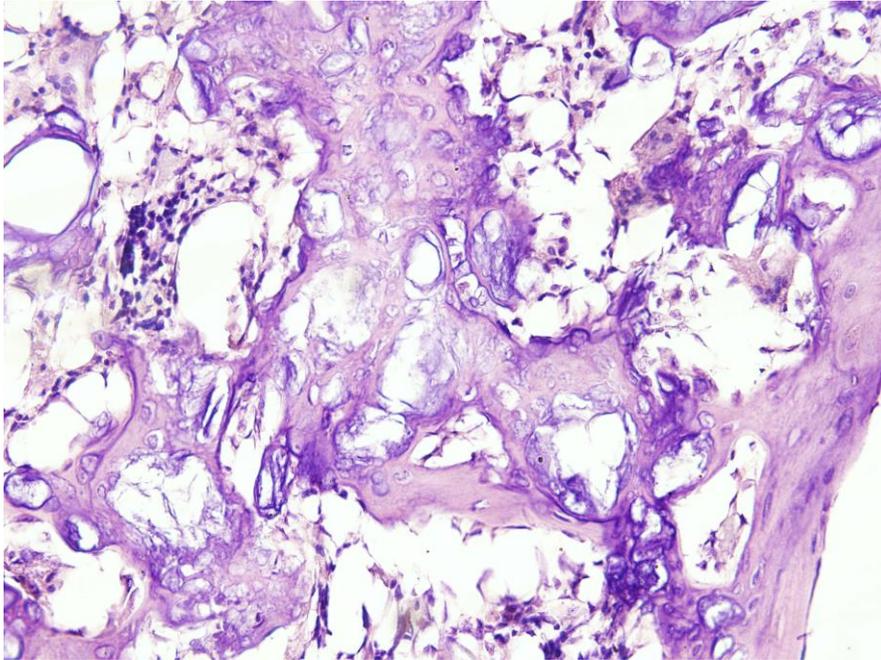


Рис. 3.2.9. Центральный участок костного дефекта, содержащий мелкие частицы гидроксиапатита с серебром, на поверхности которых формируются остеоидные костные трабекулы. 3-я группа животных. 30-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

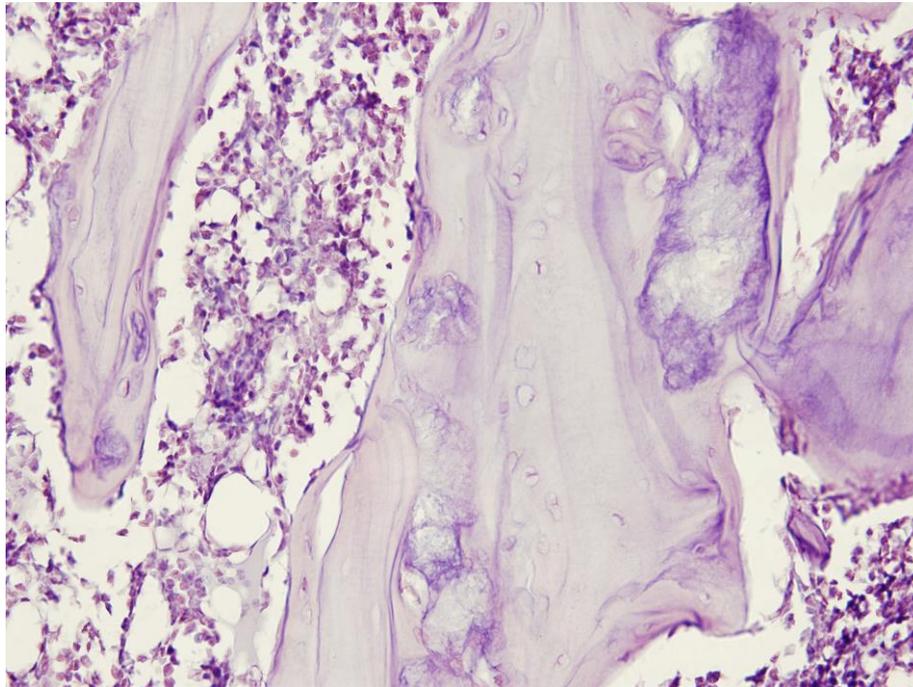


Рис. 3.2.10. Формирование ориентированных костных трабекул, приобретающих пластинчатое строение, внутри которых определяются остатки лизируемого гидроксиапатита с серебром. В межтрабекулярных пространствах элементы кровяного костного мозга. 3-я группа животных. 45-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

К 30-м и 45-м суткам визуализировались новообразованные костные трабекулы, внутри которых отмечался лизис имплантированного материала, что свидетельствует о биорезорбции Коллапана Г и Коллапана С. Как на ранних, так и на поздних сроках исследования признаков воспалительной реакции вокруг имплантируемого материала не наблюдалось.

Заключение. Таким образом, проведенное экспериментально-морфологическое исследование по имплантации композитного материала, содержащего гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное серебро, показало, что препарат обладает высокой биосовместимостью и, постепенно резорбируясь, не оказывает раздражающего действия на прилежащие мягкие ткани. Действительно, 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 композитного материала без формирования соединительнотканной прослойки свидетельствует о значительных остеокондуктивных свойствах препарата. При этом отмечено, что при имплантации композитного препарата, содержащего гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное серебро, на ранних сроках исследования процессы остеогенеза шли более активно. Уже к 14-м суткам объем новообразованной костной массы в месте имплантации превышал таковой в контрольной группе и в группе с Коллапаном-Г. А в более поздние сроки (1,5 мес.) у животных 3-й группы было выявлена более зрелая костная мозоль в области дефекта с активным лизисом имплантируемого материала.

3.3. Экспериментально-морфологическое изучение реакции мягких тканей при использовании пленок-мембран, содержащих различные соотношения гидроксиапатита и коллагена

К 3-м суткам после операции в раневом дефекте определялась коллагеновая мембрана, представленная фуксинофильной пленкой без признаков разволокнения.

В мягких тканях, прилежащих к пленке, выявляются признаки воспалительного процесса — массы фибрина, многочисленные нейтрофильные лейкоциты, отдельные макрофаги. В прилежащих мягких тканях имели место выраженные расстройства микроциркуляторного русла, проявляющиеся расширенными полнокровными сосудами, повышенной проницаемостью их стенок, отеком тканей.

Структурных различий пленок-мембран, различий в реакциях мягких тканей на имплантированные материалы во всех трех группах животных не выявлялось.

К 7-м суткам после операции в раневом дефекте определялась пленка-мембрана. Следует отметить, что в пленке-мембране, содержащей 10% гидроксиапатита, в большей степени выявлялись расщелины или разволокнения, в которых видны массы фибрина, инфильтрированные нейтрофильными лейкоцитами. Вокруг имплантированного материала обнаруживался тонкий слой фибрина, содержащий частично распадающиеся нейтрофильные лейкоциты и отдельные моноциты (рис. 3.3.1). Вокруг этой зоны формировались элементы грануляционной ткани, характеризующиеся наличием отдельных вертикальных сосудов.

В глубине грануляционной ткани среди клеточных элементов преобладали макрофаги, в более поверхностных участках — нейтрофильные лейкоциты.

По сравнению с предыдущим сроком исследования снижалась выраженность микроциркуляторных нарушений, при этом уменьшался отек тканей и клеточная инфильтрация.

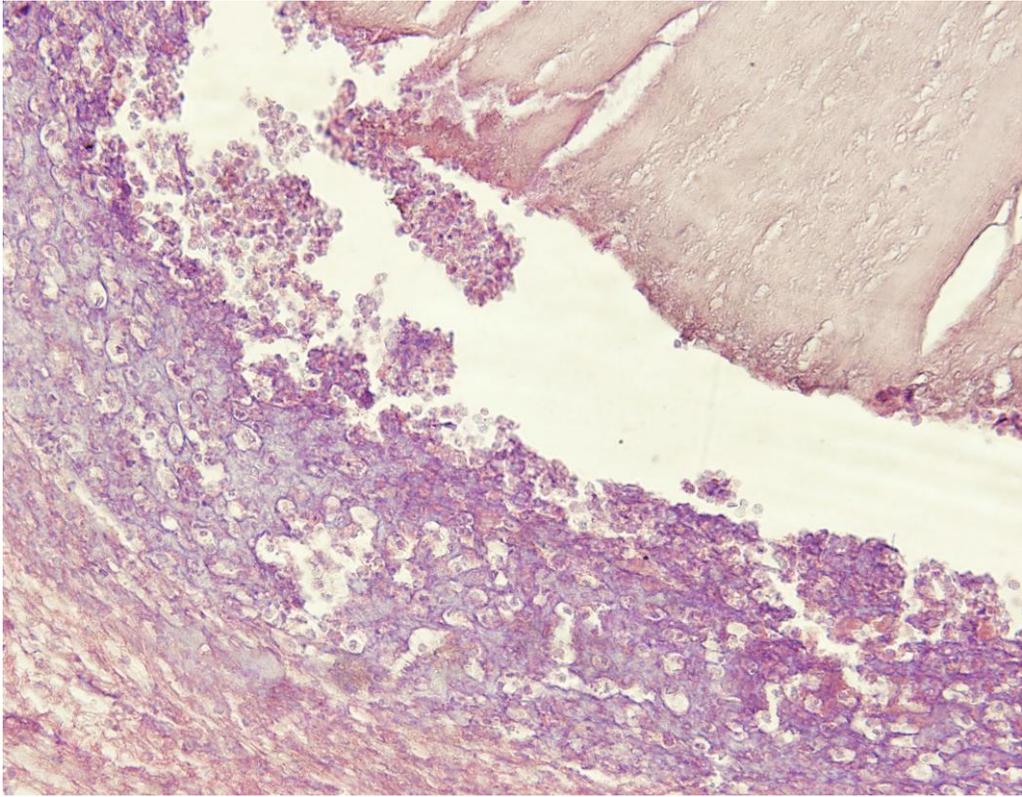


Рис.3.3.1. Имплантируемая пленка, к которой прилежат нейтрофильные лейкоциты и отдельные моноциты. 1-я группа животных. 7-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400

К **14-м** суткам вокруг имплантированного материала определялся тонкий слой фибрина, содержащий распадающиеся нейтрофильные лейкоциты. Формировался слой грануляционной ткани, отделяющей имплантируемый материал от подлежащих тканей. Наиболее обширная грануляционная ткань определялась в 1-й группе животных (рис. 3.3.2). Здесь были видны относительно многочисленные вертикальные сосуды, а также функционально активные фибробласты и гистиоциты. В наружных слоях грануляционной ткани преобладали макрофаги (рис. 3.3.3). Число нейтрофильных лейкоцитов по сравнению с предыдущим сроком исследования уменьшалось. В центральных отделах грануляционной ткани преобладали макрофаги и фибробласты. В глубине грануляционной ткани на границе с прилегающей

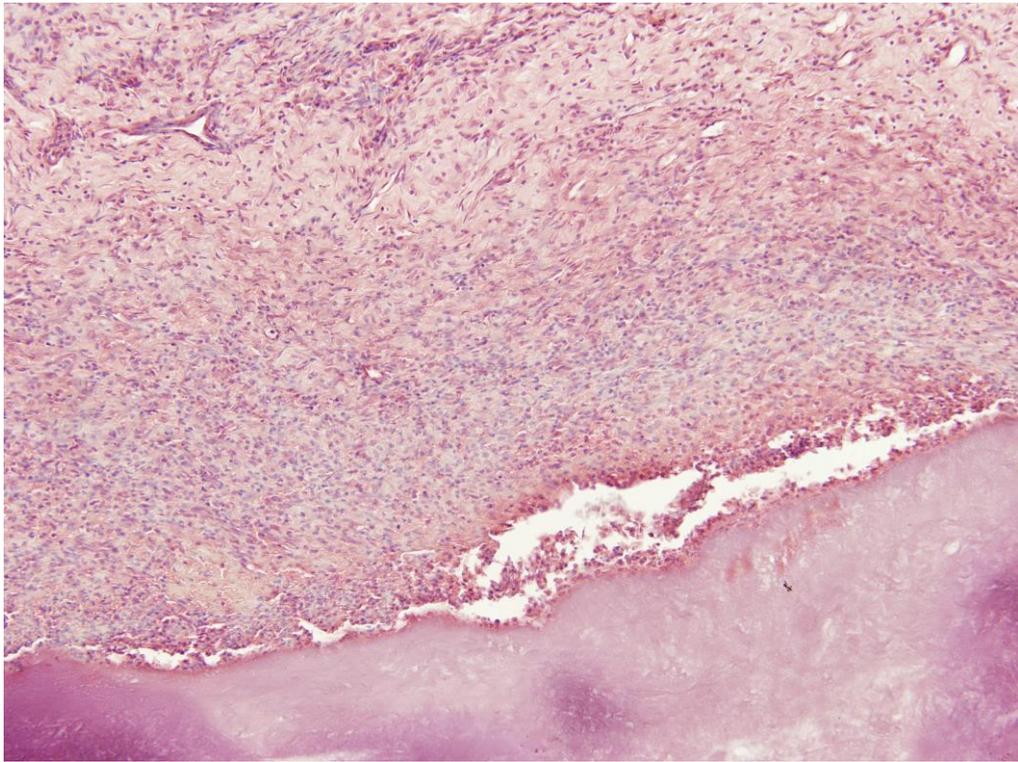


Рис. 3.3.2. Формирование грануляционной ткани с отдельными вертикальными сосудами вокруг имплантированной пленки-мембраны. 1-я группа животных. 14-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

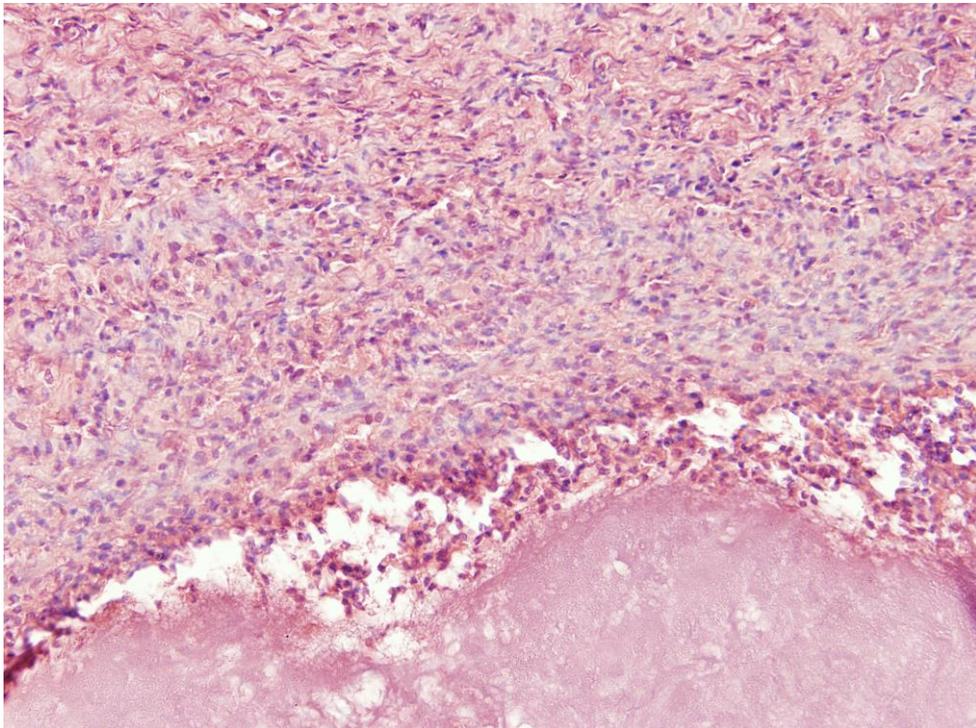


Рис. 3.3.3. Наружный слой грануляционной ткани прилежащий к пленке-мембране преимущественно представлен макрофагами 3-я группа животных. 14-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

неповрежденной тканью увеличивалось количество фибробластов. В II и III группах животных грануляционная ткань менее развита. Здесь меньше формируется вертикальных сосудов, в отдельных участках они вообще не выявляются. Преобладающими клеточными элементами являются макрофаги и фибробласты.

Следует отметить, что во 2-й и 3-й группах животных имплантированный материал увеличивался в объеме (набухал) по сравнению с нативным состоянием. Выраженность воспалительных изменений в формирующейся вокруг имплантата грануляционной ткани была наименьшей во 2-й группе животных.

К 30-м суткам после операции вокруг имплантата определялась относительно тонкая капсула, содержащая отдельные сосуды и клеточные элементы, среди которых преобладали макрофаги и фибробласты. В части капсулы, прилежащей непосредственно к имплантированному материалу, преобладали макрофаги, в более глубоких отделах — фибробласты. Следует отметить, что наиболее выраженная макрофагальная реакция в I и II группах животных. Макрофаги принимали участие в резорбции имплантата.

Имело место врастание фибробластов и гистиоцитов в пленку-мембрану (рис. 3.3.4), наиболее выраженное во 2-й группе животных. К данному сроку исследования воспалительных изменений вокруг имплантируемого материала не отмечалось. Ни в одном случае не выявлено формирования гигантских многоядерных клеток инородных тел.

Следует отметить, что наиболее зрелая соединительнотканная капсула вокруг имплантата визуализировалась во 2-й группе животных (рис. 3.3.5), тогда как наиболее клеточная и менее зрелая — в 1-й группе (рис. 3.3.6).

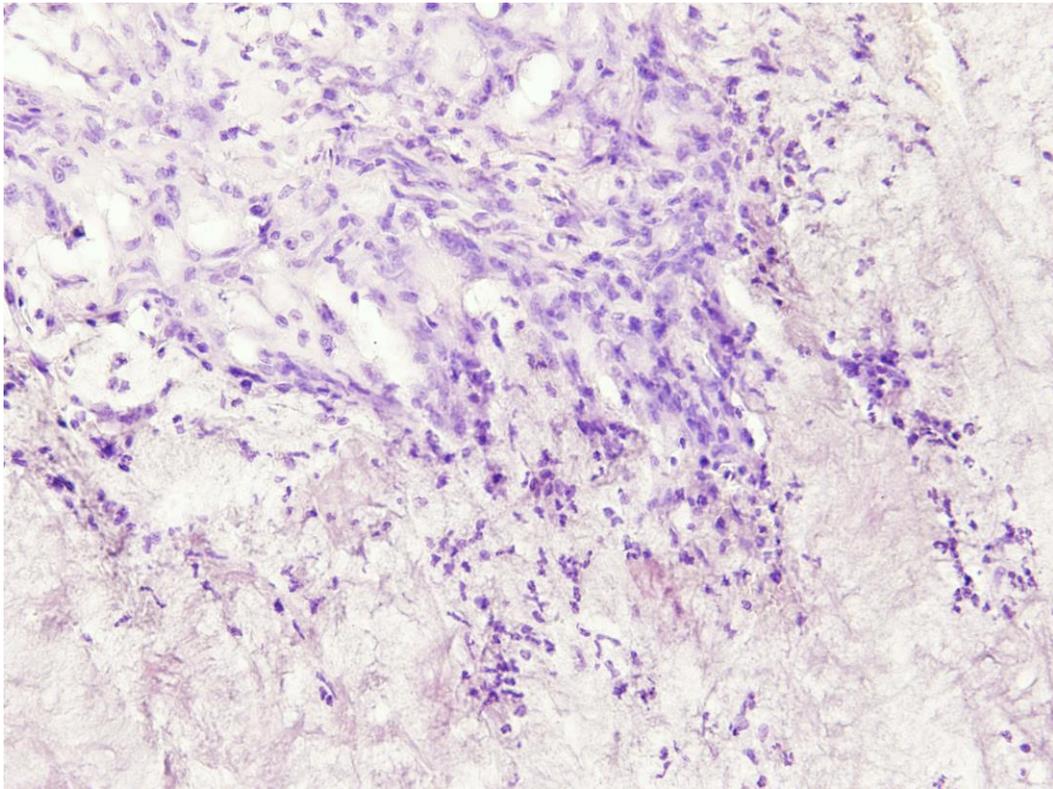


Рис. 3.3.4. Врастание фибробластов и гистиоцитов в пленку-мембрану. 3-я группа животных. 30-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

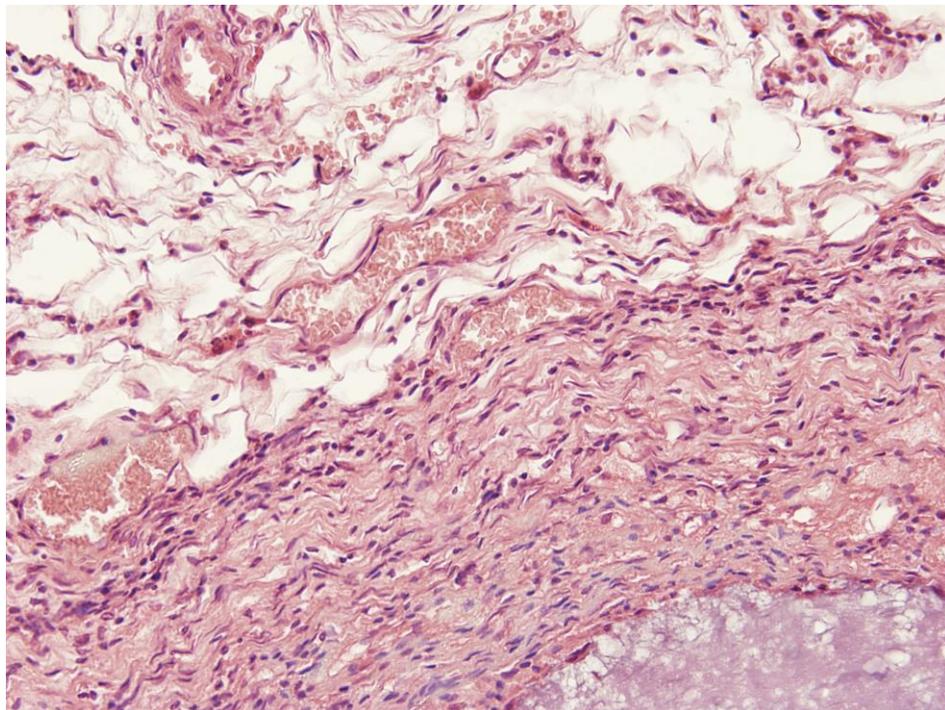


Рис. 3.3.5. Формирование относительно тонкой соединительнотканной капсулы вокруг пленки-мембраны. 2-я группа животных. 30-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

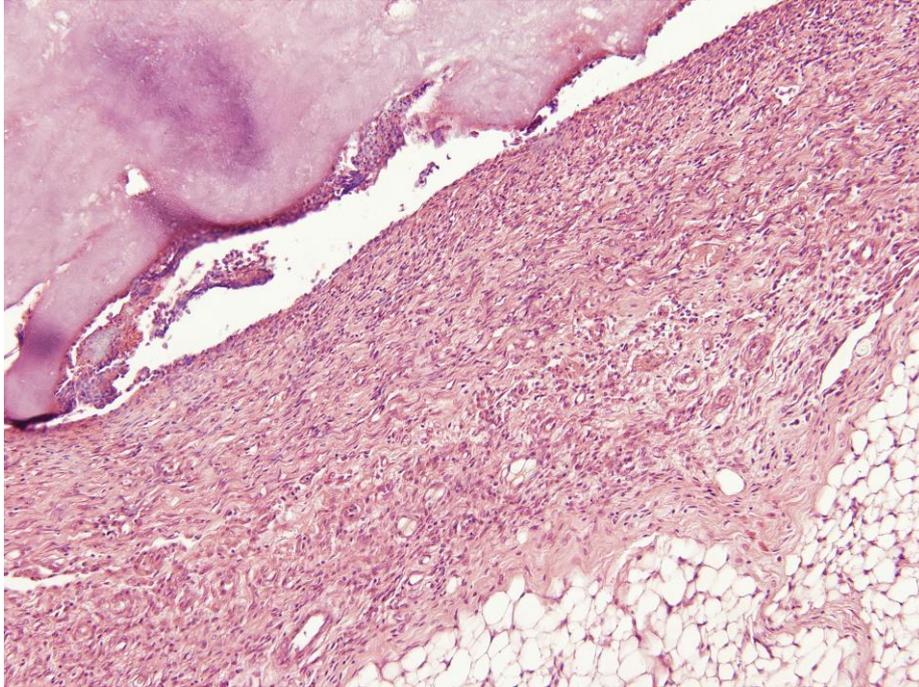


Рис. 3.3.6. Созревающая грануляционная ткань вокруг имплантированной пленки-мембраны. 1-я группа животных. 30-е сутки после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

Таким образом, сравнительное экспериментально-морфологическое исследование с использованием **пленок-мембран**, содержащих гидроксиапатит и коллаген в различных соотношениях, показало, что данный материал является высокобиосовместимым с тканями организма, не вызывает раздражения и воспалительной реакции, о чем свидетельствует формирование вокруг имплантата тонкой соединительнотканной капсулы без признаков воспаления. Наибольшую эффективность продемонстрировали пленки-мембраны, содержащие 10% гидроксиапатита и 90% коллагена (2-я группа животных). Положительные результаты экспериментальных исследований позволили нам использовать пленки-мембраны в клинической практике при комплексном лечении больных с ложными суставами длинных костей конечностей.

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

4.1 Клинико-рентгенологические особенности ложных суставов длинных костей конечностей

До поступления в клинику у всех больных с ложными суставами длинных костей конечностей предпринимались попытки, как правило, хирургического лечения. Из них 85% были оперированы два и более раз (собственные исследования). Сроки функционирования ложных суставов конечностей варьировали от 8 мес. до 14 лет.

При **гипертрофическом ложном суставе** отмечается избыточное формирование периостальной костной мозоли. При этом у больных а- и нормостенического телосложения эта деформация в ряде случаев визуализировалась. Также наблюдали «гофрирование» мягких тканей вследствие имеющегося укорочения сегмента конечности, что наряду с рубцовыми тканями, сформировавшимися после травмы и оперативных вмешательств, может привести к смещению (дислокации) мягкотканых и костных ориентиров. Клинически выявляли отек (как правило, локальный) мягких тканей травмированного сегмента, болевой синдром как умеренного, так и интенсивного характера, тугоподвижность костных отломков в области несращения. Дополнительные клинические симптомы (выраженный болевой синдром, отека на протяжении сегмента или конечности в целом) обуславливали нестабильные или сломанные металлоконструкции от предыдущих оперативных вмешательств). Осевая нагрузка на нижнюю конечность возможна, от частичной до полной, и ограничивалась лишь интенсивностью болевого синдрома. Отмечалось также нарушение функции

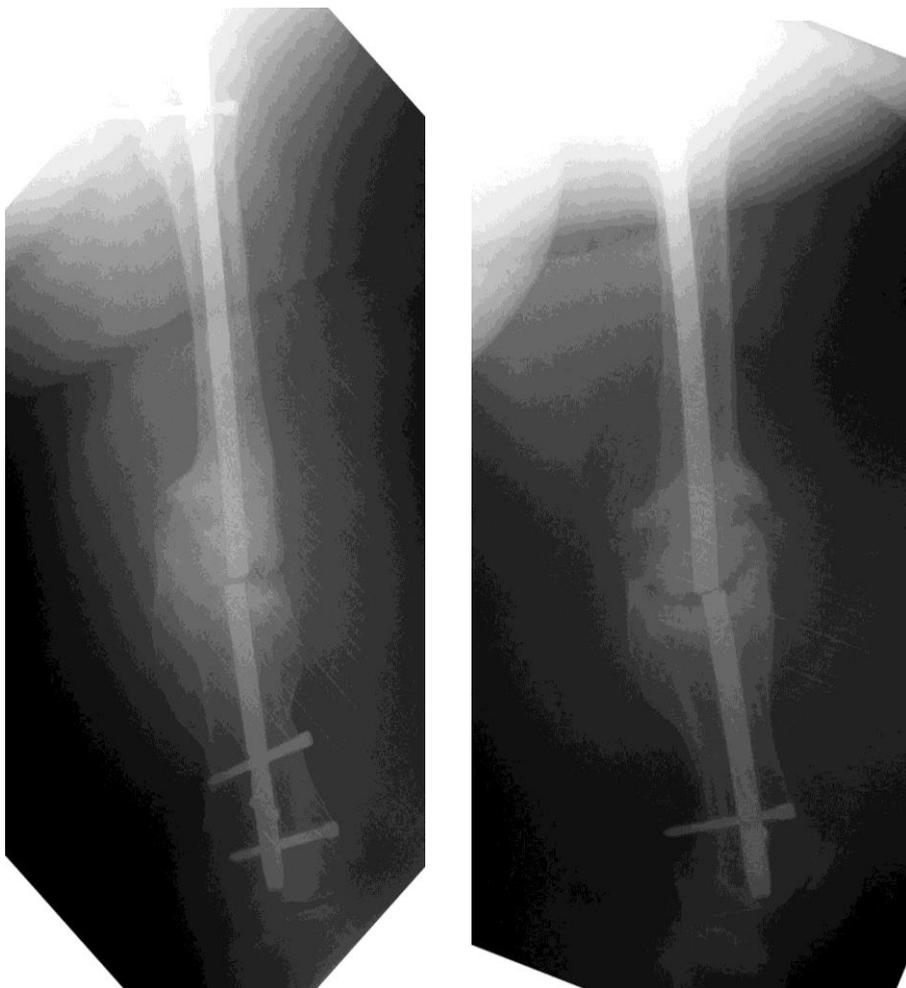


Рис. 4.1.1. Больная К., 45 лет. Гипертрофический ложный сустав на границе средней и нижней трети левой бедренной кости. Состояние после остеосинтеза интрамедуллярным штифтом с блокированием. Перелом металлоконструкции.

смежных суставов в виде контрактур. Больные, как правило, пользовались костылями или тростью, а также ортопедической обувью или иными изделиями с целью компенсации укорочения конечности.

Рентгенологически (рис. 4.1.1) визуализировали гипертрофированную неполноценную костную мозоль с щелью между отломками кости сегмента конечности, закрытие костномозговых каналов на протяжении и повышенную плотность костных структур на концах отломков (зона склероза).

При **гипотрофическом ложном суставе** клинически наблюдали подвижность костных отломков в зоне ложного сустава.

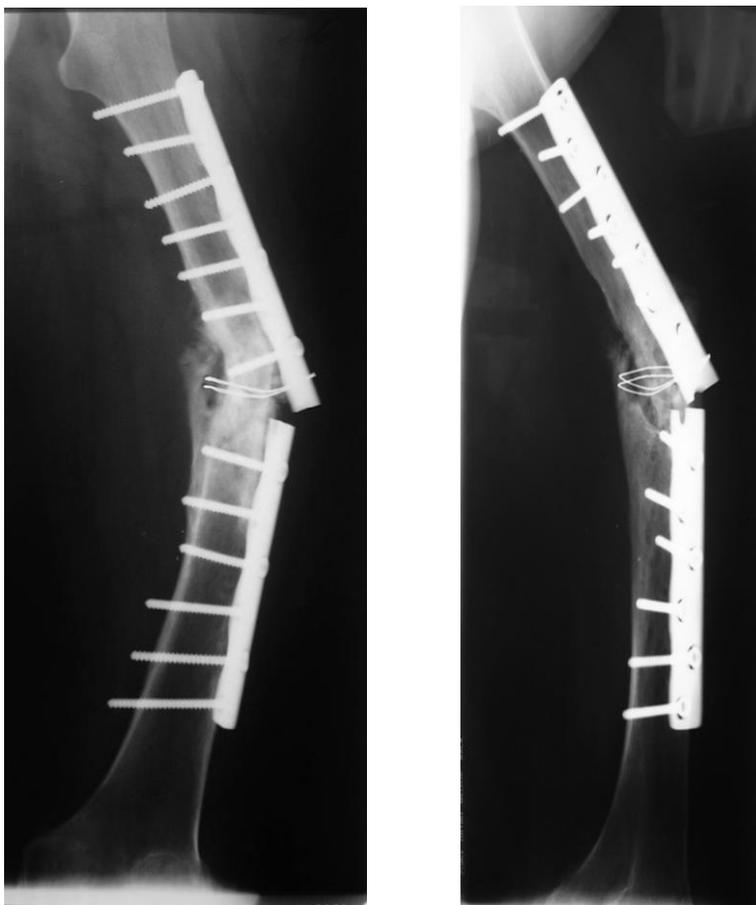


Рис. 4.1.2. Больной М., 35 лет. Гипотрофический ложный сустав средней левой бедренной кости. Состояние после металлоостеосинтеза пластиной и серкляжем. Перелом металлоконструкции.

Осевая нагрузка на конечность была ограничена, больные с целью дополнительной фиксации пользовались ортопедическими ортезами и брейсами. Боль была умеренно выражена, усиливалась при попытке дозированной нагрузки. Выявляли нарушение функции суставов вследствие контрактур, умеренную атрофию мышц травмированной конечности.

При рентгенологическом исследовании (рис. 4.1.2) зона гипертрофии костной мозоли отсутствовала или была незначительно выражена, зоны склероза концов отломков и протяженность замыкательной пластины костно-мозгового канала больше. При этом отмечалось уменьшение толщины кортикальной пластины за счет ее гипотрофии.

При **атрофическом ложном суставе** клинически выявляли патологическую подвижность, болевой синдром был минимально выражен или отсутствовал. Опорность конечности сомнительна, она была

дополнительно фиксирована брейсом. Имели место контрактуры суставов конечности. Отек области ложного сустава минимальный. В то же время

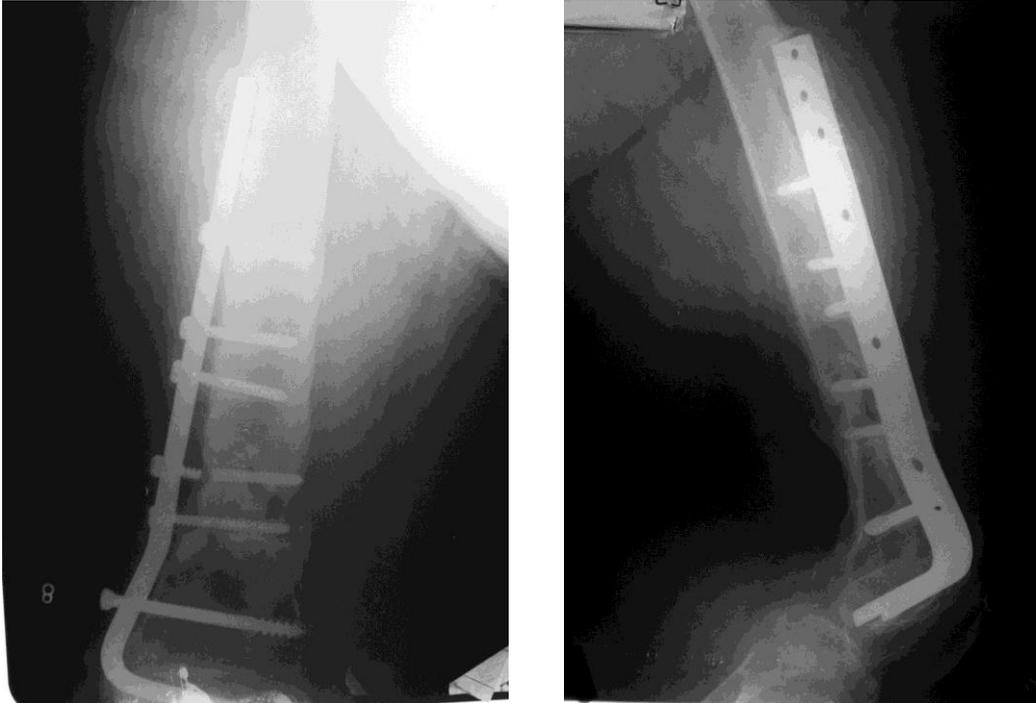


Рис. 4.1.3. Больной Д. 34 лет. Атрофический ложный сустав нижней трети правой бедренной кости. Нестабильность металлоконструкции. Перелом одного из фиксирующих винтов.



Рис. 4.1.4. Тот же больной. Компьютерная томограмма области атрофического ложного сустава.

у больных, которым проводились оперативные вмешательства, имелись металлофиксаторы и они были не сломаны и относительно стабильны. Современные металлофиксаторы обладают избыточной жесткостью, многократно превышающей прочностные характеристики костной ткани, и могут фиксировать костные отломки чрезмерно долго, являясь для несросшего перелома и ложного сустава по сути внутренними протезами. В этом случае кость, длительно не выполняющая опорной функции, атрофируется с резорбцией суставных концов отломков и формированием дефекта.

При рентгенографии и КТ-исследовании (рис. 4.1.3 и 4.1.4) выявлялся выраженный склероз концов отломков с формированием сосулеобразной конфигурации концов отломков. При этом смежные участки кости были порозны, кортикальная пластина резко утончена, костномозговые каналы вне суставных участков резко расширены.

Заключение. Исходя из того, что клинико-рентгенологический метод является наиболее доступным, в своей работе в качестве рабочей мы использовали классификацию ложных суставов, в соответствии с которой выделяют **гипертрофические, гипотрофические и атрофические** ложные суставы. В то же время она не позволяет судить о характере и степени сосудистых нарушений, в том числе микрогемодиализации, в зоне несращения.

4.2. Клинико-морфологические особенности ложных суставов длинных костей конечностей

При исследовании макропрепаратов **гипертрофического ложного сустава** обращала на себя внимание выраженность мягкотканых структур, окружающих зону несращения в виде капсулы. Она плотная на ощупь, утолщена, хорошо кровоснабжается, при инцизии обильно кровоточит, из полости сустава при этом выделяется умеренное количество вязкого транссудата желтого цвета (по типу синовиальной жидкости анатомического

сустава). Внутренняя выстилка капсулы визуально имела сходство с синовиальной оболочкой капсулы истинного сустава. Межотломковое пространство (щель ложного сустава) имело фиброзную прослойку с вкраплениями хрящеподобной ткани. Периостальная костная мозоль имела неоднородную костно-фиброзную ячеистую структуру различной плотности. При этом к одному из отломков за счет мягкотканной прослойки в ряде случаев прилежали костные фрагменты, как правило, нежизнеспособные, белесоватого цвета, лишенные кровоснабжения (так называемые асептические секвестры). Мелкие костные фрагменты могли находиться внутриканально, интимно прилегая к кортикальной пластине костного отломка, в отсутствие внутрикостного фиксатора полностью или частично перекрывая костномозговой канал, интегрируясь в зону склероза концов отломков. Обращали на себя внимание разная протяженность зоны склероза и запаянность костномозгового канала отломков кости; выявленные изменения коррелировали с данными, полученными при рентгенографии. На наш взгляд, это связано с особенностями микроциркуляции зоны ложного сустава и степенью нарушения прежде всего его нутритивного звена, о чем свидетельствовали данные ангиографического исследования. Подтверждение этому получали в ходе оперативного вмешательства, когда приходилось проводить резекцию костных отломков до появления «кровяной росы» на концах отломков, при этом величина резекции костных отломков была разной, даже с учетом адаптирующей составляющей резекции (рис. 4.2.1–4.2.3).

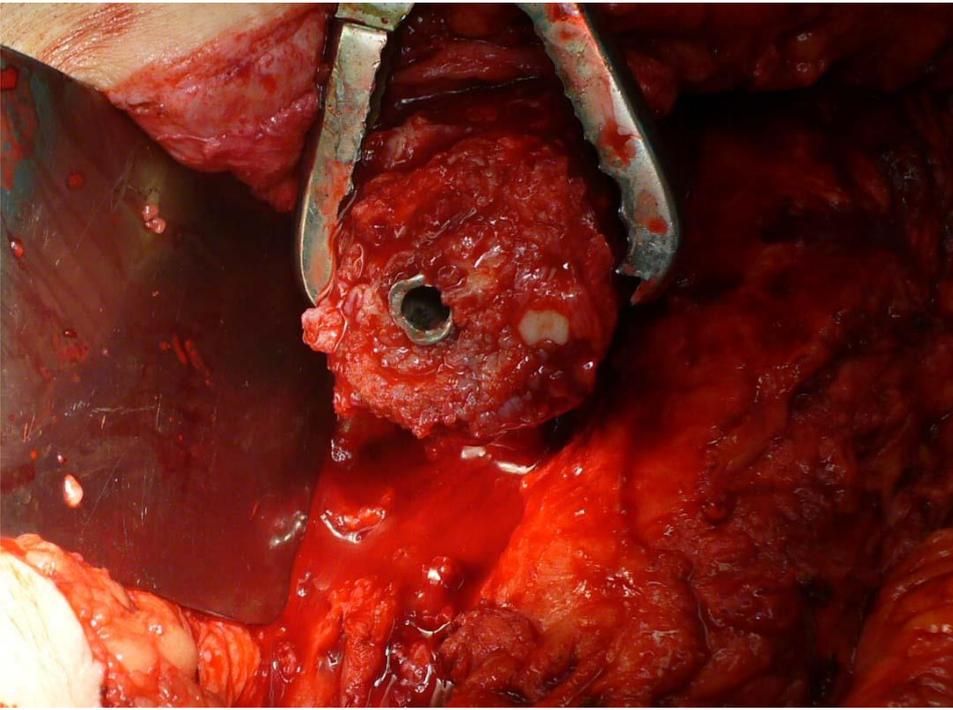


Рис. 4.2.1. Проксимальный отломок бедренной кости, в костномозговом канале еще не удаленный интрамедуллярный штифт. Периостальные костно-рубцовые наслоения менее выражены, чем на дистальном отломке.



Рис. 4.2.2. Дистальный отломок бедренной кости. Выраженная периостальная костная мозоль. Кровоснабжение резко нарушено, что согласуется с данными ранее проведенного ангиографического исследованием.



Рис. 4.2.3. Дистальный отломок бедренной кости в зоне стыка области ложного сустава. Видны фрагменты хряща, псевдокапсулы ложного сустава, периостальная костная мозоль, лишенная кровоснабжения.

При гистологическом исследовании **гипертрофического** ложного сустава выявлялась обширная костно-хрящевая мозоль, объем которой сохранялся за счет выраженности периостальной мозоли. Последняя представлена фиброзно-хрящевой тканью. Фиброзная ткань характеризовалась наличием разнонаправленных пучков зрелых фуксинофильных коллагеновых волокон. Здесь же выявлялись различной величины участки гиалиноподобного хряща. Хондроциты различных размеров располагались беспорядочно. В различных участках определялись очаги обызвествления хряща с признаками формирования незрелых примитивных костных трабекул (энхондральный остеогенез). Были видны локальные участки, содержащие многочисленные сосуды (артериолы, вены, капилляры). Большая часть из них имела извитой характер, о чем свидетельствовало наличие многочисленных срезов просвета сосудов, расположенных вблизи друг от друга (рис. 4.3.4). Стенка многих сосудов были утолщена за счет пролиферации эндотелиоцитов и перицитов. В ряде случаев имела место периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Некоторые сосуды значительно расширены и полнокровны, тогда как другие

группы сосудов имели резко суженный просвет. В ряде случаев выявлялись признаки сладж-феномена (слипание эритроцитов в просвете сосудов). Все эти признаки указывают на выраженные расстройства микроциркуляторного русла.

В области интермедиарной мозоли процесс остеогенеза резко заторможен или полностью отсутствовал. На концах отломков обычно выявлялась плотная фиброзная ткань с островками извитых сосудов. В других случаях имел место преимущественно волокнистый хрящ с наличием пучков фиброзной ткани.

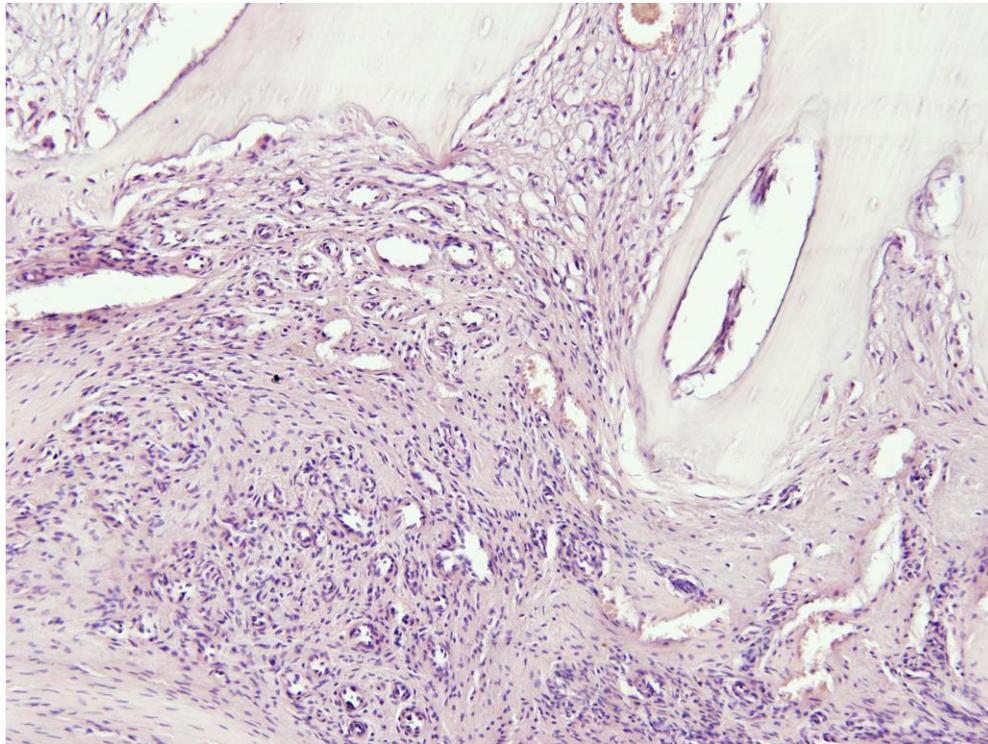


Рис. 4.2.4. Многочисленные просветы извитых сосудов, расположенных в межотломковой щели. Периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

В ряде наблюдений выявлялись прилежащие к опилам (концам) поврежденной кости островки гиалиноподобного хряща со смесью волок-

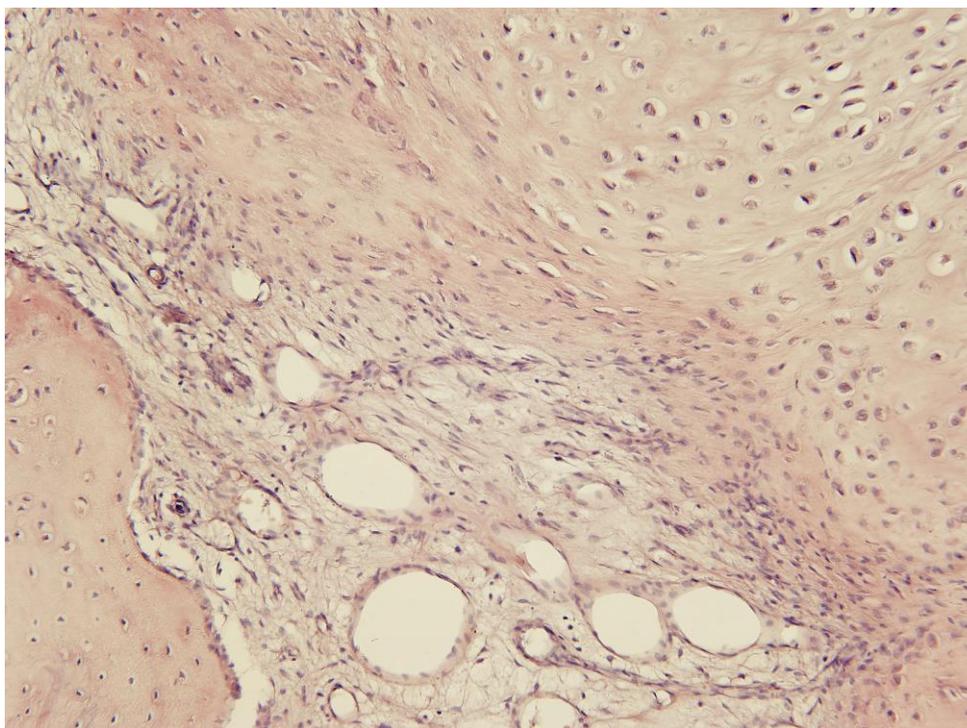


Рис. 4.2.5. Элементы различной степени зрелости фиброзной ткани, а также волокнистого и гиалиноподобного хряща. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

нистого хряща и пучков различной степени зрелости коллагеновых волокон (рис. 4.2.5). Ни в одном случае на поверхности опилов не обнаруживались элементы новообразованной кости.

Иногда между концами поврежденной кости, в межотломковой щели, среди элементов фиброзной или фиброзно-хрящевой ткани формировались тканевые щели, покрытые псевдоинтимой (рис. 4.2.6), наличие которых свидетельствует о межотломковой микроподвижности в области ложного сустава.

Довольно часто концы опилов кости имели признаки значительной узурации за счет резорбции кости гистиоцитами и отдельными многоядерными остеокластами (см. рис. 4.2.4).

В области суставных концов отломков в костной ткани частично отсутствовали остеоциты. На некотором расстоянии от концов отломков отмечалось расширение просвета гаверсовых и фолькмановских каналцев, что свидетельствует о rarefакции кортикальной пластинки.

Следует отметить, что при наличии металлоконструкций кортикальная пластинка подвержена более выраженным дистрофическим изменениям. В частности, обычно при наличии металлических имплантатов (интрамедуллярных, накостных) кортикальная пластинка подвержена выраженной рарефикации, что проявляется значительным расширением костных канальцев (рис. 4.2.7). В то время как при отсутствии металлоконструкции обычно кортикальная пластинка более сохранена и рарефикация выражена значительно слабее (рис. 4.2.8).

Кроме того, наличие металлоконструкции обычно сопровождалось металлозом (рис.4.2.9.) и воспалительной реакцией разной степени выраженности.

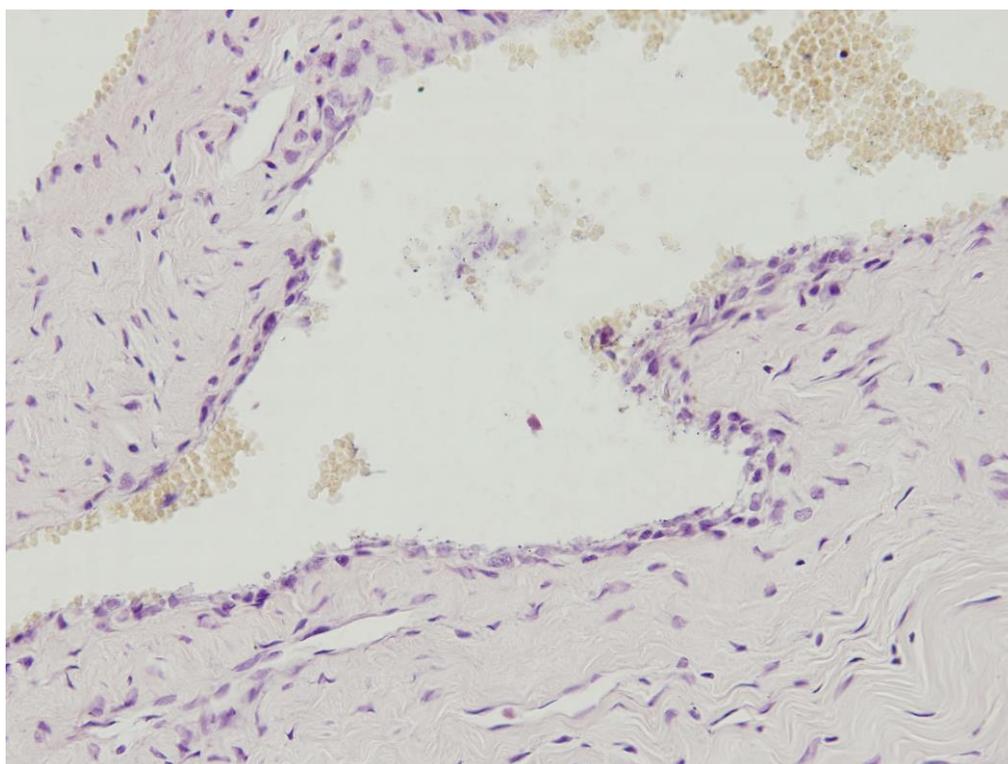


Рис. 4.2.6. Формирование тканевых щелей в плотной фиброзной ткани, выстланных псевдоинтимой. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

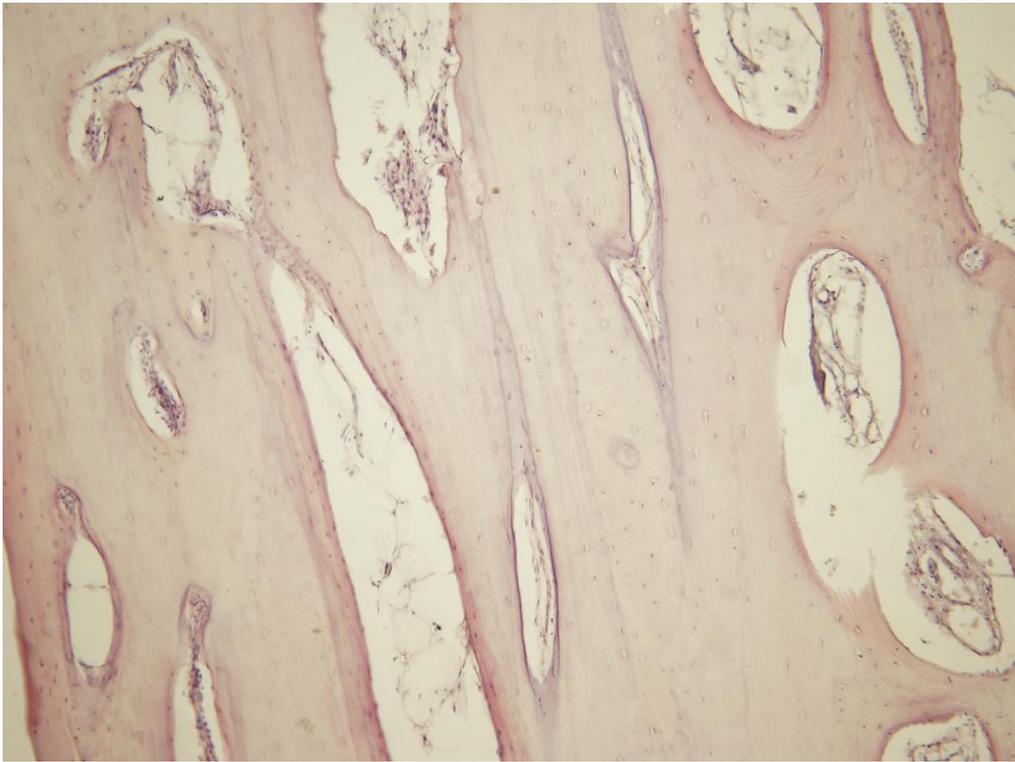


Рис. 4.2.7. Рарефикация кортикальной пластинки, проявляющаяся расширением костных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

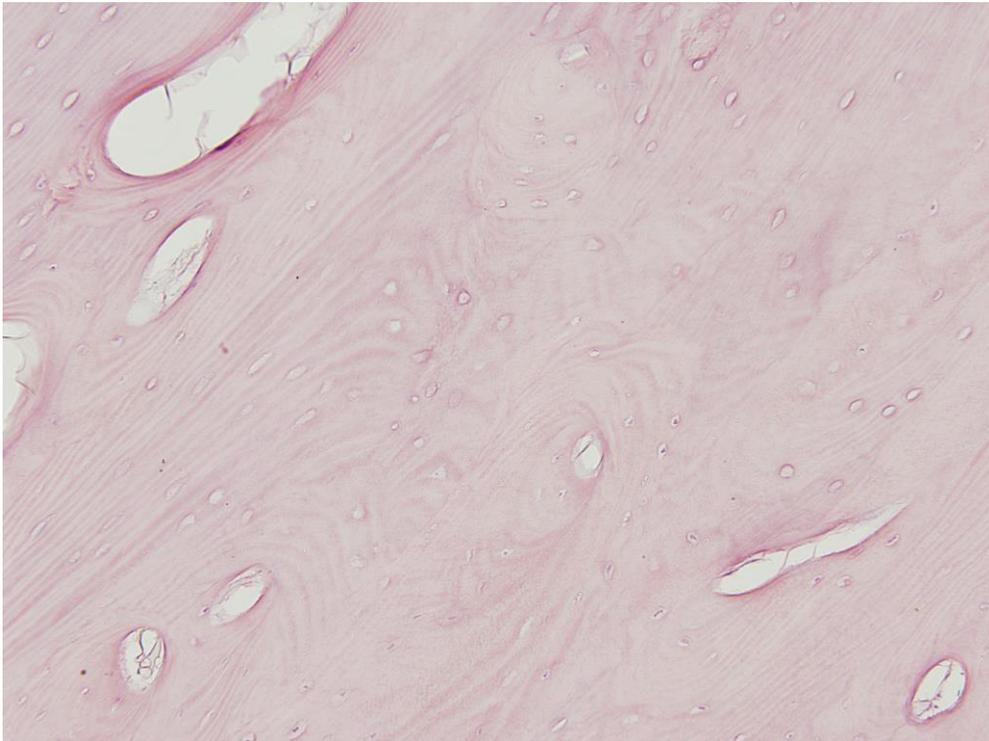


Рис. 4.2.8. Слабо выраженные признаки рарефикации кортикальной пластинки. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

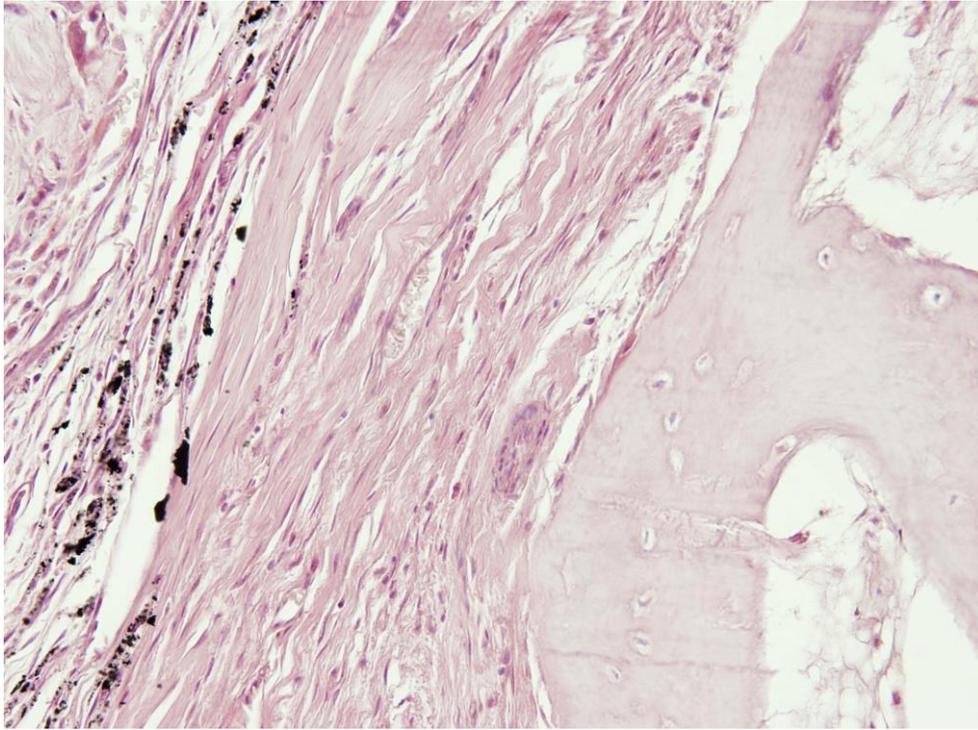


Рис. 4.2.9. Признаки металлоза в мягких тканях вблизи истонченной кортикальной пластинки. Рядом с частицами металла выявляется повышенное содержание гистиоцитов и фибробластов. Окраска гематоксилином и эозином. X 400.

В области эндостальной мозоли определялась ткань в виде неориентированных пучков коллагеновых волокон, довольно часто с включениями островков гиалиноподобного хряща. В последнем определялись островки энхондрального остеогенеза с элементами примитивной грубоволокнистой кости.

При исследовании макропрепаратов **гипотрофического ложного сустава** выраженность периостальных структур умеренная. Капсула ложного сустава тонкая, плотная на ощупь. При инцизии выделялось незначительное количество синовия. Периостальная костная мозоль выражена слабо (рис. 4.2.10). Внутренняя выстилка капсулы истончена. Межотломковая прослойка во всех случаях была представлена волокнистой соединительной тканью различной плотности с включениями осколков кости и хрящевых структур. Причем костные фрагменты, как правило, нежизнеспособны, белесоватого цвета, полностью лишены кровоснабжения (секвестры; рис. 4.2.11, 4.2.12).

Концы отломков покрыты хрящом, который выстилал практически весь диаметр кости. Протяженность зон склероза и запаянности костномозгового канала значительна, неодинаковая, коррелировала с «зоной молчания», выявленной при ангиографии.

В ходе операции для получения признака «капельной росы» приходилось резецировать довольно большой участок кости. Причем граница резекции была неравномерной.

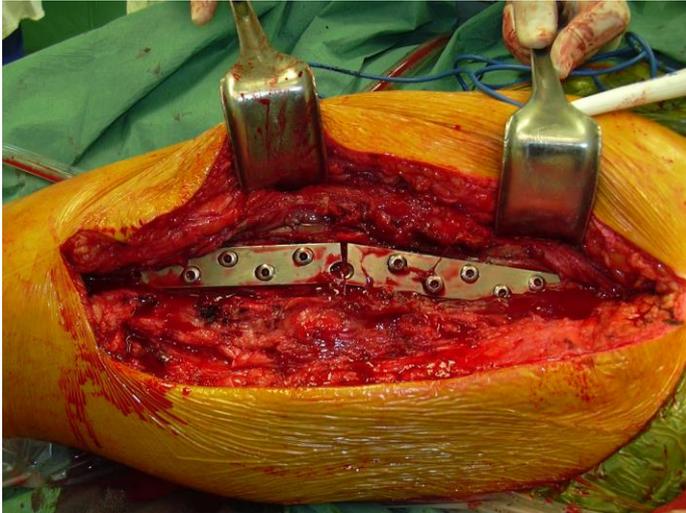


Рис. 4.2.10. Гипотрофический ложный сустав. Перелом металлоконструкции.



Рис. 4.2.11. Гипотрофический ложный сустав. В костной ране видны фрагменты, лишенные кровоснабжения с признаками асептического некроза.

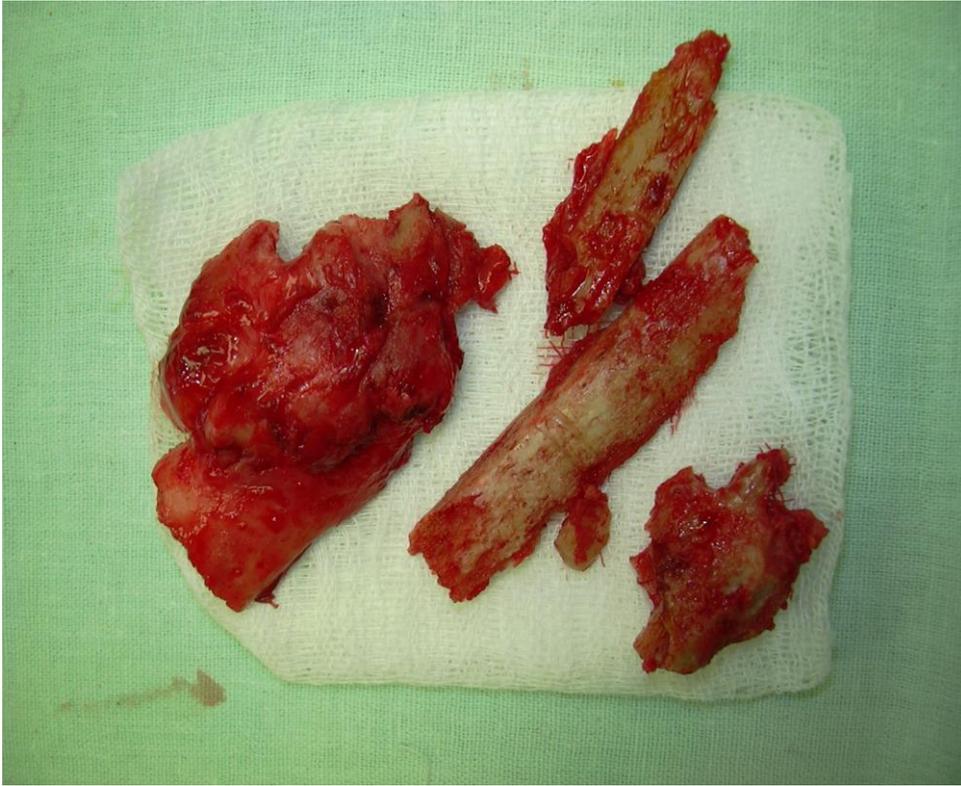


Рис. 4.2.12. Костные фрагменты, удаленные из зоны гипотрофического ложного сустава.

При гистологическом исследовании **гипотрофического** ложного сустава обращала на себя внимание меньшая выраженность костно-хрящевой мозоли. В первую очередь это касалось периостальной мозоли, которая значительно уступала по своему развитию мозоли гипертрофического ложного сустава.

Сама периостальная костная мозоль представлена незначительными массами фиброзно-хрящевой ткани. Фиброзная ткань имела различную степень зрелости. На различных участках этой фиброзной ткани определялись очаги гиалиноподобного хряща со слабо выраженными признаками обызвествления.

Так же, как и при гипертрофическом ложном суставе имели место признаки расстройства микроциркуляторного русла: наличие резко извитых сосудов (рис. 4.2.13), васкулитов, резкое полнокровие и расширение просвета сосудов с развитием сладж-феномена. Причем степень их выраженности была сопоставима с таковой при гипертрофическом ложном суставе. Вместе

с тем самих сосудистых элементов было меньше. В части наблюдений определялись очаги слабо и умеренно выраженного воспалительного процесса (рис. 4.2.14). Эти участки обычно представлены коллагеновыми волокнами с локальной инфильтрацией гистиоцитами, группами лимфоцитов, отдельными плазматическими клетками. Вблизи подобных участков обычно увеличено содержание сосудистых элементов (артериолы, вены, капилляры).

В области эндостальной мозоли так же, как и при гипертрофическом ложном суставе признаков остеогенеза на поверхности отломков кости не выявлено. К поверхности опилов (торец) обычно прилежала относительно зрелая соединительная ткань. При этом пучки коллагеновых волокон окрашивались по Ван-Гизону в ярко-красный цвет. В непосредственной близости от этих опилов сосуды малочисленны, в основном определялись

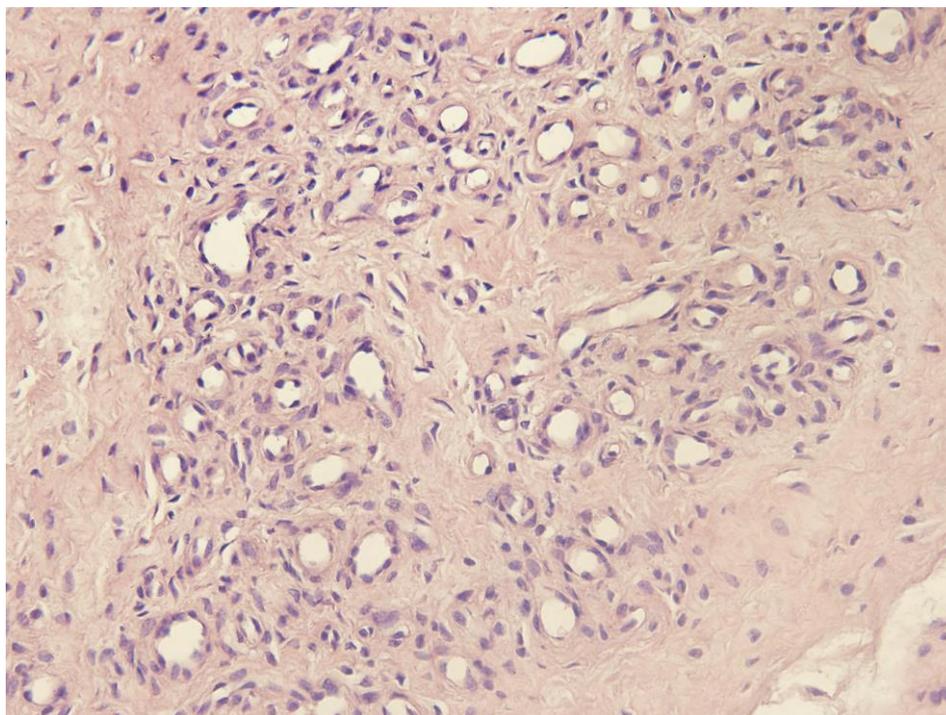


Рис. 4.2.13. Многочисленные просветы разнокалиберных извитых сосудов в области периостальной мозоли. Признаки периваскулярной клеточной инфильтрации. Окраска гематоксилином и эозином. Х400.

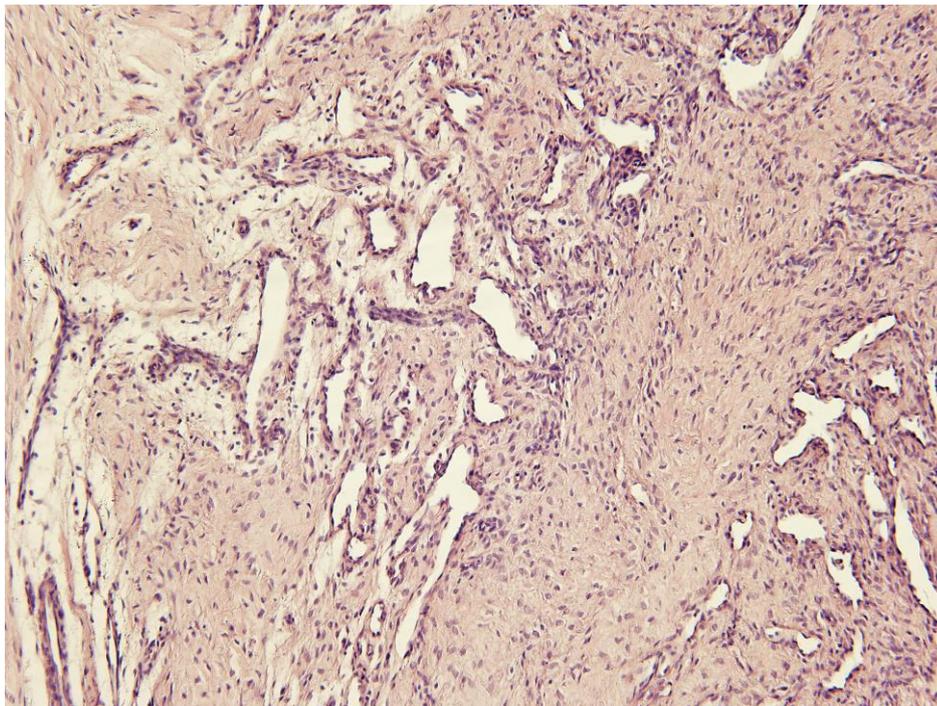


Рис. 4.2.14. В плотной фиброзной ткани выраженная гистиоцитарная инфильтрация с примесью отдельных лимфоцитов, повышенное содержание извитых сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

на боковых (латеральных) поверхностях концов отломков (рис. 4.2.15). Здесь же выявлялись островки гиалиноподобного хряща, располагающиеся среди пучков соединительной ткани или, в более редких случаях, непосредственно на поверхности (опиле) кости.

В области эндостальной мозоли также визуализировали плотную фиброзную ткань с очагами гиалиноподобного хряща, частично в состоянии обызвествления.

В некоторых случаях просвет костномозгового канала был перекрыт осколками (фрагментами) безостеоцитной кости, замурованной плотной фиброзной тканью. Подобные фрагменты безостеоцитной кости определялись не только в области эндостальной мозоли, но и в периостальной и интермедиарной мозоли.

Вблизи подобных безостеоцитных фрагментов кости было увеличено содержание гистиоцитов, участвующих в резорбции этих фрагментов, т. е. безостеоцитные фрагменты поврежденной кости могут быть очагами, поддерживающими воспалительный процесс в области ложного сустава.

В отличие от гипертрофического ложного сустава отмечалась более выраженная rareфикация концов поврежденной кортикальной пластинки, что проявлялось значительным расширением гаверсовых и фолькмановских канальцев кортикальной кости (рис. 4.2.16). Кроме того, по сравнению с гипертрофическим ложным суставом сама кортикальная пластинка подвержена более выраженным дистрофическим изменениям, что сопровождалось увеличением участков безостеоцитной кости.

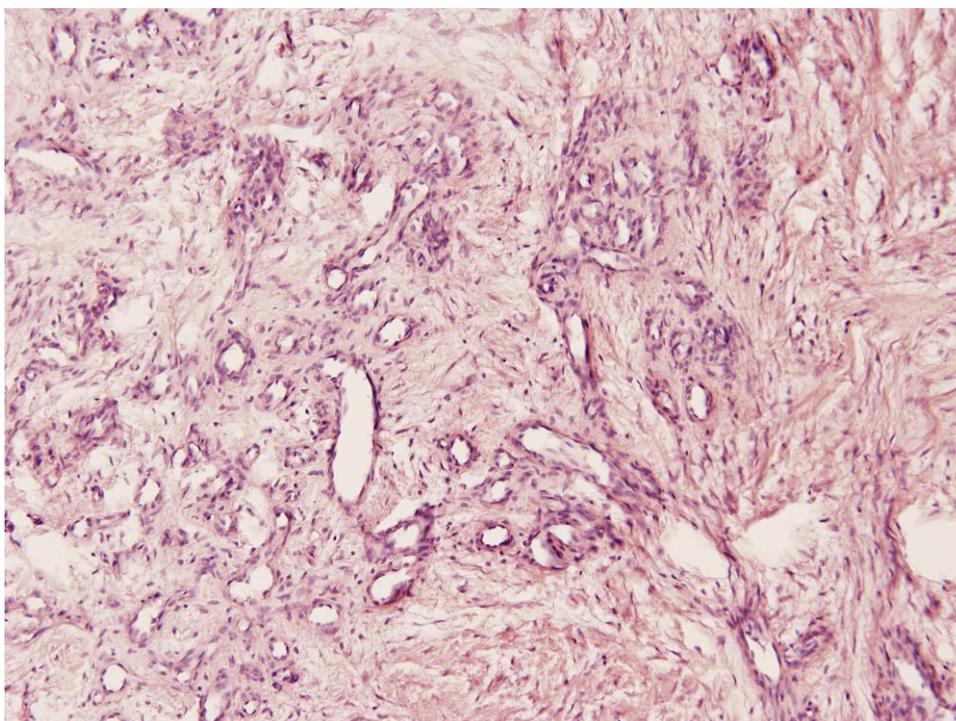


Рис. 4.2.15. В соединительной ткани определяются относительно многочисленные просветы извитых сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

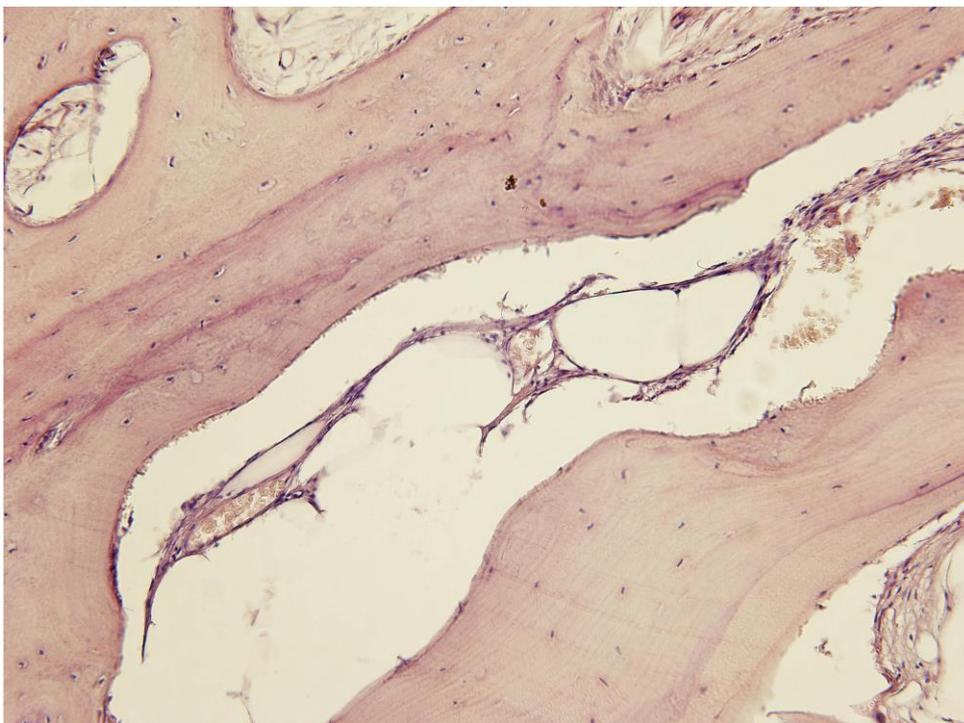


Рис. 4.2.16. Выраженная rareфикация кортикальной пластинки, проявляющаяся значительным расширением костных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

Макроскопически при **атрофическом ложном суставе** обращали на себя внимание скудность, атрофичность мягких тканей, окружающих зону ложного сустава. Капсула ложного сустава слабо выражена, белесоватого цвета. Такую же окраску имели и другие окружаю



a



б



в



г

Рис. 4.2.17.

а — интраоперационный вид атрофического ложного сустава; *б* — отсутствие периостальной костной мозоли, истончение концов костных фрагментов, прилежащих к зоне ложного сустава, закрытие костномозговых каналов; *в* — выраженная фиброзная соединительная ткань с наличием гиалиноподобного хряща на суставных концах отломков; *г* — удаленные мягкотканые и костные фрагменты, лишенные кровоснабжения.

щие ткани. Суставные концы отломков атрофичны, практически полностью перекрывали диаметр кости. Межотломковые ткани представляли собой плотные соединительнотканые образования, лишенные кровоснабжения (рис. 4.2.17).

При гистологическом исследовании **атрофического** ложного сустава отмечали слабую выраженность периостальной костной мозоли, в части наблюдений она практически отсутствовала. Капсула сустава характеризовалась наличием зон некроза и гомогенизацией волокнистых структур. Сосудистый компонент представлен спазмированными артериолами и венами, в некоторых сосудах выявлялась гипертрофия мышечной оболочки. Вокруг сосудов наблюдались гистиолимфоидные инфильтраты. На поверхности костных отломков располагалась фиброзно-хрящевая ткань

Область эндостальной мозоли представлена фиброзной тканью, преимущественно с отдельными островками гиалиноподобного хряща. Межотломковая щель представлена соединительной тканью с малочисленными извитыми сосудами. Пучки коллагеновых волокон имели различный диаметр, переплетались между собой. Часть из них подверглась фрагментации. Такие участки содержали незначительное число фиброцитов, или они вообще отсутствовали. Гистологических признаков остеогенеза на поверхности отломков кости выявлено не было (рис. 4.2.18).

В области эндостальной мозоли также выявлялась плотная фиброзная ткань с очагами гиалиноподобного хряща, частично в состоянии обызвествления.

Кортикальные пластинки концов отломков в сравнении с гипер и гипотрофическими ложными суставами истончены и подвергнуты спонгизации и рарефицированы (рис. 4.2.19).

Заключение. Таким образом, морфологическая картина, обнаруживаемая при различных формах ложных суставов, свидетельствует о

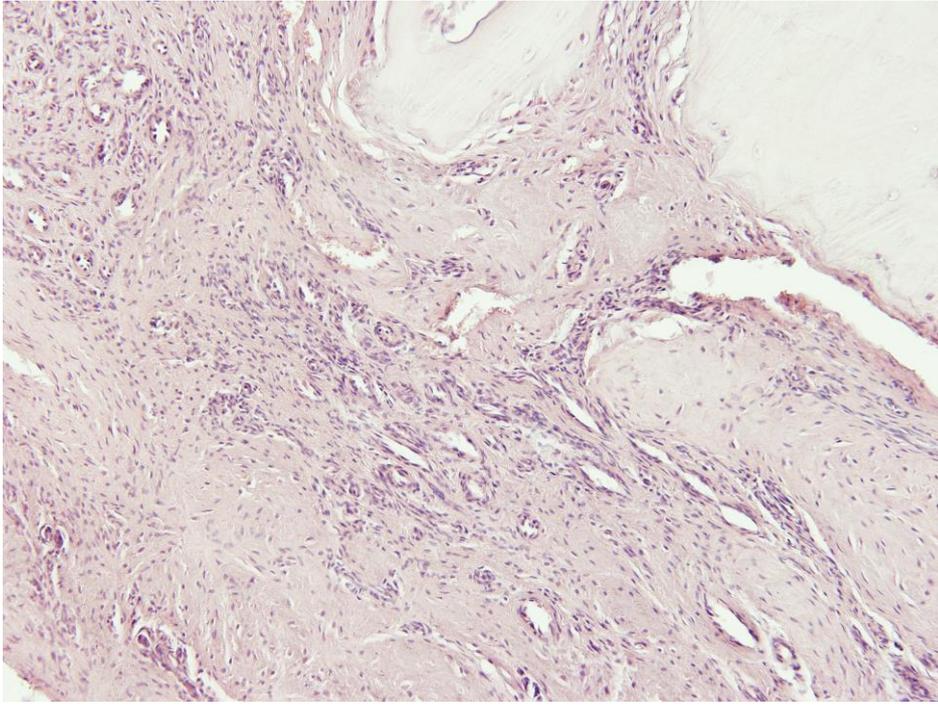


Рис. 4.2.18. Отсутствие признаков остеогенеза в области интрамедиарной мозоли. Видна плотная фиброзная ткань с элементами волокнистого хряща и просветами измененных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

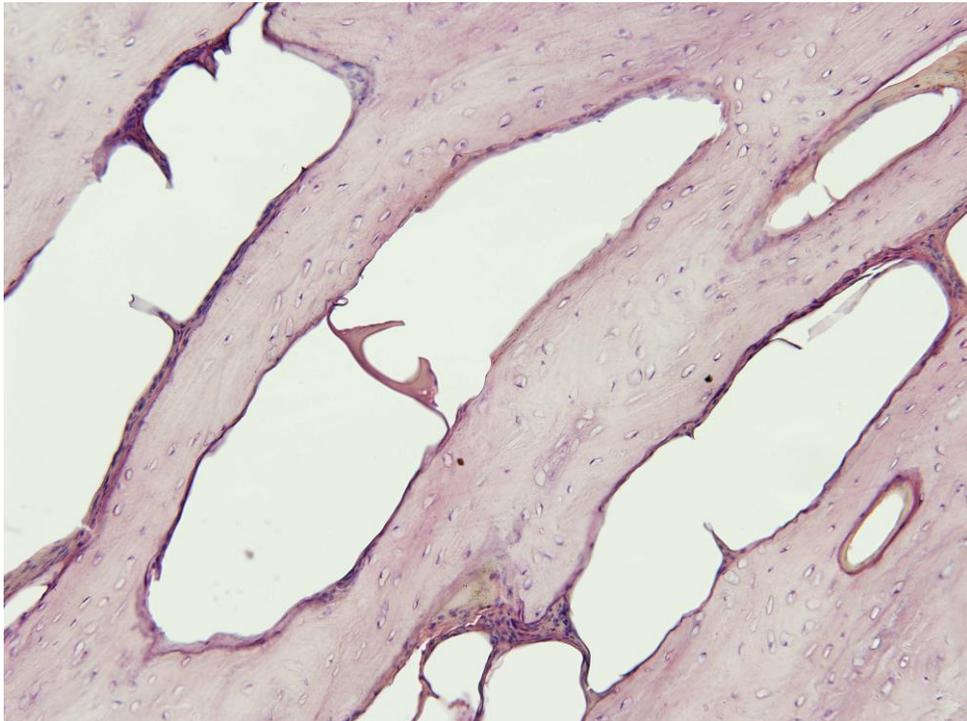


Рис. 4.2.19. Резко выраженная rareфикация кортикальной пластинки со значительным расширением гаверсовых канальцев кости. Окраска гематоксилином и эозином. X 200.

наличии единого патологического процесса несращения перелома. Существующее подразделение ложных суставов на отдельные группы может

быть принято лишь как условное, что согласуется с мнением ряда других исследователей [1].

4.3 Ангиографические аспекты изучения ложных суставов длинных костей конечностей

По данным ангиографического исследования, гипертрофический ложный сустав, как правило, не сопровождался значимым нарушением магистрального кровоснабжения конечности. Обращала на себя внимание избыточная извитость («гофрированность») магистральных сосудов, что может быть интерпретировано как результат оперативных вмешательств и гипертрофии костных структур на концах отломков, что повлекло за собой укорочение сегмента конечности и смещение мягкотканного компонента сегмента в целом (рис. 4.3.1). При проведении суперселективной ангиографии обращали на себя внимание патологическая извитость сосудов и избыточность сосудистого рисунка в проекции тканей, окружающих область несращения. При изучении непосредственно внутрикостного (нутритивного звена) сосудистого компонента отмечалось выраженное накопление контрастного вещества (в виде «муара») вокруг одного из отломков и непосредственно «суставной щели» ложного сустава и резкое снижение его количества на оконечности другого отломка, что может свидетельствовать о более значимом нарушении кровоснабжения одного из отломков, примыкающих к зоне стыка ложного сустава (рис. 4.3.2).

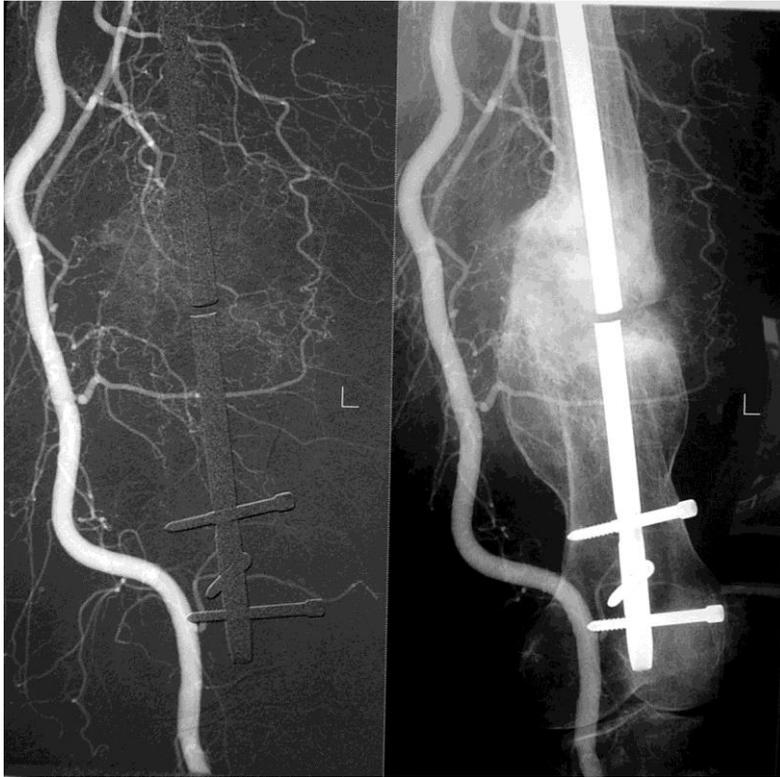


Рис. 4.3.1. Избыточная извитость («гофрированность») бедренной артерии у пациента с гипертрофическим ложным суставом.



Рис. 4.3.2. Выраженное накопление контрастного вещества (в виде «муара») в проекции проксимального отломка в зоне стыка области ложного сустава (суперселективная фаза исследования).

При гипотрофическом ложном суставе обращало на себя внимание уменьшение плотности сосудистого рисунка в проекции ложного сустава. По данным суперселективной ангиографии (рис. 4.3.3) сосудистый рисунок умеренный в проекции тканей, окружающих область несращения, и области непосредственно ложного сустава, имело место почти полное его отсутствие («зона молчания») на оконечности одного из отломков, причем как проксимального, так и дистального.



Рис. 4.3.3. Умеренно выраженный сосудистый рисунок в области суставных концов. Полное отсутствие кровоснабжения в суперселективной фазе исследования в проекции дистального отломка.

В случае атрофического ложного сустава выявляли уменьшение плотности сосудистого рисунка в проекции ложного сустава, причем это касалось обоих отломков. Контраст в зоне щели ложного сустава

практически не накапливался (рис. 4.3.4). Имело место усиление сосудистого рисунка вокруг зоны нестабильности элементов металлоконструкции, при этом сосуды имели патологическую извитость и были разнонаправленны (рис. 4.3.5).

Таким образом, ангиографическое обследование позволило оценить магистральный кровоток пораженной конечности с учетом изменения анатомических структур после многократных оперативных вмешательств, а также определить степень нарушений кровотока поврежденной конечности в целом. На основании данных селективной и суперселективной ангиографии оказалось возможным косвенно оценить микроциркуляцию в зоне ложного сустава.



Рис. 4.3.4. Атрофический ложный сустав. Резкое снижение и извитость сосудистого рисунка в суперселективную фазу исследования.



Рис. 4.3.5. Больной Д., 34 лет. Атрофический ложный сустав нижней трети правой бедренной кости. Усиление сосудистого рисунка в области нестабильной дистальной части металлоконструкции (в проекции «клинка»).

4.4. Изучение состояния микроциркуляции мягких тканей в проекции ложных суставов

Формирование и развитие ложного сустава — это многофакторный процесс. На наш взгляд, одной из главных причин развития ложного сустава являются нарушения микроциркуляции. Доказано, что регенерация и васкуляризация кости тесно связаны и взаимообусловлены. Известно также, что роль васкуляризации не исчерпывается кровоснабжением костного органа и окружающих тканей. Сконцентрированные вокруг мелких кровеносных сосудов камбиальные и эндотелиальные клеточные элементы сосудистых стенок непосредственно участвуют в формировании остеогенной ткани. Согласно современным представлениям, именно состоянием костного матрикса и костеобразующих клеток в большей степени определяются

остеопластические свойства и регенераторные возможности костной ткани в зоне ложного сустава [204].

Как видно из таблицы 4.4.1, микрогемодициркуляция мягких тканей в проекции ложных суставов длинных костей конечностей по данным ЛДФ характеризовалась снижением показателей общего и нутритивного кровотока. В зоне микрососудов, приближенных к нутритивному руслу (красный канал), выявлено повышение напряженности регуляторных систем, а в зоне проксимально расположенных артериол (инфракрасный канал) — снижение K_v . Представлял интерес анализ конкретных факторов регуляции микрососудов в проекции ложных суставов. В активных диапазонах вейвлет-спектра выявлены отчетливое доминирование эрготропного продистрофического симпатического нейrogenного ритма и дефицит трофотропных миогенных осцилляций, особенно в микрососудах, приближенных к нутритивному руслу. В пассивных диапазонах вейвлет-спектра определялись относительный дефицит пульсовых колебаний и доминирование дыхательных ритмов, что свидетельствует о венозном застое. У 1/5 части пациентов с ложными суставами отмечалось критическое снижение энергетики колебательных процессов в микрососудах, приближенных к нутритивному руслу (в записях красного канала ЛДФ), вероятно, обусловленное с элементами стаза.

Таблица 4.4.1. Показатели микрогемодиализации мягких тканей в проекции ложных суставов по данным ЛДФ

Показатель	Основная группа (n = 34)		Контрольная группа (n = 30)	
	красный канал	кнфракрасный канал	Красный канал	Инфракрасный канал
ПМ, перф.ед.	2,36 ± 0,5*	8,14±2,1	4,1±0,4	11,5±2,9
ПМ _{нутр} , перф.ед.	1,2±0,03*	4,2±1	1,9±0,02	6,2±2,1
Kv, %	48,8±5,2*	14,8±3,4*	24,4±3,9	28,5±5,7
Встр.наблюдений с доминированием амплитуд колебаний вейвлет-спектра, %				
Активные диапазоны:				
Аэ.	14,7	20,6	30	30
Ан.	85,3	50	40	30
Ам.	--	29,4	30	40
Пассивные диапазоны:				
Ад.	91,1	91,1	80	70
Ас.	8,9	8,9	20	30
Встречаемость наблюдений с выраженным дефицитом энергетики активных ритмов, % .	20,6	--	--	--
Нелинейные показатели:				
D0	1,32±0,03	1,4±0,05	1,38±0,03	1,42±0,07
D2	1,3±0,05	1,54±0,04	1,34±0,03	1,58±0,04

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к аналогичному показателю контрольной группы. Дефицитом энергетики активных ритмов считали состояние с доминирующей амплитудой менее 1 перф. ед.

Достоверных различий средних по группе количественных показателей термографии по сравнению с контрольной группой не выявлено (таблица 4.4.3).

Таблица 4.4.2. Показатели ЛДФ при дефиците остеогенеза (замедление или отсутствие сращения) и хороших результатах хирургического лечения ложных суставов.

Показатель	Дефицит остеогенеза (n = 14)		Хороший результат (n = 20)	
	Красный канал	Инфракрасный канал	Красный канал	Инфракрасный канал
ПМ, перф.ед.	1,59 ± 0,4*	8,7±2	2,8±0,6	8±2,3
ПМ _{нутр} , перф.ед.	0,7±0,02*	4,9±1,1	1,4±0,03	5,6±1,8
Кv, %	60,1±6,1*	12,6±3,0*	30,9±4,9	32±6,2
Встречаемость наблюдений с доминированием амплитуд колебаний вейвлет-спектра, %				
Активные диапазоны:				
Аэ.	14,3	14,3	15	25
Ан.	85,7	64,3	85	40
Ам.	--	21,4	--	35
Пассивные диапазоны:				
Ад.	100	100	85	85
Ас.	--	--	15	15
Встречаемость наблюдений с выраженным дефицитом энергетики активных ритмов, %	43	--	5	--
Нелинейные показатели:				
D0	1,27±0,02*	1,38±0,06	1,36±0,03	1,42±0,08
D2	1,3±0,04	1,5±0,02	1,3±0,03	1,57±0,06

Примечание: p < 0,05 по отношению к аналогичному показателю группы с хорошим результатом.

В результате проведенных исследований было выявлено, 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 микрогемодициркуляции и ее регуляции с рентгенологическими характеристиками ложного сустава (гипертрофическими, нормотрофическими и атрофическими) выявлено не было.

Особый интерес представляют перспективы функционального исследования микрогемодициркуляции для прогнозирования исходов хирургического лечения ложных суставов. Для этого проводились сравнения параметров микрогемодициркуляции в 2 группах пациентов – с хорошими результатами лечения со сращением кости и с дефицитом остеогенеза (замедлением или отсутствием сращения). При сравнении дооперационных параметров ЛДФ (табл. 4.4.2) 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 отмечалось. Показатели термографии (таблица 4.4.4) 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.

Таблица 4.4.3. Показатели термографии мягких тканей в проекции ложных суставов

Показатель	Ложные суставы (n=34)	Контрольная группа (n=30)
T средняя по группе, ° C	32,4±0,4	32,7±0,6
T (бедро), ° C	32,1±0,3	32,3±0,3
T (голень), ° C	33,4±0,4	32,9±0,2
T (плечо), ° C	32,6±0,3	33±0,3
ΔT средняя по группе, ° C	0,008±0,004	0,1±0,02
ΔT (бедро), ° C	0,325±0,08	0,2±0,01
ΔT (голень), ° C	- 0,4±0,2	0,1±0,05
ΔT (плечо), ° C	0,2 ± 0,01	0,07 ± 0,005

Примечание: Во всех случаях $p > 0,05$.

Таблица 4.4.4. Дооперационные показатели термографии при дефиците остеогенеза (замедление или отсутствие сращения) и хороших результатах хирургического лечения ложных суставов.

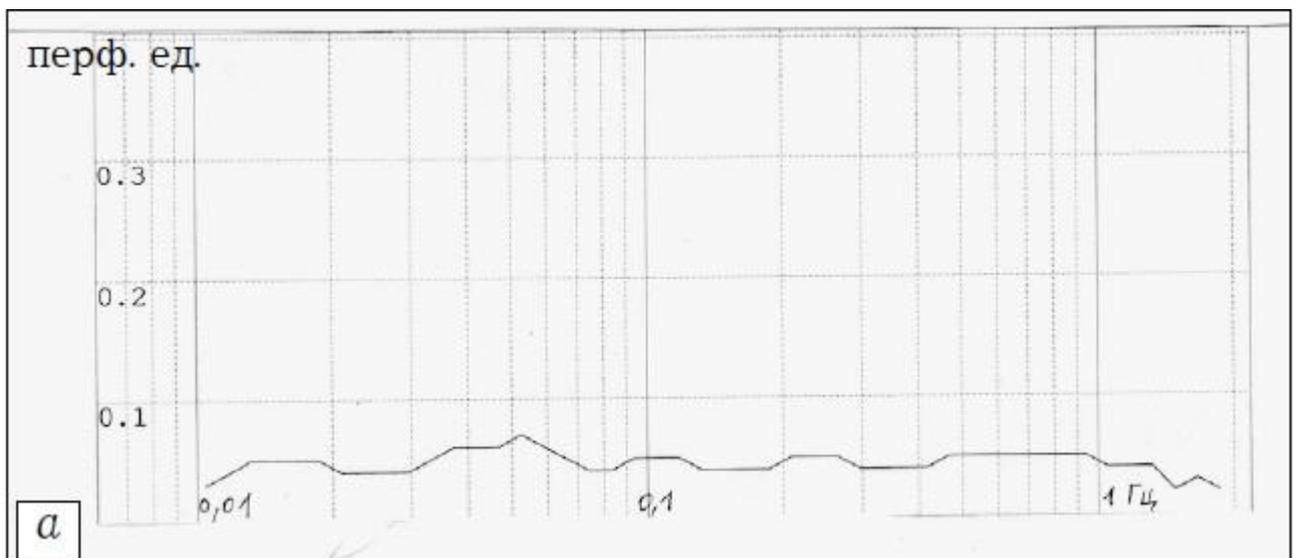
Показатель	Дефицит остеогенеза (n=14)	Хороший результат (n=20)
T средняя по группе, ° C	32,1±0,45	32,6±0,30
T (бедро), ° C	32,1±0,40	32,4±0,50
T(голень), ° C	32,9±0,50	33,6±0,20
T(плечо), ° C	31,85±0,30*	32,8±0,30
ΔT средняя по группе, ° C	0,2 ± 0,01	0,05 ± 0,003
ΔT (бедро), ° C	0,51 ± 0,16	0,28 ± 0,05
ΔT (голень), ° C	- 0,6 ± 0,18	-0,3 ± 0,10
ΔT (плечо), ° C	0,65 ± 0,15*	0,1 ± 0,04

Примечание: * $p < 0,05$, в остальных случаях $p > 0,05$.

Дооперационное функциональное исследование микрогемоциркуляции мягких тканей позволило выявить пациентов группы риска несращения или замедленного сращения кости (рис. 4.4.1 а,б).

В качестве критериев включения пациентов в группы риска могут служить сочетание следующих ЛДФ - показателей: 1) снижение общего и нутритивного кровотока в 2 и более раз по сравнению с контролем (красный канал записи), 2) выраженный дисбаланс напряженности регуляторных систем с увеличением Kv в красном канале записи и со снижением его в инфракрасном канале записи в 2 и более раз, 3) выраженный дефицит энергетики осцилляций кровотока в красном канале записи, 4) 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. Это подтверждает важную роль кровообращения мягких тканей, окружающих кость, в обеспечении адекватного остеогенеза. 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». Это обуславливает диагностическую и прогностическую значимость исследования микрогемодициркуляции мягких тканей в проекции ложных суставов.



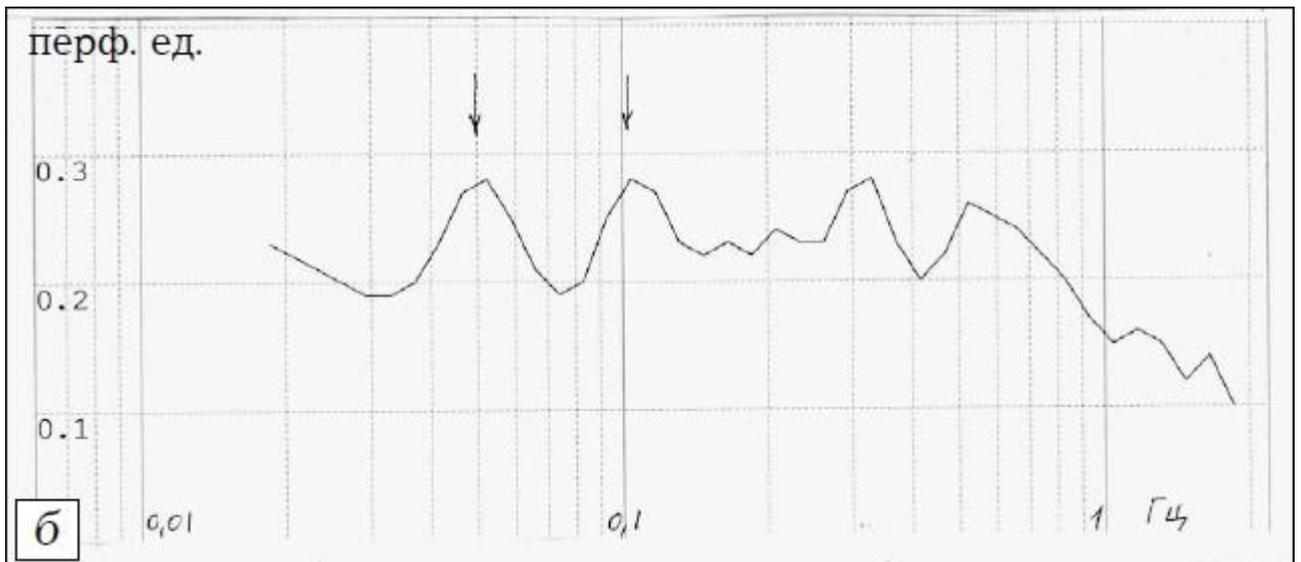


Рис.4.4.1. Вейвлет-спектр кровотока микроциркуляторного русла кожи в зоне ложного сустава бедра (запись в красном канале ЛДФ): а – резкое угнетение амплитуд осцилляций кровотока, недифференцируемость частотных диапазонов у больного с дефицитом остеогенеза после операции; б – выраженные осцилляции активного и пассивного частотных диапазонов, отчетливо представленные трофические осцилляции сенсорного пептидергического и миогенного генеза (указана стрелкой) у больного с хорошим результатом операции.

Дооперационное функциональное исследование микрогемодициркуляции мягких тканей позволило выявить пациентов группы риска несращения или замедленного сращения кости. В качестве критериев включения пациентов в группу риска могут служить следующие ЛДФ - показатели: 1) снижение общего и нутритивного кровотока в 2 и более раз по сравнению с контролем (красный канал записи), 2) выраженный дисбаланс напряженности регуляторных систем с увеличением K_v в красном канале записи и со снижением его в инфракрасном канале записи в 2 и более раз, 3) выраженный дефицит энергии осцилляций кровотока в красном канале записи, 4) снижение показателя D_0 в красном канале записи менее 1,3. Состояние микрогемодициркуляции, соответствующее параметрам группы риска, может служить показанием как для дооперационной подготовки, направленной на активацию микроциркуляции, так и разработки индивидуальной тактики операции (применение стимуляторов остеогенеза, возможное использование свободных васкуляризированных аутоотрансплантатов и т.п.). На данный

способ прогнозирования течения репаративного остеогенеза при хирургическом лечении ложных суставов длинных трубчатых костей получен Патент РФ № 2501526 на изобретение.

4.5 Изучение роли системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты (ПОЛ-АОЗ) в патогенезе ложных суставов длинных костей конечностей.

Одним из важных составляющих нарушения репаративной регенерации являются микроциркуляторные изменения в очаге поражения (см. п. 4.4 настоящего исследования). В случаях формирования ложных суставов именно система микроциркуляции, особенно ее нутритивное звено, наиболее «чутко» реагирует на изменения регионарного метаболизма и регенерацию кости, так как физиологическая активность нутритивного кровотока напрямую связана с потреблением кислорода в тканях по принципу «доставка – потребление» [81]. Нарушение кровотока (спазм, сладж-синдром) при ложных суставах сопровождается патологической цепной реакцией перекисного окисления липидов (ПОЛ), характеризующейся разрушением органических структур, в первую очередь липидов и соответственно мембран клеток, в зоне формирующегося ложного сустава.

Использование в клинической лабораторной диагностике новых физико-химических методов, основанных на современных представлениях о характере молекулярно-биологических процессов, позволяет дать интегральную оценку нарушений обменных процессов. По мнению ряда исследователей, именно интегральные показатели характеризуются наибольшей информативностью по сравнению с отдельными показателями [75]. Поиск путей интеграции этих критериев в полной мере относится и к обмену липидов. Среди метаболитов, участвующих в регуляции многочисленных функций организма, особое значение имеют ненасыщенные жирные кислоты (НЖК). В последние годы чрезвычайно возрос интерес к изучению биологических свойств НЖК и их роли в метаболических реакциях организма. Высокая метаболическая активность НЖК, участие их в

структурно-функциональных взаимодействиях биологических мембран позволяют использовать их показатели для интегральной оценки нарушений метаболизма липидов [72]. Перспективным методом определения ненасыщенности липидов плазмы крови и плазматических мембран клеток является регистрация суммарного количества двойных связей (ДС) в НЖК. В настоящем исследовании для интегральной оценки нарушений системы ПОЛ–АОЗ у больных с ложными суставами, изучали суммарную ненасыщенность липидов по показателям ДС.

Нарушение структурно-функциональной организации мембран связано с дисбалансом в про- и антиоксидантной системах и происходит за счет активации процессов ПОЛ. Мембранные нарушения могут быть выражены в различной степени (от незначительной дезинтеграции с развитием их дисфункций до деструкции и гибели клетки), что зависит от состояния системы АОЗ, роль которой заключается в защите клеток и тканей от действия свободных радикалов и продуктов трансформации.

Мы изучили особенности состояния системы ПОЛ–АОЗ у больных с ложными суставами длинных костей. В исследование вошли 20 пациентов с нормально протекающим репаративным остеогенезом (1-я группа), которым были удалены фиксирующие металлоконструкции после сращения в месте бывшего ложного сустава. Вторую группу составили 20 пациентов, которых прооперировали в связи с имеющимися ложными суставами длинных костей конечностей. В 3-ю группу, сформированную ретроспективно, вошли 9 больных, у которых интраоперационно были обнаружены признаки гнойно-воспалительного процесса после ранее проведенного вмешательства. Данные группы больных не имели значимых различий по возрасту, полу и по сегментной локализации повреждений. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц, у которых лечение ложных суставов было завершено ранее.

Как видно из таблицы 4.5.1, незначительные отклонения показателей липидного обмена от нормы в группе пациентов с нормально протекающим

процессом консолидации костных отломков не носили статистически значимый характер. Следует отметить, что в данной группе были представле-

Таблица 4.5.1. 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. * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

ны больные, которые на момент исследования были госпитализированы в стационар с признаками консолидации в зоне бывшего несращения для удаления металлоконструкций.

Иная картина наблюдалась у пациентов 2-й и 3-й групп: содержание ДС по сравнению с нормой было увеличено на 42,2 и 95,3% соответственно (рис. 4.5.1). По всей видимости, адаптационные механизмы, запускающиеся в ответ на стрессорную ситуацию, у данных больных не справляются с возникшими нарушениями в организме. Включается система, регулирующая обмен фосфолипидов мембран, что может приводить к изменению состава НЖК, отношения липид/липид, липид/белок, фосфолипид/холестерин. В результате нарушения структуры мембран (будет рассмотрено ниже на примере мембран эритроцитов) липиды выходят во внеклеточное пространство. Кроме того, включаются процессы синтеза фосфолипидов *de novo*. Реализацией этих процессов и можно объяснить рост содержания ДС.

Содержание ДК (см. таблицу 4.5.1) у больных с нормально протекающим процессом остеогенеза (1-я группа) не выходило за пределы физиологических значений. Наблюдалось даже небольшое, статистически незначимое, уменьшение величины этого показателя. В организме существуют система, включающая ферменты с противоположным взаимоисключающим эффектом. С одной стороны, это ферменты, ответственные за генерацию активных форм кислорода (АФК), с другой — антирадикальные, антиокислительные ферменты, устраняющие АФК и расщепляющие липидные пероксиды нерадикальным путем, и система из низкомолекулярных регуляторов свободнорадикального окисления липидов, выполняющих роль инициаторов, катализаторов, тушителей, ингибиторов и синергистов. По всей видимости, благодаря регуляторному действию этих систем у пациентов этой группы мы не выявили роста содержания ДК. Во 2-й и 3-й группах наблюдалось увеличение содержания ДК на 16 и 52% соответственно (рис. 4.5.2.).

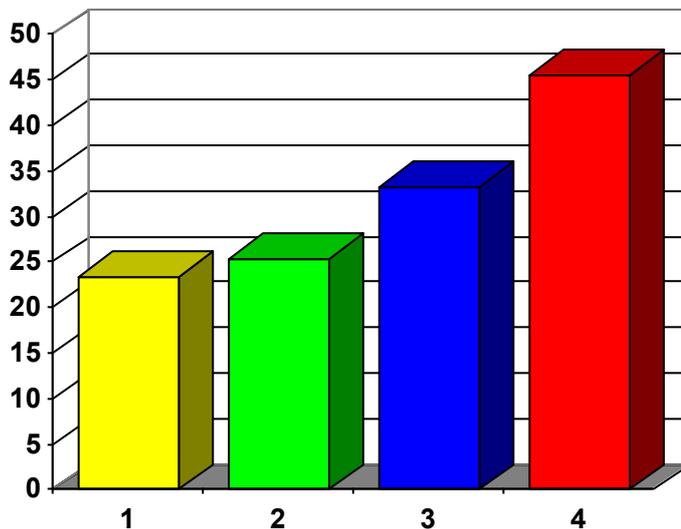


Рис. 4.5.1. Содержание ДС (в $\mu\text{M}/\text{mg}$) в липидах плазмы крови пациентов.

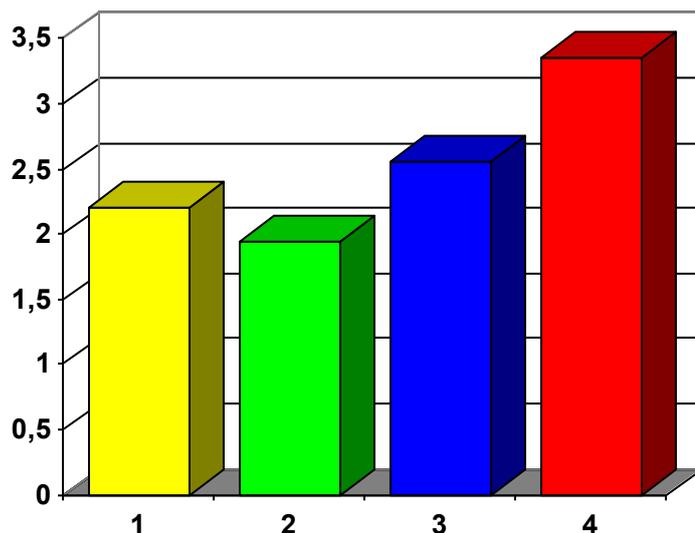
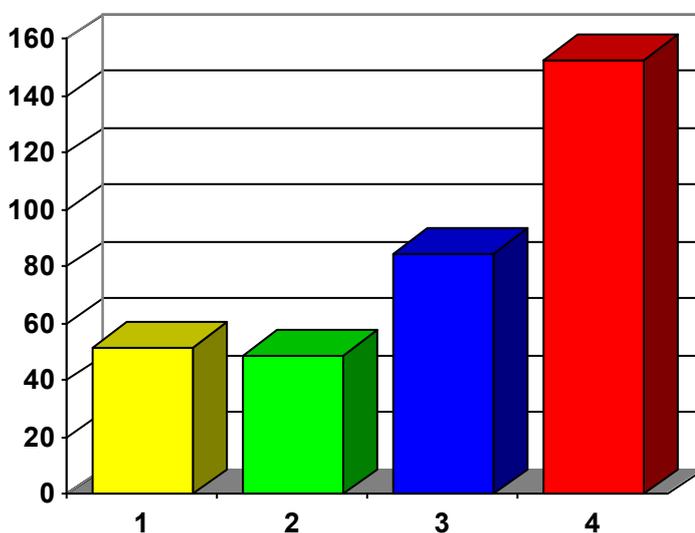


Рис. 4.5.2. Содержание ДК (в усл. ед.) в липидах плазмы крови пациентов.

Еще один показатель, соответствующий тяжести состояния больного – уровень фосфолипидов, который во 2-й и 3-й группах был снижен на 40,2 и 61,5% соответственно (см. таблицу 4.5.1).



Группы пациентов

Рис. 4.5.3. Значения показателя К (в усл. ед.) в группах наблюдения.

Мы ввели еще один показатель К, который рассчитывали по формуле $K = DC \cdot DK \cdot 10^{-2}$ (в усл. ед.), характеризующий липидный обмен и позволяющий отнести пациентов ко 2-й или 3-й группе с высокой степенью

достоверности. Как видно из таблицы 4.5.1 и рис. 4.5.3, величина показателя К была увеличена в этих группах в 1,65 и 2,97 раза соответственно.

Можно ожидать, что проведение данных исследований при поступлении больных в клинику позволит прогнозировать развитие возможных осложнений у пациентов.

Для количественной оценки структурных характеристик эритроцитарных мембран используется воспроизводимый в контролируемых экспериментальных условиях гемолиз эритроцитов. Этой моделью, позволяющей количественно характеризовать механические свойства эритроцитарной мембраны, является ранее разработанная нами методика экспериментально воспроизводимого осмотического гемолиза [22]. В соответствии с данной методикой механические свойства эритроцитов характеризуются их осмотической стойкостью — долей клеток в суспензии, разрушившихся или сохранивших целостность мембраны в условиях осмотического шока.

Действие любого внешнего эффектора, помимо механической, имеет также и физико-химическую составляющую. Это связано с тем, что биологические мембраны, образующие структурно-функциональный каркас живой клетки, содержат в качестве своей основы липидный субстрат, в котором могут легко возникать и быстро развиваться цепные реакции ПОЛ. Таким образом, способность мембранных структур противостоять развитию в них процессов ПОЛ во многом определяет устойчивость всего организма к действию самых различных неблагоприятных факторов.

Свойства мембран эритроцитов определяют многообразие их форм и реологические характеристики крови, а также обеспечивают сохранение целостности эритроцитов в кровотоке при значительных деформирующих напряжениях. Молекулярная структура мембран эритроцитов, динамика ее перестройки изменяются под влиянием условий внешней среды и действием различных агентов и физических факторов. Известно, что популяция эритроцитов цельной крови характеризуется неоднородностью как по

времени жизни, так и по физико-химическим свойствам. Руководствуясь данным постулатом, можно изучать распределение эритроцитов по стойкости к действию различных эффекторов. При варьировании осмолярности внешней среды изменяется баланс действующих в мембране сил, что приводит к нарушению структурного состояния и степени агрегации мембранных белков. В результате дестабилизации мембраны происходит лизис эритроцитов. Изучение механизмов и закономерностей гемолиза эритроцитов позволяет получить информацию о структурной организации мембраны и судить о влиянии того или иного эффектора на состояние мембраны.

В таблице 4.5.2 и на рис. 4.5.4 представлены результаты изучения популяционного состава эритроцитов. Полученные данные свидетельствуют о том, 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). В нашем исследовании K_1 и K_2 в группах сравнения были уменьшены в 3,8 и 3,3 раза соответственно (рис. 4.5.6).

Таблица 4.5.2. Популяционный состав эритроцитов крови в исследуемых группах пациентов

Группа	Популяция эритроцитов, %		
	низкостойкие	среднестойкие	высокостойкие
Контрольная	19,2±0,8	53,4 ±2,6	22,7±2,3
1-я	18,3±0,8	52,1±3,6	21,4±2,8
2-я	17,9±0,7*	46,2±4,1*	15,8±1,5*
3-я	15,2±0,9*	40,6±2,8*	5,2 ±0,8*

Примечание. * $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе.

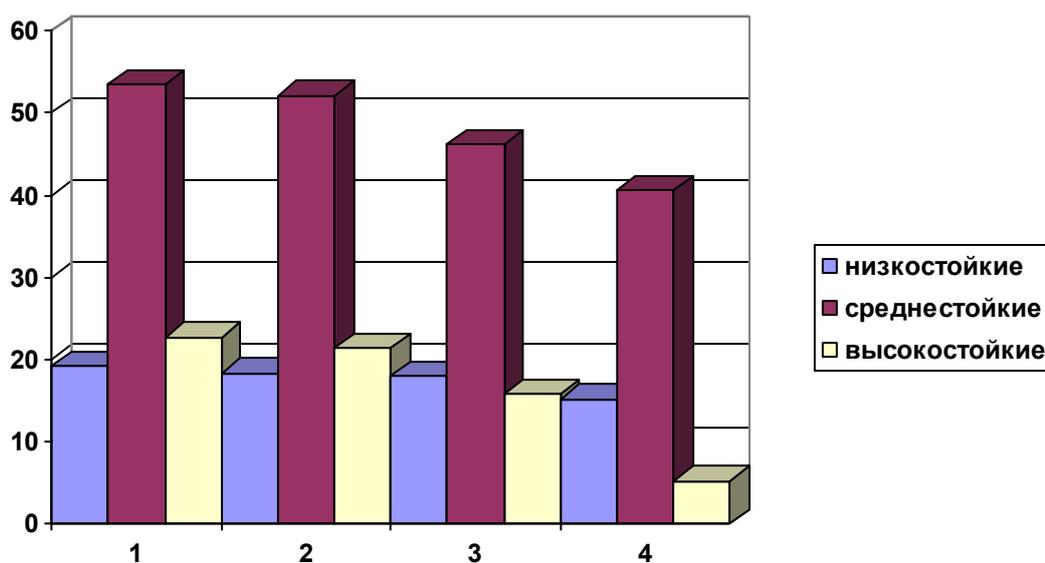


Рис. 4.5.4. Содержание (в %) низко-, средне- и высокостойких эритроцитов в крови обследованных.

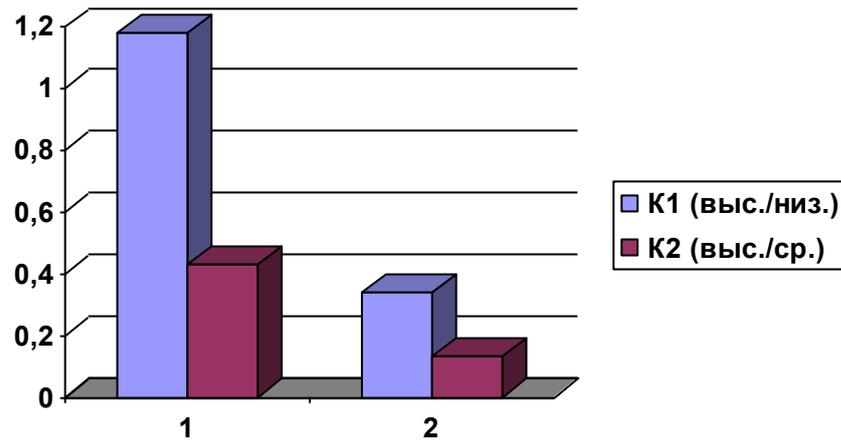


Рис. 4.5.5. Величины отношения количества высокостойких эритроцитов к низкостойким (K_1) и высокостойких к среднестойким (K_2) для доноров (1) и пациентов с ложным суставом, осложненным гнойным воспалением (2).

Развитие любой патологии или экзогенные воздействия на организм сопровождаются как локальными изменениями, так и системным ответом на уровне организма. Биологический смысл местной реакции заключается в ограничении и ликвидации повреждающего фактора, в то время как системный ответ направлен на восстановление гомеостаза. К элементам такого системного ответа относятся и так называемые «реактанты острой фазы», включающие большую группу белков, в том числе церулоплазмин (ЦП). Белки острой фазы при повреждающих воздействиях и возникновении любой патологии играют роль медиаторов и ингибиторов, а также перехватчиков продуктов, выделяемых из поврежденных тканей и макрофагов. Кроме того, некоторые белки могут влиять на иммунный ответ, изменяющийся при воспалении.

Полученные нами данные (табл. 4.5.3) свидетельствуют о том, что содержание ЦП в группе пациентов с нормальным процессом консолидации перелома статистически значимо не отличается от нормы. Во 2-й и 3-й группах уровень ЦП был повышен в 1,42 и 1,95 раза соответственно.

Таблица 4.5.3. Содержание ЦП в плазме крови обследованных

Группа	ЦП, усл. ед.
Контрольная	23,3±2,1
1-я	25,3±3,4
2-я	33,2±3,6**
3-я	45,5±3,9**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ по отношению к контрольной группе.

Похожие результаты получены в [21], где показано, что с увеличением тяжести мягкотканной огнестрельной раны растет уровень ЦП. Изменения содержания ЦП авторы рассматривают как защитную реакцию организма, направленную на поддержание гомеостаза. На это указывают накопленные к настоящему времени данные о коррегирующем влиянии экзогенного ЦП при ряде заболеваний. Дальнейший характер изменения содержания ЦП зависит от того, возникают ли осложнения раневого процесса. При заживлении раны первичным или вторичным натяжением наблюдается постепенная нормализация содержания ЦП. В случае развития различных осложнений (выраженная воспалительная реакция, гиподинамия, гипертермия и т.п.) наблюдается дальнейшее увеличение содержания ЦП, причем прогрессивный рост этого показателя практически во всех случаях приводит к гибели животного. В настоящем исследовании получена подобная закономерность: рост уровня ЦП при возникновении гнойно-воспалительных осложнений в процессе остеогенеза.

Таким образом, в «острой фазе» проявляется физиологический механизм, сопровождающийся изменением в плазме крови компонентов, модулирующих воспаление и действующих как на природу воспалительных повреждений, так и на процессы репарации и регенерации. Полученные данные наглядно демонстрируют клинические возможности изучения изменений содержания ЦП. Хотя последние не могут являться первичным

диагностическим тестом вследствие того, что наблюдаются при многих патологических процессах, они могут быть положены в основу медико-биологического мониторинга развития той или иной патологии.

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. Динамику показателей липидного обмена в плазме крови можно рассматривать в качестве критерия для оценки интенсивности репаративных процессов и адекватности проводимого лечения травматологических больных.

Хотя представленные тесты не указывают на специфичность патологического процесса, при сопоставлении с другими клиническими и рентгенологическими признаками они оказывают помощь в диагностике ранних стадий рассматриваемой патологии и позволяют судить об уровне активности процесса.

Таким образом, выявлена тесная корреляция между показателями продуктов ПОЛ в зависимости от степени тяжести патологического процесса в очаге поражения (сросшийся, несросшийся или осложненный нагноением ложный сустав). 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.

4.6 Изучение роли оппортунистической вирусной инфекции в патогенезе ложных суставов длинных костей конечностей

Возбудители оппортунистических инфекций способны оказывать негативное воздействие на различные органы и ткани пациента, персистируя в них. По данным современных источников такими тканями могут быть клетки слизистых оболочек, эпителия, в том числе неповрежденного. Имеются сведения о персистенции вирусов в клетках костного мозга [29, 168, 169].

К этой группе инфекций относят герпетическую инфекцию, вызываемую вирусом простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирусную инфекцию (ЦМВИ), а также инфекцию, вызываемую вирусом Эпштейна — Барра. В то же время, учитывая усиление агрессии ранее известных условно-патогенных микроорганизмов в этиологии ряда заболеваний опорно-двигательного аппарата, все большую роль отводят таким инфекциям как *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma pneumonia* [36]. 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 хирургических вмешательств [57, 186].

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.

Как видно из таблицы 3.7.1, во 2-й группе (ложные суставы) число положительных проб по 5 вирусам и микоплазме было больше почти в 2,5 раза, чем в контроле — 63% против 26%.

Таблица 3.7.2. Результаты статистической обработки встречаемости оппортунистической инфекции у больных с ложными суставами длинных костей конечностей (основная группа)

ЛОЖН.СУСТ **N=16** **средний** **47,69** **SD** **13,82** лет
возраст:

Ф.И.О.	Возраст	Cytomegalovirus hominis	Herpes simplex virus I	Herpes simplex virus II	Mycoplasma pneumoniae	Varicella-Zoster Virus	Epstein-Barr Virus	per individual	
								Число (+)	Частота (+)
С	40	1	1	0	1	0	0	3	0,5000
Л	44	1	1	0	1	1	1	5	0,8333
Т	55	1	1	0	1	0	0	3	0,5000
И	45	1	1	1	1	0	0	4	0,6667
Б	38	1	1	0	1	0	0	3	0,5000
Ч	29	0	1	0	1	1	1	4	0,6667
Б	51	1	1	1	0	1	1	5	0,8333
Б	54	1	1	0	1	1	1	5	0,8333
Х	55	0	1	1	0	1	1	4	0,6667
И	36	1	1	0	1	1	1	5	0,8333
Ш	73	1	1	0	1	1	1	5	0,8333
К	23	0	1	1	0	0	1	3	0,5000
Ш	54	0	1	1	0	0	1	3	0,5000
Г	39	0	1	1	0	0	1	3	0,5000
К	73	0	1	1	0	0	1	3	0,5000
Ц	54	0	1	0	0	0	1	2	0,3333
Число (+)		9	16	7	9	7	12	60	число (+) определений % (+) из 96 тотальных определений
Частота (+)		0,5625	1,0000	0,4375	0,5625	0,4375	0,7500	62,50	
на вирус		0,2593			SD (+/-)		0,1148		
на индивида		0,2593			SD (+/-)		0,3017		

*SD - стандартное отклонение

Таблица.№ 3.7.3.

Оценка достоверности различий средних

Показатель		df	t-критерий		P
			расчетный	из таблицы	
Частота (+) проб	на индивида	24	3,359	3,091	0,995
	на вирус	11	3,656	3,496	0,995
Возраст		24	2,219	2,0639	0,950

Как видно из таблиц 3.7.1–3.7.3, если в дополнение к генеральной оценке рассмотреть частоту положительных проб на вирус и индивид, то видно, что различия средних между группами показывают хорошую достоверность при $0,995 < P < 0,990$.

Таким образом, в связи с вышеизложенным, а также с возможным участием оппортунистической вирусной инфекции на этапах (в патогенезе) формирования несращений и поддержании в зоне ложного сустава хронического асептического воспалительного процесса необходима более тщательное предоперационное обследование, в том числе и на наличие оппортунистических инфекций, и проведение адекватного комплекс мероприятий, направленный на нивелирование возможного осложненного течения заболевания в послеоперационном периоде.

ГЛАВА 5. НОВЫЕ АСПЕКТЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ЛОЖНЫМИ СУСТАВАМИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ

Лечение больных с ложными суставами длинных костей конечностей в основной группе проводили с использованием новых лечебных технологий с учетом патогенеза заболевания. При этом оперативная составляющая лечения, наряду с обеспечением стабильности остеосинтеза, была направлена на максимально щадящее воздействие на костную и мягкие ткани посредством выполнения минимальной (адаптирующей) резекции концов отломков, вскрытия костномозговых каналов, удаления свободно лежащих костных фрагментов (так называемых асептических секвестров). В основном использовали открытые методы оперативного лечения. Это было связано с тем, что в подавляющем большинстве случаев у больных имелись металлоконструкции, которые в 53,1% случаев были нестабильны, что требовало их удаления. Применяли различные методики, направленные на стимуляцию остеогенеза (препараты на основе гидроксиапатита и коллагена (коллапан-Г, -Л, -С, пленки-мембраны, обогащенная тромбоцитами аутоплазма) и коррекцию выявленных нарушений (инфузии аутологичных лимфоцитов, антиоксидантная терапия).

5.1. Сочетанное использование наноструктурированного препарата Коллапан и обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы

На данную технологию получен Патент РФ на изобретение № 2356508.

При **открытых** методах хирургического лечения обнажали место повреждения, удаляли интерпонирующие мягкие ткани, вскрывали костномозговые каналы, а при необходимости выполняли экономную резекцию концов отломков. После репозиции отломков и стабильного остеосинтеза кости осуществляли тщательный гемостаз операционной раны. В область перелома или дефекта имплантировали полученную желеобразную массу (PRP + Коллапан), которую затем укрывали мышечными тканями

циркулярно (в виде муфты), рану послойно ушивали. При дренировании послеоперационной раны с целью оттока раневого содержимого, в ряде случаев оставляли резиновый выпускник или дренаж в режиме пассивного вакуумирования на 12–24 ч.

При использовании **закрытых** методов хирургического лечения PRP и Коллапан перкутанно вводили в область дефекта через проводник-кондуктор (рис, 5.1.1.). Стабильный остеосинтез обеспечивали аппаратами наружной фиксации (Илизарова, Волкова – Оганесяна и др.) и накостными и внутрикостными фиксаторами отечественных и зарубежных фирм. Оставшаяся часть после аутозабора — эритроцитарную массу и часть плазмы в количестве 400–450 мл, внутривенно капельно медленно возвращали в кровяное русло во время операции или в раннем послеоперационном периоде.



Рис. 5.1.1. Коллапан-гель

В случаях возможного избыточного плотного заполнения Коллапаном (в виде гранул) и PRP полостей и дефектов костей имеется риск миграции в мягкие ткани или по ходу раневого канала в случаях анатомической локализации с невыраженным мышечным массивом (например, в проекции гребня большеберцовой кости). Поэтому введение осуществляли рыхло, легким утрамбовыванием в объеме чуть меньшем, чем имеющийся костный дефект. Более плотного введения PRP и Коллапана не требуется, так как при контакте с раневым содержимым и элементами костного мозга происходит увеличение объема („набухание”) до 10% от первичного.

В случаях дефицита мягких тканей, когда нет возможности формирования полноценной мышечной муфты вокруг зоны введения препарата, необходимо использовать Коллапан + PRP в соотношении 1:2 (т.е. увеличение доли обогащенной тромбоцитами аутоплазмы), при этом гранулы Коллапана должны находиться на поверхности PRP-геля, непосредственно прилегающего к зоне перелома или дефекта, что создает дополнительную муфту, отграничивающую Коллапан от вышележащих мягких тканей.

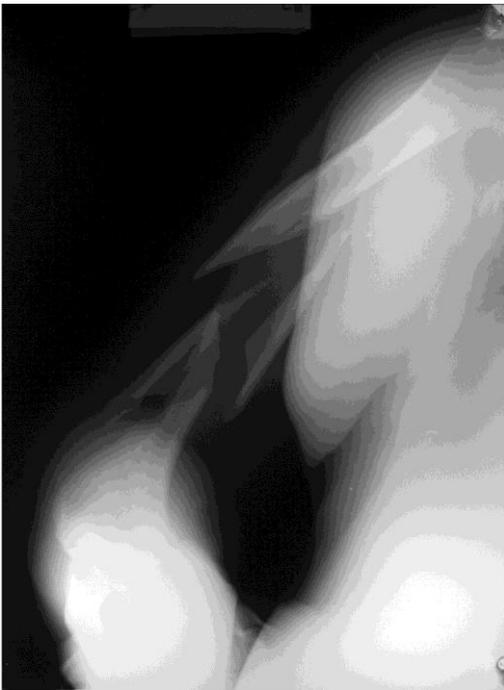
Показаниями к применению комбинированного композитного препарата Коллапан и PRP в комплексном лечении больных с несросшимися переломами и ложными суставами были:

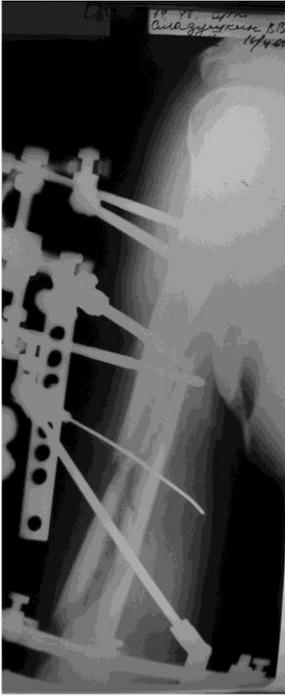
- стимуляция процессов репаративной регенерации в зоне несращения;
- как альтернатива применения костных ауто- и аллотрансплантатов;
- замещение краевых костных дефектов;
- профилактика гнойно-воспалительных осложнений;
- при закрытых методах лечения ложных суставов - для дополнительной стимуляции зоны несращения.

Противопоказанием к применению являлась индивидуальная непереносимость больным 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. При наличии противопоказаний к заготовке обогащенной тромбоцитами аутологичной аутоплазмы использовали комплексный препарат Коллапан. На данную технологию получен Патент РФ на изобретение № 2253393.

Клинические наблюдения.

Больной А., 49 лет, и/б 5736, а/к 2961/08. Поступил в клинику с диагнозом: несросшийся многооскольчатый перелом средней–нижней трети правой плечевой кости со смещением отломков. Травма получена в результате дорожно-транспортного происшествия. Лечился консервативно по месту жительства в гипсовой повязке. В результате лечения перелом не сросся (рис. 5.1.3 а.). Проведена операция: репозиция отломков, остеосинтез правой плечевой кости аппаратом наружной фиксации Репофикс (рис. 5.1.3 б, в, г.) с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и Коллапана. На контрольных рентгенограммах через 4 мес. признаки консолидации перелома (рис. 5.1.3, д.). Осуществлен демонтаж аппарата Репофикс (рис. 5.1.3 е.). После курса реабилитации движения в смежных суставах восстановлены в полном объеме (рис. 5.1.3 ж).

*a**a*



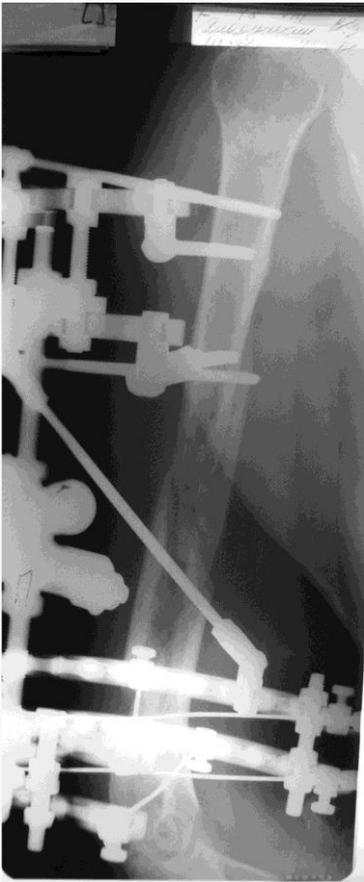
б



б



з



d



e



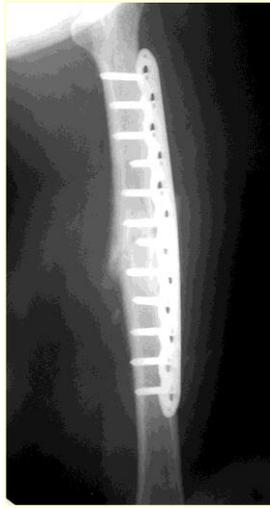
Ж

Рис. 5.1.3. Больной А., 49 лет, и/б 5736, а/к 2961/08. Несросшийся многооскольчатый перелом правой плечевой кости средней – нижней трети со смещением отломков. а – рентгенограммы через 5 мес. после травмы; б – остеосинтез аппаратом Репофикс с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и Коллапана; в – готовые к применению обогащенная тромбоцитами аутоплазма и Коллапан; г – имплантация препарата в область операции; д – рентгенограммы через 4 мес. после операции; е – после демонтажа аппарата Репофикс; ж – функциональный результат.

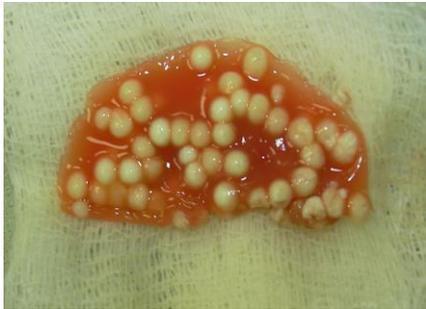
Больная З., 43 лет, и/б 3471 поступила в клинику с диагнозом: ложный сустав средней трети правой бедренной кости. Травма в результате дорожно-транспортного происшествия. По поводу закрытого перелома средней трети правой бедренной кости по месту жительства произведена операция — остеосинтез интрамедуллярным штифтом. В результате лечения перелом не сросся, сформировался ложный сустав (рис. 5.1.4, а). В клинике ЦИТО выполнен реостеосинтез правой бедренной кости пластиной с декортикацией, экономной резекцией и введением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и Коллапана (рис. 5.1.4, б–г). На контрольных рентгенограммах через 6 мес. признаки консолидации перелома (рис. 5.1.4, д). Через 1 год металлоконструкция удалена (рис. 5.1.4, е). Выписана из клиники с полным объемом в смежных суставах (рис. 5.1.4, ж).



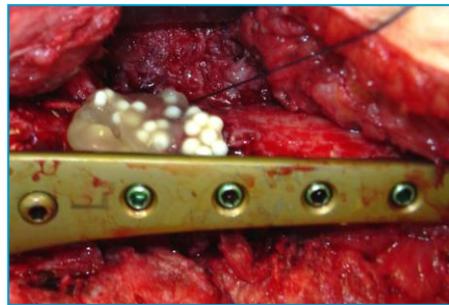
а



б



в



г

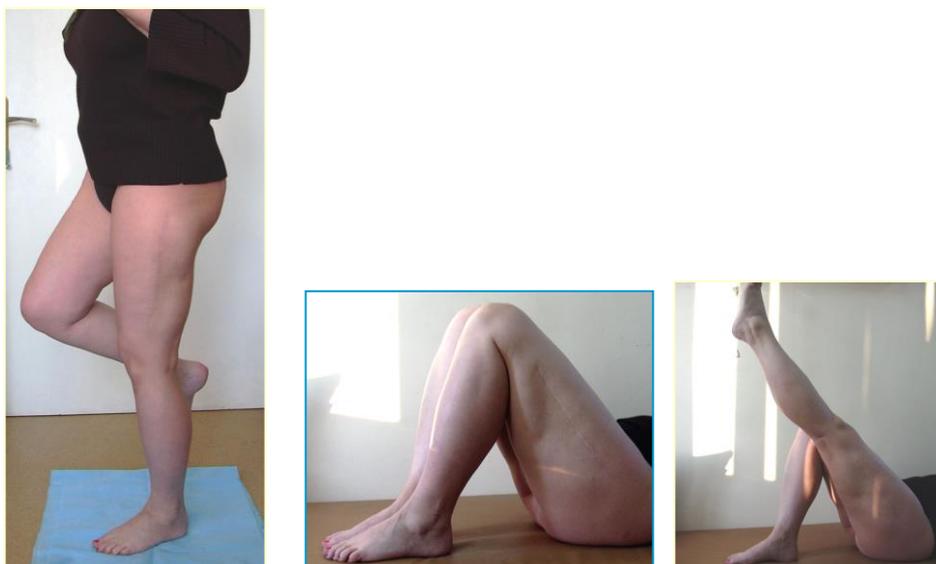


д





е



ж

Рис. 5.1.4 Больная Г., 30 лет. Ложный сустав средней трети правой бедренной кости. а – рентгенограммы при поступлении, б – операция реостеосинтез пластиной с применением обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и Коллапана; в – готовая к применению обогащенная тромбоцитами аутоплазма и Коллапан; г – имплантация препарата в область операции; д – рентгенограммы через 6 мес. после операции; е – после удаления металлоконструкции, ж – функциональный результат.

Таким образом, простота и доступность способа комплексного лечения замедлено консолидирующихся переломов, ложных суставов и дефектов длинных костей конечностей с использованием обогащенной тромбоцитами аутоплазмы (содержит аутологичные факторы роста) и Коллапана позволяют рекомендовать к внедрению в травматолого-ортопедическую практику с целью стимуляции репаративного остеогенеза, замещения костных дефектов и профилактики инфекционных осложнений.

5.2. Использование композитного материала, содержащего гидроксиапатит, коллаген и нульвалентное серебро

Мы использовали комплексный композитный препарат созданный на основе смеси гидроксиапатита с 50–60 масс.% синтетического коллагена и дополнительно содержащего 0,08–2,8 масс.% наночастиц нульвалентного металлического серебра размером от 2 до 40 нм. Коллапан С применен у 60 больных в комплексном лечении несросшихся переломов и ложных суставов длинных костей конечностей. Сроки наблюдения составили до 2 лет. Случаев гнойно-воспалительных осложнений не наблюдалось.

Используемый в клинической практике препарат Коллапан состоит из гидроксиапатита, коллагена и антибиотика (гентамицин или линкомицин). Последние используются с целью профилактики возможных гнойно-воспалительных осложнений. Однако синтетические антибиотики, несмотря на их эффективность, не универсальны, а кроме того, способны снижать иммунитет и не безопасны для человека (тератогенный эффект). Также известно, что постоянная мутация возбудителей инфекций приводит к появлению антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов. В то же время известны ряд веществ, природного происхождения, которые обладают свойствами антибиотиков, но практически безвредны для пациента и не вызывают привыканий и мутаций у микроорганизмов, при этом обладают вирулоцидными свойствами. К этим веществам относятся металлы, в частности серебро. В коллоидной форме оно наиболее эффективно, так как

активное серебро в виде катионов высвобождается из частиц металла по мере его расходования. Однако серебро в катионной и комплексной форме расходуется сразу и не обеспечивает длительной эффективной защиты.

В известных препаратах коллоидного серебра (колларгол и протаргол), обладающих антисептическими свойствами, стабилизатором высокодисперсных частиц служат белковые полимеры казеин и желатин. Эти препараты из-за наличия белков непостоянного состава обладают аллергическим действием и не поддаются строгой стандартизации. Наличие же в их составе значительных количеств катионного серебра придает им обжигающее действие и несовместимость с физиологическим раствором. Их единственная выпускная форма — порошки, которые перед использованием необходимо растворить в асептической обессоленной воде. Кроме того, при добавлении к растворам этих препаратов в дистиллированной воде полосы поглощения в электронных спектрах, которые можно отнести к плазменному резонансу наночастиц металлического серебра в препаратах колларгол и протаргол исчезают, что свидетельствует об исчезновении частиц нульвалентного металла Me^0 и переходе нульвалентных атомов серебра Ag^0 в катионную форму Ag^+ (хлорид серебра $AgCl$ и т.п.) с последующим переходом солей серебра в осадок и вывода его из объема препарата [59].

Эффективность коллоидного металла зависит от многих факторов (величины pH, природы коллоида, состава препарата и т.д.), но прежде всего от концентрации и размера частиц. Чем меньше частицы, тем больше суммарная их поверхность, тем выше равновесная концентрация катионов металла в препарате, тем выше его эффективность, в том числе и биоцидная.

Сотрудниками НИФТИ (научно-исследовательский фотохимический институт, Переславль-Залесский) (Кошелев К.К., Кошелева О.К. и Свистунов М.Г.) [59] разработаны рецептуры и способ синтеза дисперсий наночастиц металлов (в том числе серебра) с наиболее высокой концентрацией наночастиц от 0,1 до 3 масс.% (1000-30000 ppm). Исключительно малый размер частиц и максимальная площадь их

поверхности обеспечивает высокую биоцидную активность, вследствие чего дисперсии таких наночастиц могут использоваться при гораздо более низких концентрациях, чем ранее использовавшиеся препараты коллоидного серебра.

Таким образом, характеристики коллоидных нанодисперсий серебра, а именно свойства «природного антибиотика» в отношении многих видов бактерий, вирусов и грибков, при этом практически нетоксичного, в совокупности с отсутствием резистентности микроорганизмов к нему и безопасностью применения для пациента делает эти продукты незаменимыми в составе многих композитов и в частности препарате Коллапан.

Показаниями к применению Коллапана С (в виде гранул и геля) в комплексном лечении больных с несросшимися переломами и ложными суставами были:

- активизация процессов репаративной регенерации в зоне несращения;
- заполнение краевых костных дефектов;
- увеличение костной массы в зоне несращения за счет стимуляции остеогенеза;
- профилактика гнойно-воспалительных осложнений у больных с ложными суставами, входящих в группу риска, ранее многократно подвергавшихся оперативному лечению, отягощенных оппортунистической инфекцией;
- использование в качестве носителя для доставки в очаг факторов роста при сочетанном применении с PRP;
- при закрытых методах лечения ложных суставов или для дополнительной стимуляции зоны несращения (используется Коллапан С в виде геля);
- как вариант монотерапии при невозможности изготовления PRP, у больных с инфекционными и вирусными заболеваниями (СПИД, вирусные гепатиты, сифилис и т.д.);

- наличие аллергических реакций на антибиотики.

Противопоказанием к применению Коллапана С является индивидуальная непереносимость препарата, однако таких случаев при выполнении данной работы мы не наблюдали.



Рис. 5.2.1. Препарат Коллапан-С в виде гранул.



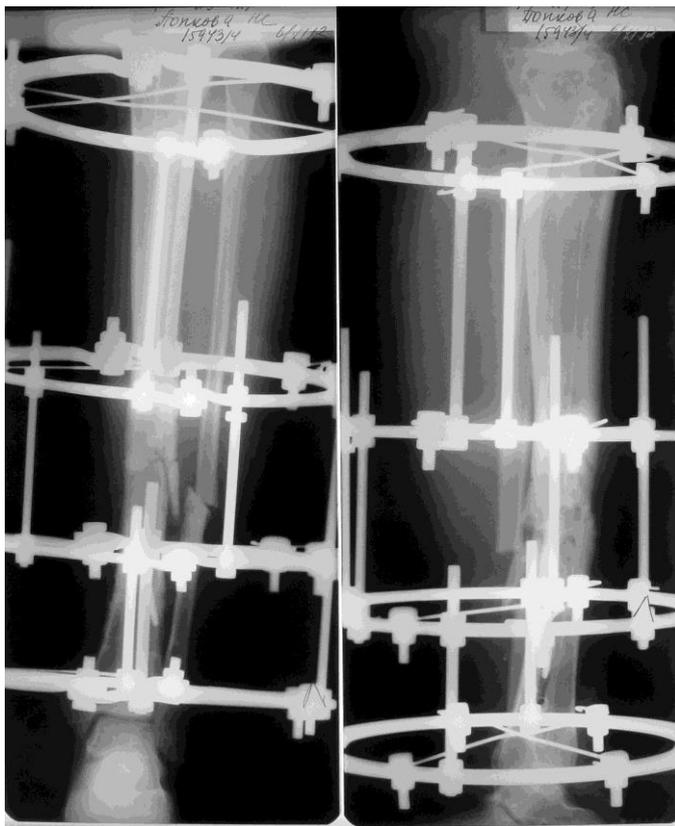
Рис. 5.2.2. Препарат Коллапан-С в виде геля.

Клинический пример

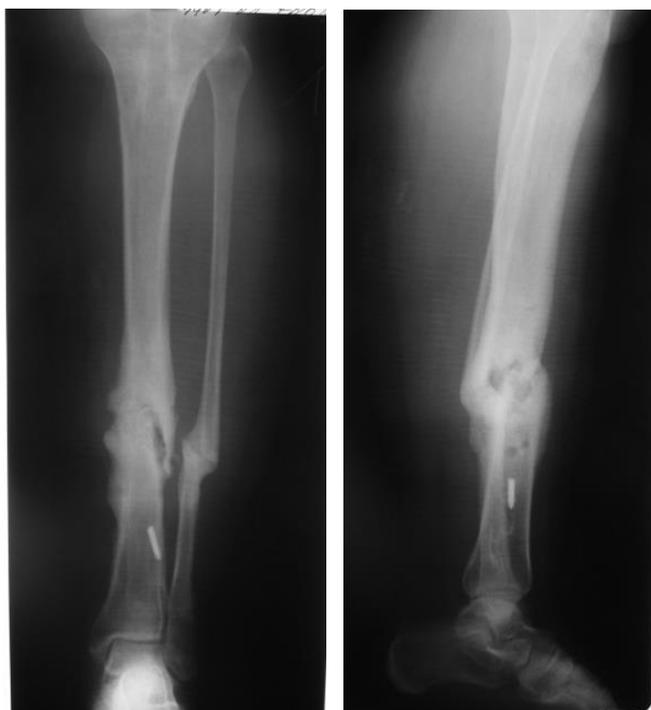
Больная П., 29 лет, и/б №2012-5791. В результате ДТП получила **открытый** перелом костей левой голени в средней трети. Первая помощь и лечение оказаны в больнице по месту травмы, где произведен остеосинтез левой большеберцовой кости интрамедуллярным штифтом с блокированием и двумя металлическими серкляжами. Рана зажила вторичным натяжением. С течением времени стали нарастать боли в нижней трети левой голени. На контрольных рентгенограммах перелом не сросся. Обратилась в 8-е отделение ЦИТО через 1 год и 4 месяца после травмы. Госпитализирована в 8-е отделение, где была выполнена операция: экономная резекция зоны ложного сустава, реостеосинтез левой большеберцовой кости в аппарате Илизарова с имплантацией коллапана-С и PRP. Срок фиксации в аппарате 4,5 мес. Аппарат снят. На контрольных рентгенограммах признаки консолидации. Движения в смежных суставах в полном объеме.



a



б



в

Рис. 5.2.3. Б-ая П-ва, 29 лет, и/б №2012-5791 Диагноз: Ложный сустав на границе с/з-н/з левой большеберцовой кости: а – ложный сустав, сформировавшийся через 1 год и 4 мес. после остеосинтеза интрамедуллярным штифтом с блокированием; б – рентгенограммы после операции; в — через 4,5 мес. после операции, аппарат снят.

Заключение. Таким образом, впервые, на основании экспериментально-морфологического исследования показана его биологическая оправданность Коллапана С, способствующая активизации регенерации костной ткани и профилактике возникновения инфекционных осложнений, что обосновало возможность применения его в клинической практике при лечении больных с нарушением репаративного остеогенеза.

5.3 Применение аутологичных лимфоцитов, стимулированных в культуре клеток крови при лечении ложных суставов длинных костей конечностей отягощенных оппортунистической инфекцией

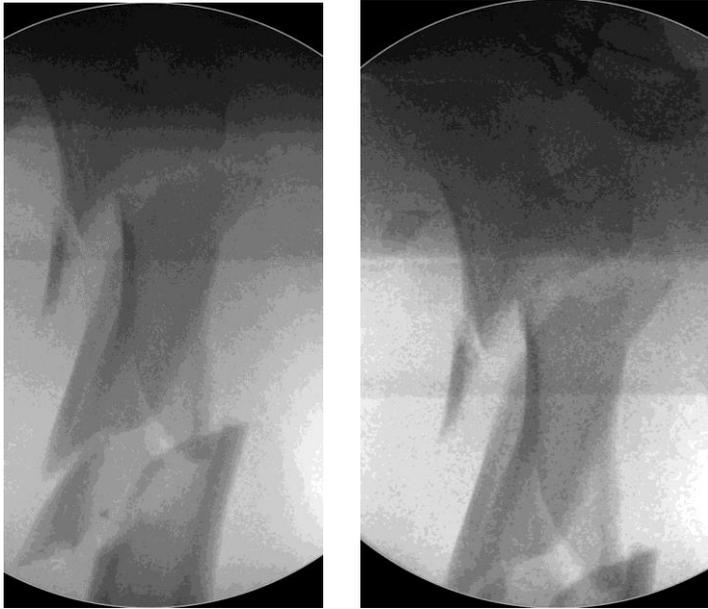
Ранее показано, что наличие вирусной оппортунистической инфекции приводит к снижению иммунитета [52], а хирургическая агрессия, т.е. оперативное вмешательство, порой, многократное, усугубляет этот процесс.

Показанием для проведения аутоотрансфузий аутологичных лимфоцитов при

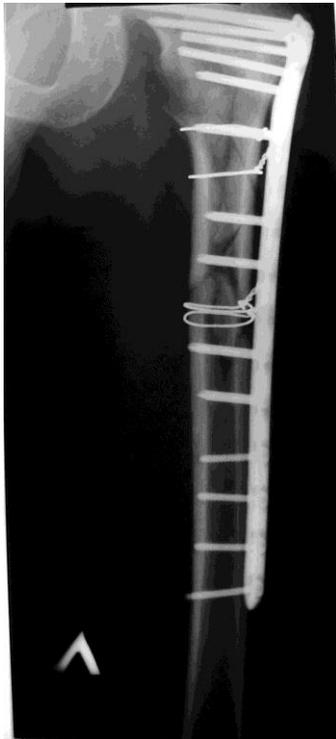
комплексном лечении больных с ложными суставами было наличие подтвержденной вирусной оппортунистической инфекции по данным ИФА и ПЦР-диагностики. Аутогемотрансфузии активированных форменных элементов крови — культивированных аутолимфоцитов проводили на 1–2-е сутки однократно, после выполнения оперативного 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.

Клинический пример.

Больной С. 44 лет, и/б 1546. Травма — закрытый оскольчатый перелом верхней трети левой бедренной кости — получена в результате падения при катании на горных лыжах. Дважды оперирован — производился остеосинтез пластиной. Перелом не сросся, сформировался ложный сустав верхней трети левой бедренной кости. Обратился в клинику через 4 года 2 месяца после травмы. В ходе предоперационной подготовки выполнено исследование крови на наличие вирусной инфекции методом ИФА. Определены антитела к вирусу простого герпеса 1-го и 2-го типа, цитомегаловирусу и Ch. trachomatis (Ig G). С целью профилактики осложнений гнойно-воспалительного характера, наряду с принятыми в институте схемами профилактики, за день до операции выполнена аутогемотрансфузия аутологичных лимфоцитов. Клеточную массу аутологичных лимфоцитов вводили в периферическую вену медленно, в течение 30–70 мин. Операция — адаптация концов отломков, вскрытие костномозговых каналов, эндостальная декортикация, стимуляция кортикального слоя по Беку, остеосинтез аппаратов внешней фиксации спице-стержневой компоновки. Послеоперационный период гладкий. Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 12-е сутки. Перелом сросся. Общий срок фиксации в аппарате 8 мес. (последние 1,5 мес. аппарат был ослаблен, поставлен на «амортизаторы»). Аппарат внешней фиксации снят. Движения в смежных суставах практически в полном объеме. На данную технологию получено положительное решение на выдачу патента РФ на изобретение по заявке № 2012127187. Коллапан-С.



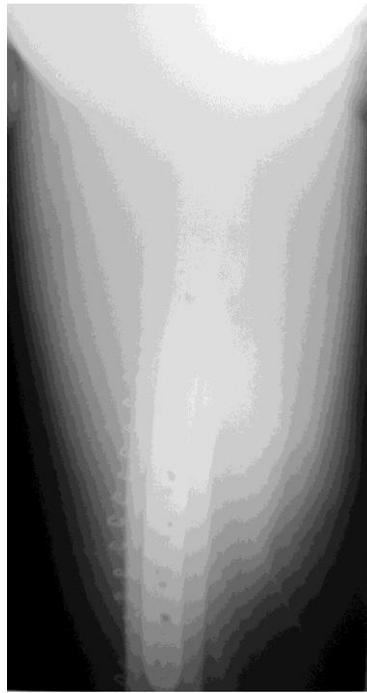
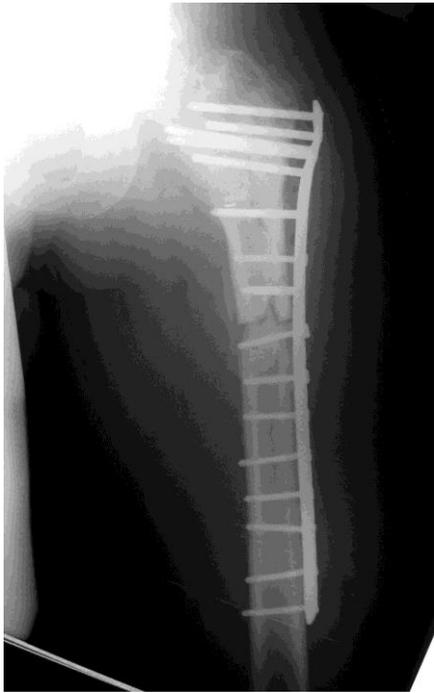
a



б



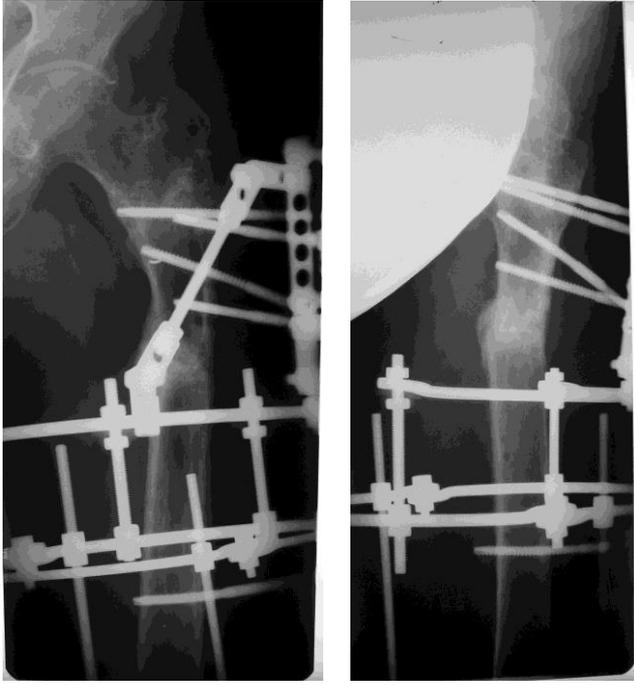
в



2



3



e



жс



3

Рис. 5.3.1. Больной С. 44 года, и/б 1546. Ложный сустав верхней трети левой бедренной кости.

а – рентгенограммы после травмы; *б* — после накостного остеосинтеза пластиной LCP и серкляжами; *в* – перелом пластины, *г* – реостеосинтез; *д* – КТ-исследование: ложный сустав верхней трети левой бедренной кости; *е* – рентгенограммы на этапе фиксации в аппарате наружной фиксации; *ж* – рентгенограммы после снятия аппарата; *з* – функциональный результат.

Таким образом, учитывая возможное участие оппортунистической вирусной инфекции на этапах (в патогенезе) формирования несращений и поддержания в зоне ложного сустава хронического асептического воспалительного процесса, необходимы более тщательное предоперационное обследование, в том числе и на наличие оппортунистических инфекций, и использование адекватных превентивных мероприятий, проводимых перед операцией, интраоперационно, а также в послеоперационном периоде.

5.4. Использование пленок-мембран при оперативном лечении ложных суставов длинных костей конечностей

В экспериментально-морфологическом исследовании было показано, что пленки-мембраны высоко биосовместимы с тканями организма, не вызывают раздражения и воспалительной реакции. Наиболее эффективными (см. главу 3.3) являются пленки-мембраны, содержащие 10% гидроксиапатита и 90% коллагена.

В клинической практике пленки-мембраны при комплексном лечении больных с несращениями были использованы нами в 45 случаях.



Рис. 5.4.1. Пленки-мембраны.

Показаниями к применению пленок-мембран явились:

- дефекты мягких тканей в области операционного поля, не позволяющие создать мышечную муфты при имплантации стимуляторов остеогенеза (PRP+Коллапан, в том числе и с нульвалентным серебром);
- при отсутствии дефицита мягких тканей, но при необходимости отгородить зону оперативного вмешательства от рубцово-измененных мягких тканей, т.е. речь идет о «направленной регенерации»;
- при необходимости использовании проточной дренажной системы, в данном случае не происходит вымывания имплантируемого материала из зоны оперативного вмешательства.

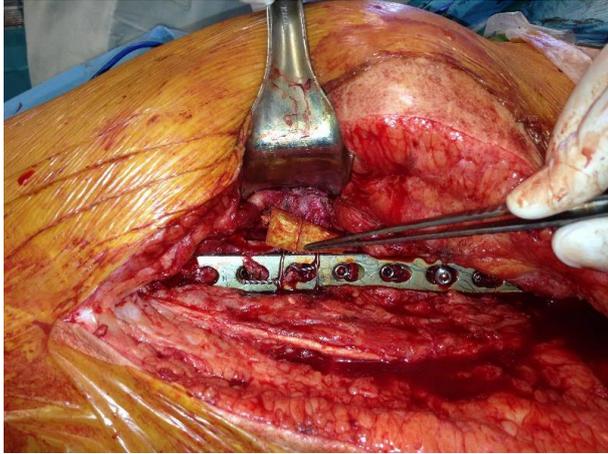
Также при клиническом применении учитывали свойство полупроницаемости этих пленок-мембран, что, с одной стороны, обеспечивает проникновение в зону операции различных клеточных элементов крови, а с другой — блокирует миграцию имплантируемого материала из зоны операции.

Противопоказанием к применению пленок-мембран может являться индивидуальная непереносимость к препарату, однако таких случаев при выполнении данной работы мы не наблюдали.

Клиническое наблюдение.

Больная Н., 55 лет, и/б № Н2011-2677, а/к № 7565/А2011. Травма получения в результате ДТП — сбита автомашиной при переходе улицы. Диагноз: закрытый перелом левой плечевой кости. Операция: остеосинтез интрамедуллярным штифтом с блокированием. В результате лечения перелом не сросся, сформировался ложный сустав средней трети левой плечевой кости. Обратилась в клинику через 1 год и 3 месяца. Произведена операция адаптация концов отломков, экстра- и интракортикальная стимуляция, стимуляция по Беку, имплантация пленки-мембраны Коллапан. Послеоперационный период без особенностей. Рана зажила первичным натяжением. В результате лечения перелом сросся. От удаления металлоконструкции больная отказалась. Движения в смежных суставах в полном объеме.





б



б



г.

Рис. 5.4.2. Больная Н. 55 лет, и/б № Н2011-2677. Ложный сустав средней трети левой плечевой кости.

а – рентгенограммы через 1 год и 3 мес. после травмы; состояние после остеосинтеза штифтом с блокированием; нестабильность металлоконструкции; б – реостеосинтез пластиной, имплантация пленки-мембраны; в – рентгенограммы через 6 мес. после операции; г – функциональный результат.

В настоящем исследовании пленки-мембраны были использованы как в качестве монопрепарата, так и в сочетании с другими композитными гидроксиапатитсодержащими комплексами. На данную технологию получен патент РФ №2515146 на изобретение.

ГЛАВА 6. ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЯМИ КОНСОЛИДАЦИИ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ КОНЕЧНОСТЕЙ.

6.1. Анализ ближайших результатов лечения

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.

6.2 Анализ отдаленных результатов лечения

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).

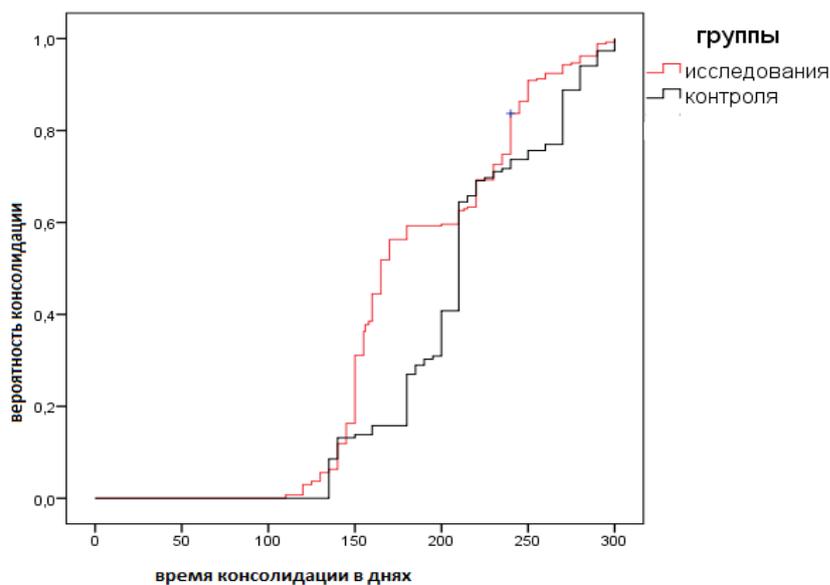


Рис. 6.1. Сроки консолидации в основной и контрольной группах больных с ложными суставами по всем локализациям.

При сопоставлении сроков сращения построены кривые выживаемости (рис. 6.1) с оценкой различий по логранговому критерию (метод Каплана — Мейера), при этом различия между исследуемыми группами были статистически значимы ($p < 0,001$).

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

В основной группе больных с ложными суставами плечевой кости медианная оценка времени консолидации после оперативного лечения составила 150 (95% ДИ 148,6–151,4) дней против 180 (95% ДИ 178,5–184,8) дней — в контрольной (рис. 6.2; $p < 0,001$, логранговый критерий).

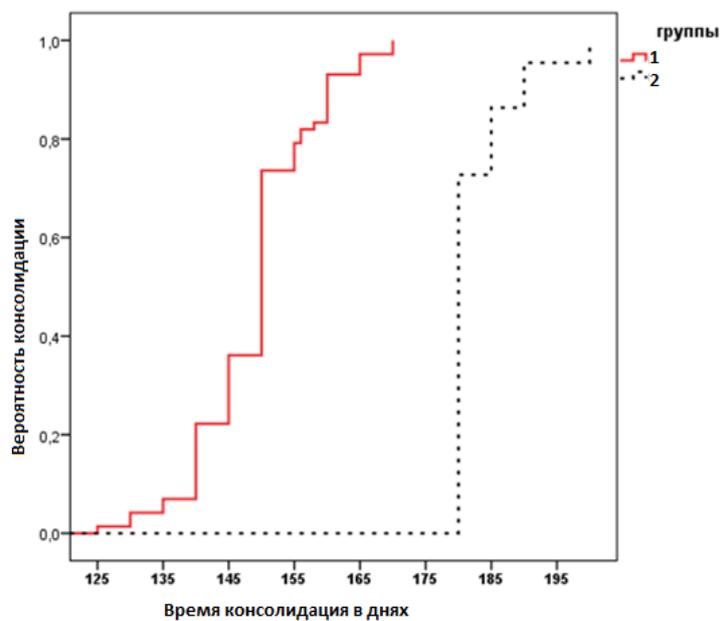


Рис. 6.2. Время консолидации у больных основной и контрольной групп с ложными суставами плечевой кости.

В основной группе больных с ложными суставами костей предплечья медианная оценка срока консолидации переломов составила 120 (95% ДИ 113,2 до 126,7) дней, в контрольной — 135 (95% ДИ 130,2–160,4) дней. Различия в группах оказались статистически значимыми ($p < 0,001$, логранговый критерий).

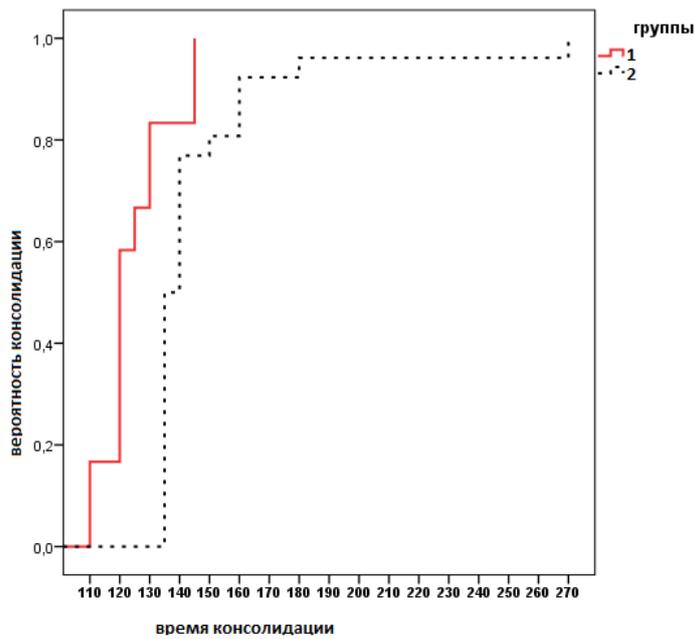


Рис. 6.3. Время консолидации у больных основной (1) и контрольной (2) групп с ложными суставами костей предплечья.

Как видно на рис. 6.3, в основной группе больных с ложными суставами костей предплечья консолидация происходит на 115–135-й день, в контрольной — на 135–160-й, но у части больных процесс консолидации существенно затягивается.

Консолидация бедренной кости в основной группе наступала в среднем через 240 (95% ДИ 237,7–242,3) дней, тогда как в контрольной — через 270 (95% ДИ 266,3–273,7) дней (рис. 6.4), различия также были статистически значимы ($p < 0,001$, логранговый критерий).

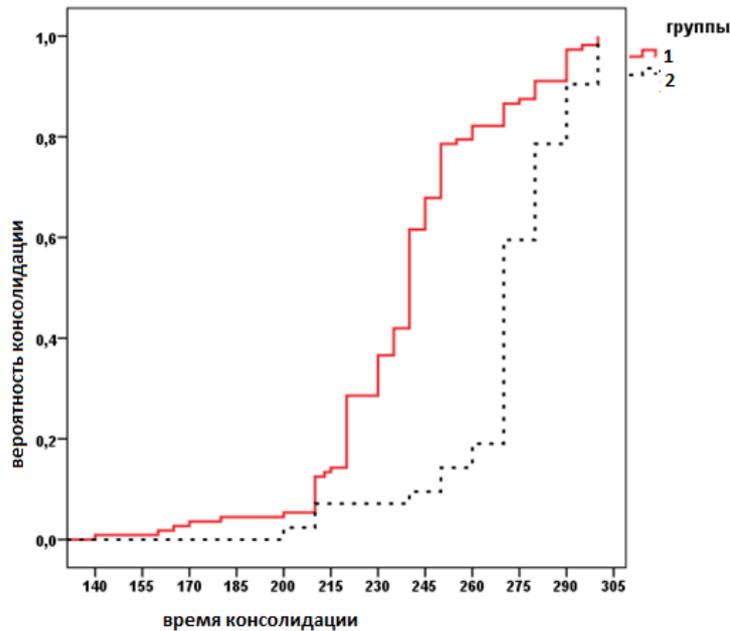


Рис. 6.4. Время консолидации у больных основной (1) и контрольной (2) групп с ложными суставами бедренной кости.

Медианная оценка сроков консолидации у больных с ложными суставами костей голени в основной группе составила 160 дней (95% ДИ 157,6–162,4 дней), а в контрольной — 210 (95% ДИ 208,1–211,9) дней, эти различия достоверны ($p < 0,001$, логранговый критерий).

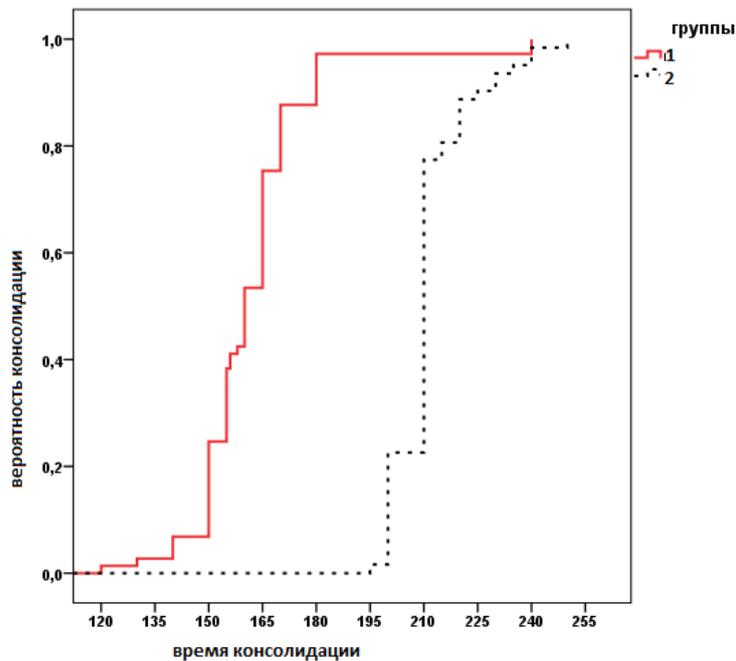


Рис. 6.5. Время консолидации у больных основной (1) и контрольной (2) групп с ложными суставами костей голени.

Из представленного графика (рис. 6.5) видно, что профиль кривых для групп в целом был схож, но в контрольной группе имела место задержка примерно на 50 дней.

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 стандартизованную оценку исходов переломов костей опорно-двигательного аппарата и их последствий (СОИ-1) (Миронов С.П., Маттис Э.Р., Троценко В.В., 2008) [77]. 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.

Результат лечения оценивали как *хороший* при сумме баллов от 100 до 80), как *удовлетворительный* — от 79 до 60 и как *неудовлетворительный* — менее 60.

Таблица 6.2. 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 (табл. 6.2 и рис. 6.6), что в основной группе для интрамедуллярного остеосинтеза он составил $85,73 \pm 4,682$ балла, для

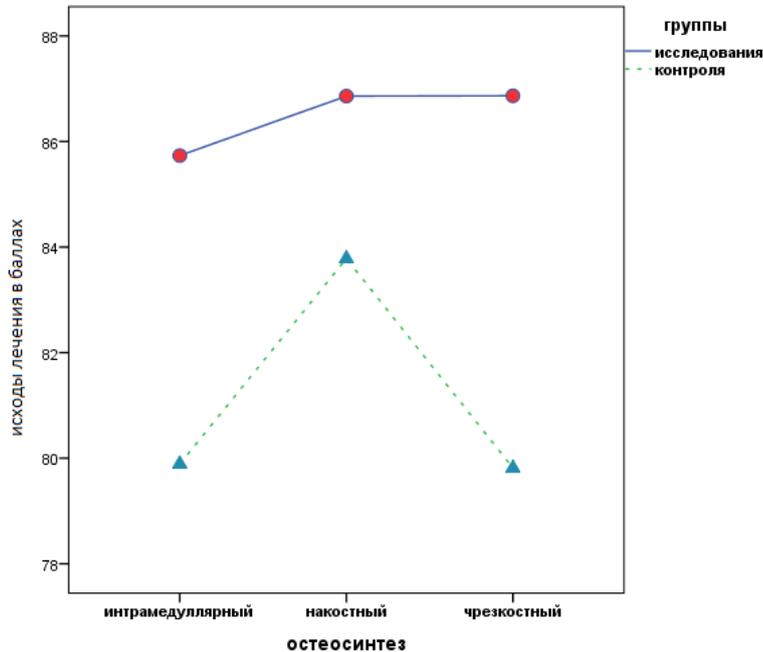


Рис. 6.6. Оценка исходов лечения в баллах по СОИ-1 при различных видах остеосинтеза в основной и контрольной группах.

накостного — $86,86 \pm 4,797$, для чрезкостного — $86,87 \pm 4,357$ 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 чрезкостным ($p < 0,001$, 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. Применение, по показаниям, разработанных новых способов воздействия на репаративный остеогенез при комплексном лечении больных с ложными суставами позволило добиться положительных результатов в 96,8%

6.3. Алгоритм комплексного лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей

Алгоритм комплексного лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей был разработан на основании результатов анализа лечения пациентов основной группы и с учетом выявленных патогенетических аспектов развития заболевания. При создании алгоритма принимали во внимание такие параметры, как вид несращения — ложный сустав (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 экономную резекцию концов отломков с предварительным вскрытием костномозговых каналов (при наличии замыкательных пластинок) 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 интракортикальной стимуляции.

В главе 2 настоящей работы показано, что больные с ложными суставами длинных 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 экономную резекцию 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 резекцией концов отломков, вскрытием костномозговых каналов, применением способов стимуляции остеогенеза — коллапаноластика с PRP, пленки-мембраны, экстра- интракорткальная 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 «капель росы» с последующей межотломковой компрессией. При выполнении значимой резекции и укорочении вследствие этого оперированной конечности показано проведение билокального 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. Для достижения оптимальных условий репаративной регенерации дистракционного регенерата целесообразно использовать новый способ его

стимуляции (патент РФ на изобретение № 2495638 «Способ стимуляции дистракционного регенерата»).

У пациентов, результаты изучения состояния микроциркуляции которых соответствуют группе риска (см. главу 4), 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 (см. главу 4) 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.). На данную технологию получен патент РФ на изобретение № 2526173.

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 аутологичных лимфоцитов, противовирусных препаратов и иммунокорректоров (галавит и др.). Костная пластика в данном случае не показана. На данную технологию получен патент РФ на изобретение №2500362.

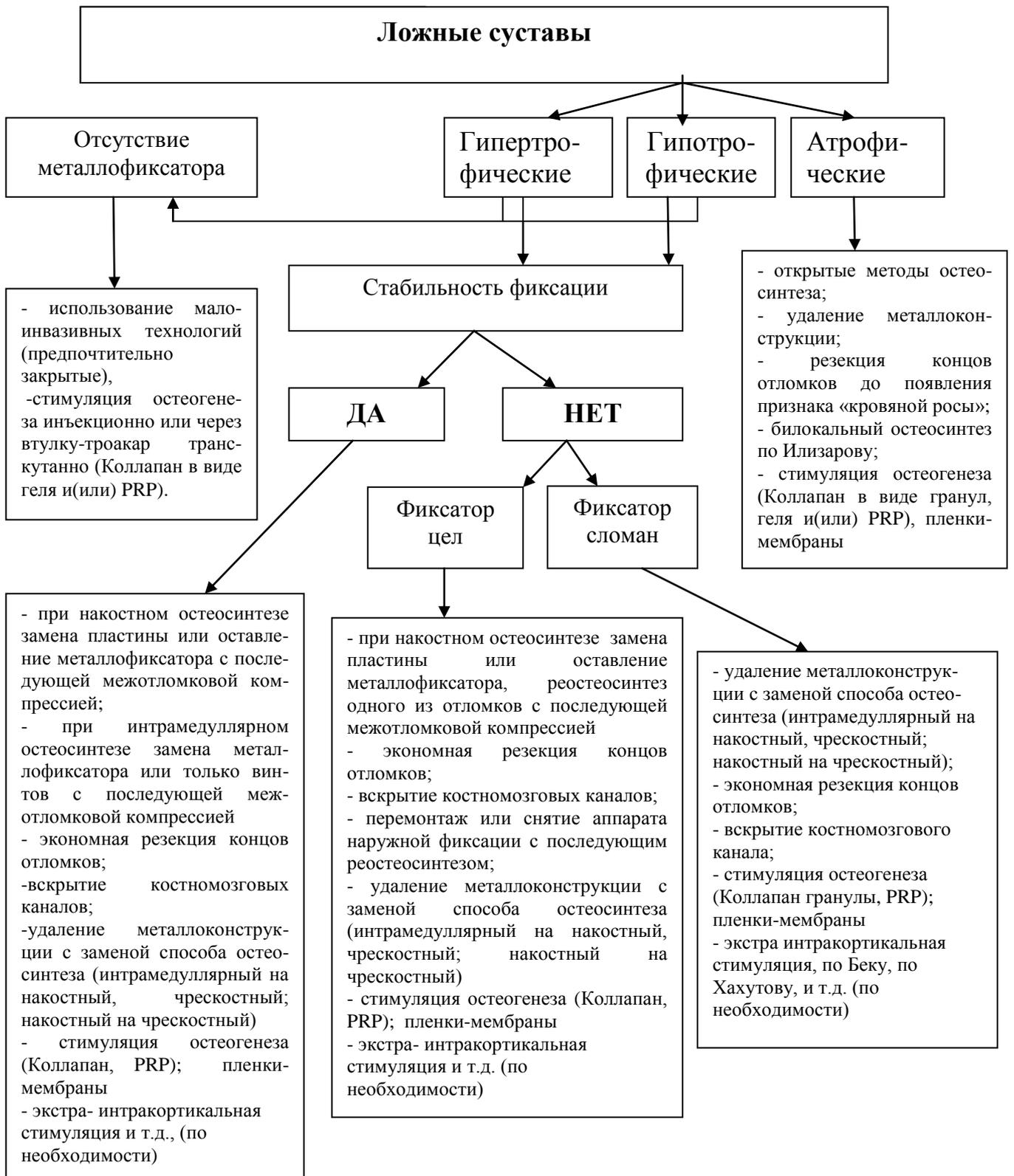


Схема 6.3.1. Алгоритм комплексного лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей в зависимости от вида ложного сустава (гипертрофический, гипотрофический, атрофический).

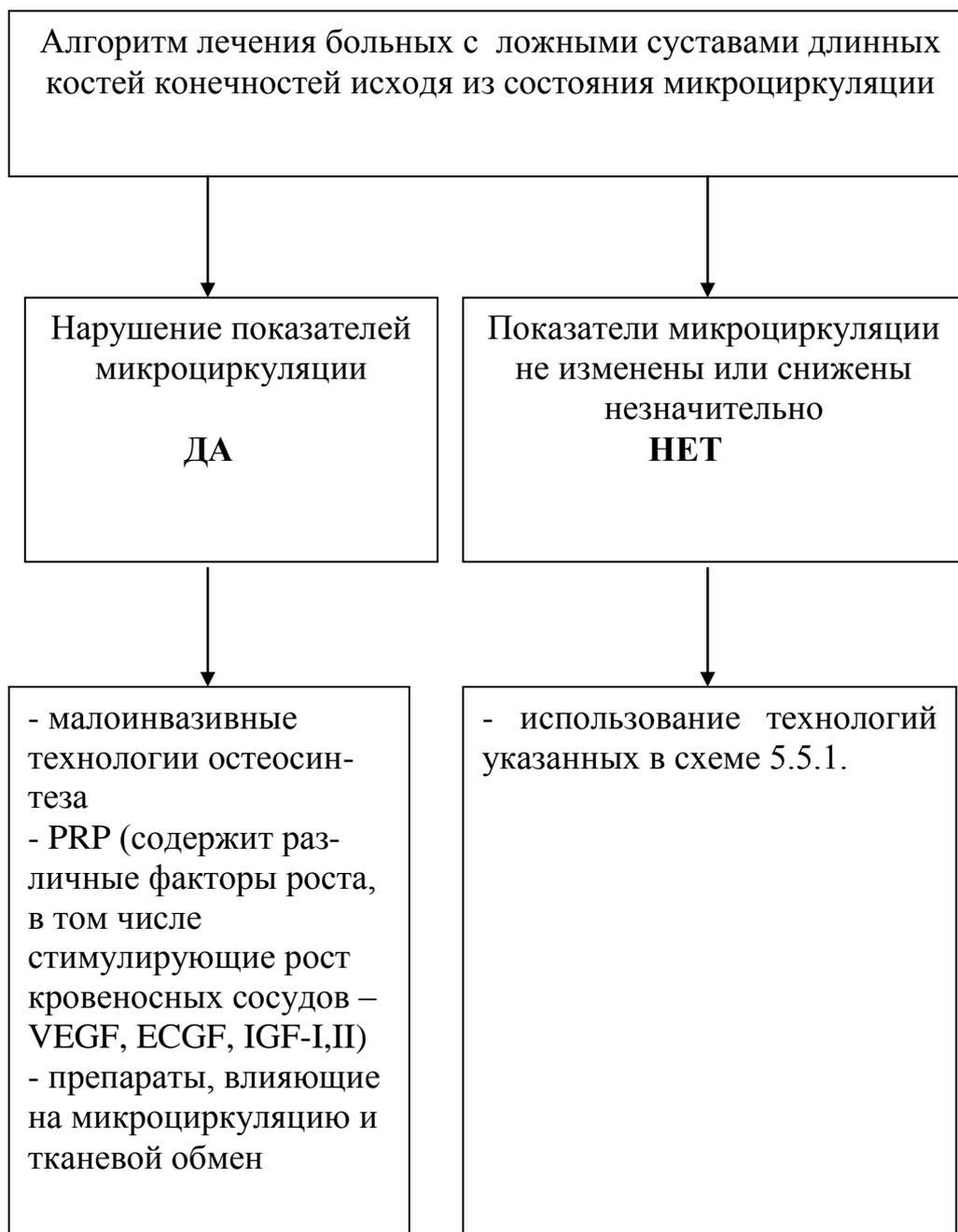


Схема 6.3.2. Алгоритм лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей в зависимости от состояния микроциркуляции.



Схема 6.3.3. Алгоритм лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей в зависимости от состояния липидного обмена (система ПОЛ-АОЗ).



Схема 6.3.4. Алгоритм лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей в зависимости от наличия или отсутствия внутриклеточной оппортунистической инфекции.

Таким образом, разработанный алгоритм комплексного лечения больных с ложными суставами длинных костей конечностей учитывает выявленные патогенетические особенности развития несращений, позволяет избирательно подходить к выбору и объему дополнительных лечебных пособий, направленных на оптимизацию процессов регенерации в зоне несращения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным разных авторов, от 6 до 25 % случаев переломы длинных костей конечностей в процессе лечения осложняются несращениями и развитием ложных суставов. Вместе с тем, неудовлетворительные результаты лечения самих ложных суставов составляют, по данным современных источников, от 5 до 40,0%. Высокая частота посттравматических осложнений, связанная с нарушением репаративного остеогенеза, побуждает к поиску новых, патогенетически обоснованных, средств и способов влияния на репарацию костной ткани. Патогенетическое лечение, в свою очередь, невозможно без изучения морфогенеза заболевания.

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.

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

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 osteoconductive 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 (автомобильная, 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_{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: $K_v = \sigma / \text{ПМ}$. С помощью вейвлет-анализа (программа 2.2.0.507, НПП «Лазма», Россия) определяли амплитуды колебаний кровотока (А, 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 (D0) и корреляционный интеграл (D2) фазового портрета поведения микрокровотока. D0 служит мерой сложности организации системы микроциркуляции, а D2 — 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 и нутритивного кровотока. В зоне микрососудов, приближенных к нутритивному 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 нейрогенного ритма и дефицит трофотропных миогенных осцилляций, особенно в микрососудах, приближенных к нутритивному 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 к нутритивному руслу (в записях красного канала ЛДФ), вероятно, обусловленное элементами стаза.

Особый интерес представляют перспективы функционального исследования микрогемодициркуляции для прогнозирования исходов хирургического лечения ложных суставов. Для этого сравнили параметры микрогемодициркуляции 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 микрогемодициркуляции 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 клинико-рентгенологическим и ангиографическим характеристикам явно недостаточен.

Дооперационное функциональное исследование микрогемодициркуляции 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 K_v в красном канале записи и со снижением его в инфракрасном в 2 и более раз; выраженный дефицит энергетики осцилляций кровотока и снижение показателя D_0 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).

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, гипопротеемией, 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).

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 стандартизованную 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.

При сравнении анатомо-функциональных результатов в зависимости от вида остеосинтеза выявлено, что в основной группе для интрамедуллярного остеосинтеза он составил $85,73 \pm 4,682$ балла, для накостного — $86,86 \pm 4,797$, для чрескостного — $86,87 \pm 4,357$ 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 по сегментно (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 интракортикальной 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 реosteосинтезом и заменой способа остеосинтеза. 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- интракортикальную стимуляцию (по необходимости).

При нестабильном остеосинтезе в сочетании с повреждением самого металлофиксатора последний подлежит обязательному удалению. Затем необходимы реosteосинтез 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, экстра-интракортикальная 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 признака ««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, геля, пленок-мембран) 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 литературы

1. Акбердина Д.Л. Морфологические данные по состоянию костеобразовательных процессов и васкуляризации отломков ложных суставов: Репаративная регенерация и направленная её регуляция // Труды ЛНИИТО им. Р.Р. Вредена. – Ленинград, 1976. – Т.20. – С.72-81.
2. Аль-Наддхар Т.М., Масленников Е.Ю., Таранов И.И., Мыцыков Р.Ю. Пролонгированное локальное введение протелитических ферментов как способ оптимизации репаративного остеогенеза // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – №3(126). – С.18-22.
3. Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Попова М.М. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2012 году. – Москва, 2013. – 112 с.
4. Арсеньев И. Г. Экспериментально-морфологическое обоснование клинического применения деградируемых биоимплантатов в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2007. – 25 с.
5. Ахмедов Б.А. Способ лечения пострадавших с несросшимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей огнестрельного генеза // Травматология и ортопедия России. – 2010. – №2. – С. 94-98.
6. Балаян В.Д., Тишков Н.В., Барабаш Ю.А., Кауц О.А. Хирургическое лечение псевдоартрозов длинных трубчатых костей с использованием дополнительных очагов костеобразования // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №7. – С. 73-76.

7. Балаян В.Д. Лечение ложных суставов длинных трубчатых костей конечностей с использованием стимуляции костеобразования в условиях стабильной фиксации. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2011. – 25 с.
8. Барабаш Ю.А., Тишков Н.В., Балаян В.Д., Кауц О.А. Клиническое использование продольной остеотомии отломков кости при лечении псевдоартрозов длинных костей // Травма. – 2009 – Том 10. – №2. – С. 14-18.
9. Барабаш А.П., Гражданов К.А., Барабаш Ю.А., Балаян В.Д. Лечение последствий переломов диафиза плечевой кости с использованием различных методов стимуляции костеобразования в условиях стабильной фиксации отломков // Гений ортопедии. – 2012. – №2. – С.77-81.
10. Бауэр И.В. Научное обоснование и разработка современных методов диагностики и хирургического лечения псевдоартрозов (клинико-морфологическое исследование). Дисс. ... доктора медицинских наук. – Новосибирск, 2007. – 150 с.
11. Беляева А. А. Ангиография в клинике травматологии и ортопедии. – Москва: Медицина, 1993. – 240 с.
12. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Микелаишвили Д.С. Обоснование использования аутологичных факторов роста и препарата Коллапан для оптимизации процессов репаративного остеогенеза // Материалы конференции «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии» посвященной 100-ию со дня основания Российского научно-исследовательского института им. Р.Р.Вредена. Санкт-Петербург. // Травматология и ортопедия России. – 2006. – №2. – С. 44.
13. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З. и др. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза //

- Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. – Иркутск, 2006. – № 4. — С. 327-332.
14. Берченко Г.Н., Кесян Г.А. Активизация репаративного остеогенеза при заполнении сегментарного дефекта длинной трубчатой кости композиционным препаратом Коллапан // Травма – 2008. – Т. 9. – № 3. – С. 282-286.
 15. Берченко Г.Н. Биоконпозиционный наноструктурированный препарат Коллапан в инжиниринге костной ткани // Материалы работ V научно-практического семинара «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии». – Москва, 2009. – С. 7-13.
 16. Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Микелаишвили Д.С. Применение биоконпозиционного наноструктурированного препарата Коллапан и обогащённой тромбоцитами аутоплазмы в инжиниринге костной ткани. // Травма. – 2010. – Том 11. – № 1. – С. 7-14.
 17. Берченко Г.Н. Биология заживления переломов кости и влияние биоконпозиционного наноструктурированного материала Коллапан на активацию репаративного остеогенеза // Медицинский алфавит. Больница. – 2011. – №1. – С.12-17.
 18. Брехов В.Л. Хирургическое лечение больных с дефектами костной и хрящевой ткани с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы. Дис. ...канд.мед.наук. – Курск, 2007. – 113 с.
 19. Брехов В.Л. Хирургическое лечение больных с дефектами костной и хрящевой тканей с применением богатой тромбоцитами аутоплазмы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2007. – 20 с.
 20. Бушуев О.М. Использование Коллапана в комплексном лечении хронического остеомиелита. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Москва, 1999. – 21 с.
 21. Варфоломеев В.Н. Модели и прогностические критерии в оценке действия антропогенных факторов на живые организмы и модельные системы. Дис. ...докт. биол. наук. – Москва, 2003. – 120 с.

22. Варфоломеев В.Н., Богданов Г.Н., и др. Отчет ИПХФ РАН. Исследование новых контрольно-диагностических критериев оценки тяжести травмы и биотехнологических методов лечения. – Черноголовка, 2004. – 112 с.
23. Виноградова Т.П., Лаврищева Г.И. Регенерация и пересадка костей. – Москва: Медицина. – 1974. – 274 с.
24. Волков А.В. Синтетические биоматериалы на основе полимеров органических кислот и тканевой инженерии // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – №2. – С.43-45.
25. Гайдуков В.М. Ложные суставы костей. Этиопатогенез, диагностика, лечение. – Спб.: Наука, 1998. – 106 с.
26. Гайдуков В.Е. Хирургическое лечение несросшихся переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей с использованием богатой тромбоцитами аутоплазмы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2009. – 22 с.
27. Гайко Г.В., Козак Р.А. Факторы риска развития ложных суставов бедренной кости // Политравма. – 2012. – №4. – С.14-18.
28. Германов В.Г., Проценко А.И., Гордеев Г.Г., Черкашина З.А. и др. Роль коллапаноластики в восстановлении репаративного остеогенеза в костной ране // Мат. научно-практического семинара «Применение искусственного имплантата Коллапан в травматологии и ортопедии». – Москва, 2008. – С. 10-12.
29. Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейна-Барр // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Том 1. – №2. – С.121-130.
30. Горидова Л.Д., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости в различных условиях // Травма. – 2009. – Том 10. – №1.- С 88-91.
31. Гребнева О.Л., М.А.Ковинька,, С.Н.Лулева С.Н., Ларионова Т.А., Овчинникова Е.П., Самусенко Д.В. Исследование гуморальных

- компонентов, стимулирующие остеогенез // Гений ортопедии. – 2012 - №2. – С.72-76.
32. Григорян А.С., Кругляков П.В., Таминкина Ю.А., Пендина А.А., Полынцев Д.Г.. Аутологичные стволовые клетки: экспериментальные и клинические исследования // Материалы Всероссийской научной школы - конференции для молодежи. – Москва, 21-26 сентября 2009. – С.23-24.
33. Дедух Н.В., Хмызов С.А., Тихоненко А.А. Новые технологии в регенерации кости: использование факторов роста // Ортопедия, травматология и протезирование (электронно-научное, специализированное издание). – Украина, Харьков. – 2008. – №4. – С.129-132.
34. Деев Р.В., Цупкина Н.Б., Николаенко Н.С., Пинаев Г.П. Использование стромальных клеток костного мозга, мобилизованных на гранулах биоситала, для пластики костей мозгового черепа // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Т.2, №2. – С.62-67.
35. Деев Р.В., Исаев А.А., Кочиш А.Ю., Тихилов Р.М. Клеточные технологии в травматологии и ортопедии: пути развития // Травматология и ортопедия России. – 2008. – № 1(47). – С.65-74.
36. Долгих Т.И. Лабораторная диагностика – основа информационного обеспечения диагностического процесса при оппортунистических инфекциях (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №1. – С. 49-51.
37. Зелянин А.С., Филиппов В.В., Миланов Н.О., Трофимов Е.И., Гудков Е.С. Оптимизация остеогенеза за счет васкуляризированных надкостнично-кортикальных трансплантатов у больных с ложными суставами длинных трубчатых костей // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2013. – №3. – С.21-26.
38. Зоря В.И., Ярыгин Н.В., Склянчук Е.Д., Васильев А.П. Ферментная стимуляция остеогенеза при лечении несросшихся переломов и

- ложных суставов костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2007. – №2. – С.80-85.
- 39.Зупанец И.А. Травматическое повреждение костей как фактор риска развития остеопенического синдрома и остеопороза /И.А.Зупанец, Н.В.Дедух, Л.Д.Горидова и др. В кн.: Остеопороз: эпидимиология, клиника, диагностика и лечение / Под ред. Н.А.Коржа, В.В.Повозюка, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2002. – Глава 30. – С.292-300.
- 40.Инструкция по фракционированию консервированной крови на клеточные компоненты и плазму (утв. МЗ СССР 11.06.87, № 06-14/24). – М., 1987. – 10 с.
- 41.Ирьянов И.А. Современные представления о гистологических аспектах репаративной регенерации костной ткани (обзор литературы) Клеточные источники репаративного остеогенеза. Гетеротропность клеточной популяции в области травматического повреждения кости /Ю.М.Ирьянов, Т.А.Силантьев // Гений ортопедии. – 2007. – №2. – С.111-116.
- 42.Ирьянова Т.Ю., Ирьянов Ю.М. Исследование остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств минерализованного костного матрикса при имплантации в дефект кости // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2011.– №1-2. – С.118-120.
- 43.Кашанский Ю.Б. Лечение повреждений опорно-двигательного аппарата при множественной и сочетанной шокогенной травме (стратегия и тактика). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Спб., 1999. – 46 с.
- 44.Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З. и др. Комплексное лечение переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей с использованием отечественного биокомпозиционного препарата Коллапан. // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2008. – № 9. – С.24-32.

- 45.Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев З.И и др. Опыт применения Коллапана в травматологии и ортопедии. // Материалы работ 5-го научно-практического семинара «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии». – Москва, 2009. – С.39-41.
- 46.Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З. и др. Оптимизация процессов остеогенеза у травматолого-ортопедических больных с использованием обогащенной тромбоцитами аутологичной плазмы и биокomпозиционных материалов // Медицинская технология. – Москва, – 2009. – 14 с.
- 47.Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З. и др. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокomпозиционного 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.
- 48.Кирилова И.А., Фомичев Н.Г., Подорожная В.Т., Этитейн Ю.В. Сочетанное использование остеопластики и обогащенной тромбоцитами плазмы в травматологии и ортопедии (Обзор литературы) // Травматология и ортопедия России. – 2008. – №3(49). – С.63-67.
- 49.Кирилова И.А. Анатомо-функциональные свойства кости как основа создания костно-пластических материалов для травматологии и ортопедии (анатомо-экспериментальное исследование). Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – Новосибирск, 2011. – 47 с.
- 50.Климовицкий В.Г., Оксимец В.М., Черныш В.Ю., Попандопуло А.Г., Оберемко А.В. Влияние механизма травмы на состояние периостальных источников остеорепарации // Травма. – 2008. –Том. 9. – №4. – С.390-395.

51. Коваленко А.Ю., Кезля О.П., Владимирская Т.Е. Современные методы и подходы к лечению ложных суставов длинных трубчатых костей. // Рецепт. – 2011. – №3. – С. 107-118.
52. Копанев Ю.А. Оппортунистическая инфекция у детей // Практика педиатра. – 2011. – №2. – С.10-15.
53. Копысова В.А., Каплун В.А., Светашов А.Н. Лечение диафизарных переломов и ложных суставов костей голени с использованием аппарата Г.А. Илизарова и стягивающих скоб с эффектом памяти формы // Гений ортопедии. – 2010. – №3 – С.13-18.
54. Корж А.А., Белоус А.М., Панков Е.Я. Репаративная регенерации кости. – М., Медицина, 1972. – 239 с.
55. Корж Н.А. Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщение 1) // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №1. – С.77-84.
56. Корж Н.А., Дедух Н.В., Тимченко И.Б., Малышкина С.В. Основные направления в разработке и применению биоматериалов в институте им. Проф. М.И.Ситенко АМН Украины // Сборник работ V научно-практического семинара «Искусственные материалы в травматологии и ортопедии». – М., 2009. – С. 48–53.
57. Корыткин А.А., Шлякова Е.Ю., Балмусова Е.А., Мусихина И.В. Инфицированность оппортунистическими инфекциями детей и взрослых с патологией опорно-двигательного аппарата // Гений ортопедии. – 2012. – №3 – С.145-146.
58. Кочетков Ю.С. Биологические и хирургические аспекты стимуляции остеогенеза. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Курган, 2002. – 46 с.
59. Кошелев К.К., Кошелева О.К., Свистунов М.Г., Паутов В.П. Способ получения концентратов нанодисперсий нульвалентных металлов с антисептическими свойствами // Патент РФ №2445951 по заявке 2010135043/15 от 24.08.2010. – Бюл. №9 от 27.03.2012.

60. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем. Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. – Москва, Книжный дом „Либроком”. 2013. – 496с.
61. Кузанов А.И. Реваскуляризация костной ткани васкуляризованными надкостнично-кортикальными ауто трансплантатами. Дис. ... канд. мед. наук. - Москва, 2005. – 117с.
62. Куценко С.Н., Митюнин Д.А., Никифоров Р.Р. Комплексное лечение переломов большеберцовой кости с использованием блокируемых фиксаторов Блискунова у пациентов с расстройствами репаративного остеогенеза // Травма. – 2013. – Том 14(1). – С. 47-49.
63. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. – Москва, Медицина. 1996. – С.8-20.
64. Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Роскидайло А.С. и др. Оперативное лечение дефектов трубчатых костей с использованием биоматериалов // Сборник работ II Всероссийской научно-практической конференции «Применение искусственных кальциево-фосфатных биоматериалов в травматологии и ортопедии». – Москва, 2011. – С.28-29.
65. Магруппов Б.А., Шадманов Т.Т., Ташпулатов А.А., Ходжаев Р.Р., Валиев Э.Ю. Реакция костной ткани на некоторые имплантаты в эксперименте // Морфология. – 2012. – Т. VI. – № 2. – С. 19-28.
66. Маков В.А., Маков А.В. Результаты лечения переломов длинных костей нижних конечностей с применением принципов „биологического” остеосинтеза // Травма. – 2010. – Том 1. – №1. – С. 45-49.
67. Малиновский Е.Л., Э.А.Надыров, Николаев В.И., Оптимизация репаративного остеогенеза при политравме //Новости хирургии. – 2011. – Том 19. №5. – С.17-22.

- 68.Мамаев В.И. Оптимизация хирургического лечения последствий переломов костей с использованием прогностических алгоритмов. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – Курган, 2010. – 45 с.
- 69.Марков Д.А.. Стимуляция репаративного остеогенеза при лечении диафизарных переломов длинных костей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2008. – 23с.
- 70.Мартель И.И., Мацукатов Ф.А., Шигарев В.М., Бойчук С.П. Современные представления об условиях консолидации переломов и возможность их обеспечения различными типами фиксаторов (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 2012. – №4. – С. 131-136.
- 71.Мартиросян Р.В., Шехтер А.Б., Балин В.Н., Кананадзе Г.Д., Винокурова Л.В. Сравнительное изучение в эксперименте эффективности применения наноструктурированных, минеральных и природных компонентов при костных дефектах // Биомедицина. – 2012. – №1. – С.112-119.
- 72.Машевский А.А., Прохорова В.И., Лисицын Д.М., Державец Л.А., Машевская Е.А. Цырусъ Т.П. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №6. – С. 41- 43.
- 73.Меркулов В. Н., Дорохин А. И., Омельяненко Н. П. Нарушение консолидации костей при переломах у детей и подростков. Методы диагностики и лечения. – Москва: «САЙНС-ПРЕСС», 2009. – 264 с.
- 74.Миланов Н.О., А.С.Зелянин А.С., Филиппов В.В., К.В.Назоев. Принцип выбора свободных реваскуляризируемых надкостнично-кортикальных аутотрансплантатов в реконструктивной хирургии конечностей // Сеченовский вестник. – 2010. – №1. – С.47-55.
- 75.Мироманов А.М., Намоконов Е.В., Миронова О.Б., Усков С.А., Бусоедов А.В Мироманова Н.А. Диагностика гнойных осложнений у больных с переломами длинных трубчатых костей // Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2010. – №5. – С. 56-59.

76. Миронов С.П., Кокорина Е.П., Андреева Т.М., Огрызко Е.В. Состояние травматолого-ортопедической помощи населению Российской Федерации // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2007. – № 3. – С.3-10.
77. Миронов С.П., Маттис Э.Р., Троценко В.В. Стандартизованная оценка исходов переломов костей опорно-двигательного аппарата и их последствий (СОИ-1) / В кн. Стандартизованные исследования в травматологии и ортопедии. – Москва, 2008. – С.24-26.
78. Миронов С.П., Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразгильдеев Р.З. Микелаишвили Д.С. Способ лечения несросшихся переломов, ложных суставов и костных дефектов трубчатых костей. // Патент РФ № 2356508. – Бюл. №15. от 27.05.2009.
79. Миронов С.П. Состояние ортопедо-травматологической службы в Российской Федерации и перспективы внедрения инновационных технологий в травматологии и ортопедии // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2010. – №4. – С. 10-13.
80. Миронов С.П., Гинцбург А.Л., Еськин Н.А., Лунин В.Г., Гаврюшенко Н.С., Карягина А.С., Зайцев В.В. Экспериментальная оценка остеоиндуктивности рекомбинантного костного морфогенетического белка (rhBMP-2) отечественного производства, фиксированного на биокомпозиционном материале или костном матриксе // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2010. – №4. – С. 38-44.
81. Миронов С.П., Еськин Н.А., Крупаткин А.И., Кесян Г.А., Уразгильдеев Р.З., Арсеньев И.Г. Патологические аспекты микрогемодиализации мягких тканей в проекции ложных суставов длинных трубчатых костей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2012. – №4. – С.22-26.
82. Нечаева Ю.В., Маклакова И.А. Биоматериалы для костной пластики // Биоматериалы. – 2004. – №1. – Часть 1. – С.1-3; – №2. Часть 2. – С. 1-4.

83. Никитин С.Е., Паршиков М.В., Елдзаров П.Е., Стеклов А.А. Преемственность оперативного и консервативного методов лечения при осложнениях переломов длинных костей конечности // Гений ортопедии. – 2012. – №3. – С.5-11.
84. Николаева Е.Д., Шишацкая Е.Д., Мочалов К.Е и др. Сравнительное исследование клеточных носителей, полученных из резорбируемых полигидроксиалканоатов различного химического состава // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6. – № 4. – С.54-63.
85. Оноприенко Г.А., Михайлов И.Г. Стабильно-функциональный остеосинтез массивными металлическими пластинами при лечении последствий переломов диафиза бедренной кости. // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы травматологии и ортопедии». Материалы Республиканской научно-практической конференции. – М., 1995. – С.63-65.
86. Ортопедия: национальное руководство / Под ред. С.П.Миронова, Г.П.Котельникова. – М.:ГЕОТАР – Медиа, 2008. – 832 с.
87. Павлов Д.В., Новиков А.Е. Интрамедуллярный остеосинтез при лечении несросшихся переломов и ложных суставов большеберцовой кости. // Травматология и ортопедия России. – 2009. – №2. – С.106-111.
88. Пальмина Н.П. Особенности перекисного окисления липидов в биологических мембранах в присутствии сверхмалых доз антиоксидантов. – Химическая и биологическая кинетика. Новые горизонты. – М., Химия, 2005. – Т.2. – С.77-102.
89. Попсуйшапка А.К., Литвишко В.А. Подгайская О.А. Сращение отломков после перелома кости // Международный медицинский журнал. – 2009. – Т.15. – №2(58). – С.73-80.
90. Попсуйшапка А.К., Литвишко В.А. Лечение несросшихся диафизарных переломов конечностей путем стимуляции фибриногенеза и создания напряжений регенерирующих тканей // Травма, – 2010. – Т. 11. – № 4. – С. 441-444.

91. Попсуйшапка А.К., Ужигова О.Е., Литвишко В.А. Частота несращения и замедленного сращения отломков при изолированных диафизарных переломах длинных костей конечностей // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – №1(590). – С.39-43.
92. Потапенко А.Я., Кягова А.А., Тихомиров А.М. Осмотическая устойчивость эритроцитов (учебное пособие). – ГОУ ВПР ГРМУ, 2006. – 32 с.
93. Практикум по свободно-радикальному окислению (учебно-методическое пособие) /под редакцией Ещенко Н.Д., Масловой М.Н. – Санкт-Петербург, 2006. – 45с.
94. Радченко В.А., Дедух Н.В., Малышкина С.В., Бенгус Л.М. Биорезорбируемые полимеры в травматологии и ортопедии // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – №3.– С.116-147.
95. Разумовский С.Д., Заиков Г.Е. Озон и его реакция с органическими соединениями. - М., Наука, 1975. – 261с.
96. Решетников А.Н. Оптимизация лечения больных с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. ...дис. докт. мед. наук. – Самара, 2005. – 41с.
97. Русаков А.В. Патологическая анатомия болезней костной системы. – М., Медгиз, 1959. – 536с.
98. Рычков Ю.Г., Шапошников Ю.Г., Решетников Е.А., Кондратьева И.Е., Жукова О.В. Физиологическая генетика человека в проблеме заживления ран. – М., Наука, 1985. – 184 с.
99. Самодай В.Г., Брехов В. Л, Гайдуков В.Е. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы (БоТП) в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – М., 2007.– Т.6. – №2.– С.493-495.

100. Сергеев В.С. Клетки костного мозга могут являться источником разнообразных типов новообразований // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – Том II. – №1. – С.11-13.
101. Сиверина О.Б., Басевич В.В., Басова Р.В., Гаврищ И.Н., Ярополов А.И. Метод количественного определения церулоплазмينا // Лабораторное дело. – М., Медицина. – 1986. – №10. – С.618-620.
102. Склянчук Е.Д.. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. – Москва, 2009. – 34с.
103. Склянчук Е.Д., Зоря В.И., Гурьев В.В., Васильев А.П. Остеогенные потенции нативного аутогенного костного мозга, кристаллическим химотрипсином, при лечении посттравматических нарушений костной регенерации // Травматология и ортопедия России. – 2009. – №1(51). – С. 42-49.
104. Склянчук Е.Д., Зоря В.И., Гурьев В.В., Васильев А.П. Эндостальная декортикация как важнейший фактор эффективности хирургического лечения последствий тяжелой скелетной травмы с нарушением костной регенерации // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2009. – №1. – С.25-28.
105. Скороглядоев А.В., Атаев Э.А. Комплексное лечение посттравматических нарушений костной регенерации длинных костей конечностей // Лечебное дело. – 2013. – №1. – С.55-61.
106. Соломин Л.Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова. – Санкт-Петербург, ЭЛБИ-СПб, 2005. – 521с.
107. Стецула В.И. Репаративная регенерация длинных трубчатых костей при компрессионном остеосинтезе. Автореферат дис. ...докт. мед. наук. – Свердловск, 1965. – 26с.
108. Столбиков С.А. Тактика лечения больных с диафизарными переломами костей голени в зависимости от локализации и характера перелома. Автореферат дис. ...канд. мед. наук. – Курган, 2010. – 18с.

109. Умаров Ф.Х. Регенерация кости и кровоснабжение // Украинский медицинский альманах. – 2010. – Том 13, №1. – С.199-202.
110. Уразгильдеев З.И., Бушуев О.М., Берченко Г.Н. Применение КоллапАна для пластики остеомиелитических дефектов кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 1998. – № 2. – С.31-35.
111. 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.31-35.
112. Фон Верзен Р. Подготовка деминерализованного костного матрикса к клиническому использованию // Сборник научных трудов «Деминерализованный костный трансплантат и его применение». – Санкт-Петербург, 1993. – С.4-11.
113. Халиман Е.А. Оптимизация стержневых аппаратов внешней фиксации для лечения диафизарных переломов длинных костей конечностей (экспериментально-клиническое исследование). Автореферат дис. ...канд. мед. наук. – Иркутск, 2012. – 23с.
114. Шалыгина О.И., Кузнецова Н.Л., Золотушкин Л.М. Новый подход к лечению пациентов с замедленной консолидацией переломов // Гений ортопедии. – 2012. – №1. – С.60-62.
115. Шаповалов В.М., Губочкин Н.Г., Микитюк С.И., Формирование кровоснабжаемых костных трансплантатов и их использование для лечения ложных суставов и дефектов костей // Вестник хирургии им. И.И.Грекова. – 2013. – Том 172., №4. – С.63-67.
116. Швец А.И., Самойленко А.А., Бойченко П.К., Самойленко Г.В. Возможность использования интраоперационного раневого отделяемого для получения обогащенного тромбоцитами и клетками костного мозга концентрата // Травма. –2010. –Т.11,№4. – С.418-420.
117. Шевцов В.И., Макушин В.Д., Куфтырев Л.М., Солдатов Ю.П. Псевдоартрозы, дефекты длинных костей верхней конечности и

- контрактуры локтевого сустава. – Курган, 2001. – 406с.
118. Шевчук Ю.И., Бессмертный В.Ф., Тетерук В.Ф., Веремий О.А.
Особенности лечения ложных суставов длинных трубчатых костей
// Сборник научных трудов XV съезда ортопедов-травматологов
Украины. – Днепропетровск, 2010. – С.257
119. Штейнле А.В. Дудузинский К.Ю., Ефтеев Л.А. Кровоснабжение
трубчатых костей и возможности его коррекции при огнестрельных
переломах // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – №1. – С.125-
134.
120. Шумада И.В., Рыбачук О.И., Жила Ю.С. Лечение ложных суставов и
дефектов трубчатых костей. – Киев, Здоровья, 1985. – С. 149.
121. Ялочкина Т.О., Пигарова Е.А. Сахарный диабет и консолидация
переломов // Ожирение и метаболизм. – 2013. – №3. – С.19-21.
122. Agrawal C.M., Ray R.B. Biodegradable polymeric scaffolds for
musculoskeletal tissue engineering. // J Biomed Mater Res. –2001; 55: 141-
150.
123. Alwattar B.J., Schwarzkopf R., Kirsch T. Stem cells in orthopaedics and
fracture healing. // Bull NYU Hosp Jt. Dis. 2011;69(1):6-10.
124. Anderson J.M., Patterson J.L., Vines J.B., et al. Biphasic peptide
amphiphile nanomatrix embedded with hydroxyapatite nanoparticles for
stimulated osteoinductive response. // ACS Nano. 2011 Dec 27;5(12):9463-
79.
125. Argintar E, Edwards S, Delahay J: Bone morphogenetic proteins in
orthopaedic trauma surgery. // Injury 2011, 42(8):730–734.
126. Babhulkar S., Pande K., Nonunion of the diaphysis of long bones.
// Clin Orthop. Relat. Res. 2005; 431:50-6.
127. Bandyopadhyay-Ghosh S, Faria PE, Johnson A, Felipucci DN, Reaney IM,
Salata LA, Brook IM, Hatton PV. Osteoconductivity of modified
fluorcanasite glass-ceramics for bone tissue augmentation and repair. // J
Biomed Mater Res A. 2010 Sep 1;94(3):760-8.

128. Barrere F., Blitterswijk C.A., Groot K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. // International J. Nanomedicine. 2006. V. 1. P. 317-322.
129. Berner A., Reichert J.C., Müller M.B. et al. Treatment of long bone defects and non-unions: from research to clinical practice. // Cell Tissue Res. 2012 Mar;347(3):501-19.
130. Bhargava R., Sankhla S., Gupta A., Changan R., Gagaj K. Percutaneous autologous bone marrow injection in the treatment of delayed or nonunion. // Indian J Orthop. 2007 Jan;41(1):67-71.
131. Bhattacharyya T., Levin R., Vrahas M.S., Solomon D.H. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures. // Arthritis Rheum. – 2005- Vol. 53(3) P. 364–7.
132. Blum A. L. L., Bongiovanni J. C., Morgan S. J., Flierl M. A., Baldy dos Reis F. Complications associated with distraction osteogenesis for infected nonunion of the femoral shaft in the presence of a bone defect. // J Bone Joint Surg [Br] 2010;92-B:565-70.
133. Braly H.L., O'Connor D.P., Brinker M.R. Percutaneous autologous bone marrow injection in the treatment of distal meta-diaphyseal tibial nonunions and delayed unions. // J Orthop Trauma. 2013 Sep;27(9):527-33.
134. Cadet E.R., Yin B., Schulz B., Ahmad C.S., Rosenwasser M.P. Proximal humerus and humeral shaft nonunions. // J Am Acad Orthop Surg. 2013 Sep;21(9):538-47.
135. Calori G.M., Albisetti W., Agus A., Lori S., Tagliabue L. Risk factors contributing to fracture non-unions // Injury, Int.J.Care Injured 2007 38(S2), S11-S18.
136. Calori G.M., Tagliabue L., Gala L., d'Imporzano M., Peretti G., Albisetti W. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions. A prospective randomized clinical study on 120 patients // Injury. Int.J. Care Injured – 2008. – Vol. 39. - 1391-1402.
137. Carano R.A., Filvaroff E.H. Angiogenesis and bone repair. // Drug Discov

Today 2003; 8: 980-989.

138. Cavazzana-Calvo M., Thrasher A., Mavilio F. The future of gene therapy. // Nature. 2004 Feb 26;427(6977):779-81.
139. Chanda D., Kumar S., Ponnazhagan S. Therapeutic potential of adult bone marrow-derived mesenchymal stem cells in diseases of the skeleton. // J Cell Biochem. 2010 Oct 1;111(2):249-57
140. Chen X., Kidder L.S., Lew W.D. Osteogenic protein-1 induced bone formation in an infected segmental defect in the rat femur // J. Orthop. Res. – 2002. – 20. – P. 142-50.
141. Cho T.J., Gerstenfeld L.C., Einhorn T.A. Differential temporal expression of members of the transforming growth factor beta super family during murine fracture healing. // J. Bone Miner. Res. 2002. V.17.P.513-520.
142. Crowley D. J., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V., Femoral diaphyseal aseptic non-unions: Is there an ideal method of treatment? // Injury, Int. J. Care Injured (2007) 38S., P55-S63.
143. Deshpande S., James A.W., Blough J. et al. Reconciling the effects of inflammatory cytokines on mesenchymal cell osteogenic differentiation. // J Surg Res. 2013 Aug 6.
144. Dimitriou R., Mataliotakis G.I., Angoules A.G., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review. // Injury. 2011 Sep;42 Suppl 2:S3-15.
145. Dickson G., Buchanan F., Marsh D. et al. Orthopaedic tissue engineering and bone regeneration. // Technology and Health Care. 2007. V. 15. P. 57–67.
146. Domaschke H., Gelinsky M., Burmeister B. et al. In vitro ossification and remodeling of mineralized collagen I scaffolds. // Tissue Eng 2006; 12: 949-958.
147. dos Reis F.B., Faloppa F., Fernandes H.J., Albertoni W.M., Stahel P.F.

- Outcome of diaphyseal forearm fracture-nonunions treated by autologous bone grafting and compression plating.// *Ann Surg Innov Res.* 2009 May 18;3:5.
148. Drosos G.I., Kazakos K.I., Kouzoumpasis P., Verettas D.A. Safety and efficacy of commercially available demineralized bone matrix preparations: a critical review of clinical studies.//*Injury*, 2007 38(Suppl 4) S.13-21.
149. Ebraheim N.A., Martin A., Sochacki K.R., Liu J. Nonunion of distal femoral fractures: a systematic review. //*Orthop Surg.* 2013 Feb;5(1):46-50.
150. Einhorn T.A. Enhancement of fracture healing /T.A.Einhorn//*J. Bone Joint Surg.* – 1995. – Vol.77-A. – P.940-956.
151. Einhorn T.A. The science of fracture healing. //*Orthopaed. Trauma.* 2005. V.19(10). P. 54-56.
152. Ergun A, Chung R, Ward D, Valdevit A, Ritter A, Kalyon DM. Unitary bioresorbable cage/core bone graft substitutes for spinal arthrodesis coextruded from polycaprolactone biocomposites.// *Ann Biomed Eng.* 2012 May;40(5):1073-87.
153. Evans C.H. Gene therapy for bone healing. //*Expert Rev Mol Med.* 2010 Jun 23;12-18.
154. Everts P.A.M. Autologous platelet-leukocyte enriched gel. Basics and efficacy. A novel method to support soft tissue and bone healing. //The Netherlands, Nuenen, 2007.
155. Finkemeier C.G. Bone-grafting and bone-graft substitutes.// *J Bone Joint Surg. [Am].* – 2002. – 84-A. - P.454-464.
156. Flierl et al. Outcomes and complication rates of different bone grafting modalities in long bone fracture nonunions: a retrospective cohort study in 182 patients. //*Journal of Orthopaedic Surgery and Research* 2013, 8:33
157. Foster T.E., Pucas B.L., Mandelbaum B.R., Gerhardt M.B., Rodeo S.A. Platelet-Rich Plasma // *Am. J. Sports Med* 2009 37: 228

158. Frölke J.P.M., Patka P. Definition and classification of fracture non-unions.
// *Injury. Int.J. Care Injured* – 2007. – Vol. 38S. – P.19-22.
159. Frost H.M. The biology of fracture healing/ An overview for clinicians.
Part I /H.M.Frost // *Clin. Orthop. Rel. Res.* – 1989. – Vol. 248. – P. 283-293.
160. Gerstenfeld L.C., Cullinane D. M., Barnes G. I. et al. Fracture healing as a post-natal developmental process; molecular, spatial and temporal aspects of its regulation.// *J.Cel.Biochemistry*.2003. V.88. P. 873-884.
161. Giannotti S., Bottai V., Ghilardi M. et al. Treatment of pseudoarthrosis of the upper limb using expanded mesenchymal stem cells: a pilot study.//*Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jan;17(2):224-7.
162. Giannoudis P.V., Einhorn T.A., Marsh D. Fracture healing: the diamond concept. // *Injury* 2007, 38(Suppl 4), S3-6.
163. Giannoudis P, Tzioupis C, Almalki T, Buckley R. Fracture healing in osteoporotic fractures: is it really different? A basic science perspective. // *Injury* 2007;38(Suppl. 1):S90–99.
164. Glowacki J. Angiogenesis in fracture repair. // *Clin Orthop Relat Res* 1998; 355S: S82-S89.
165. Govender S., Csimma C., Genant H.K. et al. Evaluation in surgery for tibial trauma (BESTT) Study Group: recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients // *J Bone Joint Surg. [Am]*. – 2002. – 84-A. - P.2123-34.
166. Granero-Moltó F., Myers T.J., Weis J.A. et al. Mesenchymal stem cells expressing insulin-like growth factor-I (MSCIGF) promote fracture healing and restore new bone formation in *Irs1* knockout mice: analyses of MSCIGF autocrine and paracrine regenerative effects.// *Stem Cells*. 2011 Oct;29(10):1537-48.

167. Grutter R., Cordey J., Buhler M., Sohner R., Regazzoni P. The epidemiology of diaphyseal fractures of the tibia // *Injury* 2000. Sep; 38 (Suppl.3):S90–99.
168. Guerreiro M., Na I.K., Letsch A., et al. Human peripheral blood and bone marrow Epstein-Barr virus-specific T-cell repertoire in latent infection reveals distinct memory T-cell subsets // *Eur.J.Immunol.* – 2010. – Vol.40, №6. – P. 1566-1576.
169. Gulley M.L., Tang W. Laboratory assays for Epstein-Barr virus-related disease // *J. Mol. Diagn.* – 2008. – Vol.10, №4. – P.279-292.
170. Habibovic P., Sees T.M., Doel M.A. et al. Osteoinduction by biomaterials – physicochemical and structural influences.// *J. Biomed. Mater. Res.* 2006. V. 77A. P. 747-762.
171. Hak DJ: Management of aseptic tibial nonunion.// *J Am. Acad. Orthop. Surg.* 2011, 19(9):563–573.
172. Hakimi M., Jungbluth P., Sager M., Betsch M., Herten M., Becker J., Windolf J., Wild M. Combined use of platelet-rich plasma and autologous bone grafts in the treatment of long bone defects in mini-pigs // *Injury. Int.J. Care Injured* – 2010. – Vol. 41. – 717-723.
173. Han B., Tang B., Nimni M.E. Quantitativ and sensitive in vitro assay for osteoinductive activity of demineralized bone matrix // *J. Orthop.res.* – 2003. – Vol.21, №4. – P. 648-654.
174. Hernandez R.K., Do T.P., Critchlow C.W., Dent R.E., Jick S.S. Patient-related risk factors for fracture-healing complications in the United Kingdom General Practice Research Database.// *Acta Orthop.* 2012 Dec;83(6):653-60.
175. Hernigou J., Schuind F. Smoking as a predictor of negative outcome in diaphyseal fracture healing.// *Int Orthop.* 2013 May;37(5):883-7.
176. Hing K. A. Bone repair in the twenty-first century: biology, chemistry or engineering? // *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 2004. V. 362, P. 2821–2850.
177. Intini G. The use platelet rich plasma in bone reconstruction

- therapy //Biomaterials. — 2009. — N 30.— P. 4956–4966.
178. Kamoda H., Yamashita M., Ishikawa T. et al. Platelet-rich plasma combined with hydroxyapatite for lumbar interbody fusion promoted bone formation and decreased an inflammatory pain neuropeptide in rats. //Spine. 2012 Sep 15;37(20):1727-33.
179. Kamrani R.S., Mehrpour S.R., Sorbi R., Aghamirsalim M., Farhadi L. Treatment of nonunion of the forearm bones with posterior interosseous bone flap.// J Orthop Sci. 2013 Jul;18(4):563-8.
180. Kanczler J.M. , Oreffo R.O.C. Osteogenesis and angiogenesis:the potential for engineering bone.//European Cells and Materials Vol.15, 2008, P. 100-114.
181. Kanthan S.R., Kavitha G., Addi S., Choon D.S., Kamarul T. Platelet-rich plasma (PRP) enhances bone healing in non-united critical-sized defects: a preliminary study involving rabbit models.// Injury. 2011 Aug;42(8):782-9.
182. Keating J.F., McQueen M.M. Substitutes for autologous bone graft in orthopedic trauma.// J Bone Joint Surg. [Br]. – 2001. – 83 P.3-8.
183. Kimelman B.N., Kallai I., Lieberman J.R. et al. Gene therapy approaches to regenerating bone.//Adv Drug Deliv Rev. 2012 Sep;64(12):1320-30.
184. Kinney R.C., Ziran B.H., Hirshorn K., Schlatterer D., Ganey T. Demineralized bone matrix for fracture healing: fact or fiction?// J Orthop Trauma 2010, 24(Suppl 1):P52–P55.
185. Kumar A., Gupta H., Yadav C.S., Khan S.A., Rastogi S. Role of locking plates in treatment of difficult ununited fractures: a clinical study.// Chin J Traumatol. 2013 Feb 1;16(1):22-6.
186. Kuon W. Identification of HLA-B27-restricted peptides in reactive arthritis and other spondyloarthropathies computer algorithms and fluorescent activated cell sorting analysis as tools for hunting HLA - B27 – restricted chlamydial and autologous crossreactive peptides involved in reactive arthritis and ankylosing spondylitis // Rheum. Dis. Clin.

- North. Am. 2003. Vol.29, No 3. P.595-611.
- 187.Lane J.M. Bone morphogenic protein science and studies. //J.Orthop. Trauma. – 2005.- Vol.19.- P. 17-32.
- 188.Lee J.J., Patel R., Biermann J.S., Dougherty P.J. The musculoskeletal effects of cigarette smoking.// J Bone Joint Surg Am. 2013 May 1;95(9): 850-9.
- 189.Liebergall M., Schroeder J., Mosheiff R. et al. Stem cell-based therapy for prevention of delayed fracture union: a randomized and prospective preliminary study.// Mol Ther. 2013 Aug;21(8):1631-8.
- 190.Lissenberg-Thunnissen SN, de Gorter DJ, Sier CF, Schipper IB. Use and efficacy of bone morphogenetic proteins in fracture healing.//Int Orthop. 2011 Sep;35(9):1271-80.
- 191.Loeffler B.J., Kellam J.F., Sims S.H., Bosse M.J. Prospective observational study of donor-site morbidity following anterior iliac crest bone-grafting in orthopaedic trauma reconstruction patients. //J Bone Joint Surg Am. 2012 Sep 19;94(18):1649-54.
- 192.Lu Q., Ganesan K., Simionescu D.T., Vyavahare N.R. Novel porous aortic elastin and collagen scaffolds for tissue engineering.// Biomaterials 2004; 25:5227-5237.
- 193.Lu C, Miclau T, Hu D, Marcucio RS. Ischemia leads to delayed union during fracture healing: a mouse model. //J Orthop Res 2007;25(1):51–61.
- 194.Lubiatowski P., Kruczynski J., Gradys A., Trzeciak T., Jaroszewski J. Articular cartilage repair by means of biodegradable scaffolds. //Transplant Proc 2006; 38: 320-322.
- 195.Lynch J.R., Taitsman L.A., Barei D.P., Nork S.E. Femoral nonunion: risk factors and treatment options.//J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2008, 16(2): 88–97.
- 196.Mangano C., E. G. Bartolucci E. G., Mazzocco C. A new porous hydroxyl-apatite for promotion of bone regeneration in maxillary sinus augmentation:

- clinical and histologic study in humans // *Int. J.Oral Maxillofac. Implants.*
– 2003. – Vol. 18. – P. 23-30.
- 197.Marsell R., Einhorn T.A. Emerging Bone Healing Therapies. // *J. Orthop Trauma.* 2010; 24 (Suppl.1):S4-S8
- 198.Marsell R., Einhorn T.A. The biology of fracture healing. // *Injury.* 2011 June; 42(6): 551–555.
- 199.Marx R.E. Platelet Rich Plasma (PRP). What is PRP and what is not PRP // *Implant Dentistry.* — 2001. — Vol. 10. — P. 225–228.
200. Moghaddam-Alvandi A., Zimmermann G., Büchler A. et al. Results of nonunion treatment with bone morphogenetic protein 7 (BMP-7). // *Unfallchirurg.* 2012 Jun;115(6):518-26.
- 201.Muschler G.F, Nakamoto C, Griffith L.G. Engineering principles of clinical cellbased tissue engineering. // *J Bone Joint Surg Am.* 2004; 86:1541-58.
- 202.Myeroff C, Archdeacon M. Autogenous bone graft: donor sites and techniques.// *J. Bone Joint Surg Am.* 2011;93(23):2227-36.
- 203.Nair M.B., Kretlow J.D., Mikos A.G., Kasper F.K. Infection and tissue engineering in segmental bone defects - a mini review. // *Curr Opin Biotechnol.* 2011 Oct;22(5):721-5.
- 204.Nakamura A., Akahane M., Shigematsu H. et al. Cell sheet transplantation of cultured mesenchymal stem cells enhances bone formation in a rat nonunion model.// *Bone.* 2010 Feb;46(2):418-24.
- 205.Nakase T., Fujii M., Myoui A., Tamai N., Hayaishi Y., Ueda T, Hamada M.,Kawai H., Yoshikawa H.Use of hydroxyapatite ceramics for treatment of nonunited osseous defect after open fracture of lower limbs. // *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009;129(11):1539-47.
- 206.Niu Y., Bai Y., Xu S. et al. Treatment of lower extremity long bone non-union with expandable intramedullary nailing and autologous bonegrafting. // *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011 Jul;131(7):885-91.
- 207.Ozdemir T., Higgins A.M., Brown JL. Osteoinductive biomaterial

- geometries for bone regenerative engineering. // *Curr Pharm Des.* 2013;19(19):3446-55
208. Panagiotis M. Classification of non-union // *Injury. Int.J. Care Injured* – 2005. – Vol. 36 (Suppl. 2). – P. 30-37.
209. Pape H.C., Evans A., Kobbe P. Autologous bone graft: properties and techniques. // *J Orthop Trauma* 2010, 24(Suppl 1):S36–S40.
210. Parikh S.N.. Bone graft substitutes: past, present, future.// *J. Postgraduate Medicine.* 2002. V.48, № 2. P. 142-148.
211. Patel R.A., Wilson R.F., Patel P.A., Palmer RM. The effect of smoking on bone healing: A systematic review.// *Bone Joint Res.* 2013 Jun 14;2(6):102-11.
212. Rai B., Oest M.E., Dupont K.M. et al.. Combination of platelet-rich plasma with polycaprolactone-tricalcium phosphate scaffolds for segmental bone defect repair.// *J Biomed Mater Res A.* 2007 Jun 15;81(4):888-99.
213. Reichert J.C., Epari D.R., Wullschlegler M.E., Berner A. Bone tissue engineering. Reconstruction of critical sized segmental bone defects in the ovine tibia.// *Orthopade.* 2012 Apr;41(4):280-7.
214. Roshan James, Meng Deng., Cato T. Laurencin, Sangamesh G. Kumbhar. Nanocomposites and bone regeneration.// *Frontiers of Materials Science.* December 2011, V.5, Issue 4, P.342-357.
215. Sachlos E., Czernuszka J.T Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. // *Eur Cell Mater* 2003; 5: 29-39
216. Schmidmaier G., Schwabe P., Wildemann B., Haas N.P . Use of bone morphogenetic proteins for treatment of non-unions and future perspectives. // *Injury.* – 2007. – Vol. 38(Suppl. 4) . – S35-41.
217. Sclafani AP, Saman M. Platelet-rich fibrin matrix for facial plastic Surgery. // *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2012 May;20(2):177-86.
218. Schwartz Z., Mellonig J.T., Carnes et al. Ability of commercial demineralized freeze-dried bone allograft to induce new bone formation // *J.*

Periodontol. – 1996. – Vol.67- N9. – P.918-928.

- 219.Sen M.K., Micalu T. Autologous iliac crest bone graft: should it still be the gold standart for treating nonunions? //Injury. Int.J. Care Injured – 2007. – Vol. 38(Suppl. 1) . S75-80.
- 220.Shekkeris A.S., Jaiswal P.K., Khan W.S. Clinical applications of mesenchymal stem cells in the treatment of fracture non-union and bone defects.// Curr Stem Cell Res Ther. 2012 Mar;7(2):127-33.
- 221.Simman R., Hoffmann A., Bohinc J. et al. Role of platelet rich plasma in acceleration of bone fracture healing //Ann. Plast. Surg. - 2008. - Vol. 61. -P. 337–344.
- 222.Singh A.K., Shetty S., Saraswathy J.J., Sinha A. Percutaneous autologous bone marrow injections for delayed or non-union of bones.//J Orthop Surg (Hong Kong). 2013 Apr;21(1):60-4.
- 223.Sonobe M., Hattori K., Tomita N. et al. Stimulatory effects of statins on bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Study of a new therapeutic agent for fracture // Biomed. Mater. Eng. – 2005. – Vol. 15, № 4. – P. 261-281.
- 224.Sprio S., Guicciardi S., Dapporto M., Melandri C., Tampieri A. Synthesis and mechanical behavior of β -tricalcium phosphate/titania composites addressed to regeneration of long bone segments //J Mech Behav Biomed Mater. 2013 Jan;17:1-10.
- 225.Starman J.S., Bosse M.J., Cates C.A., Norton H.J. 2 Recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in the off-label treatment of nonunions and acute fractures: A retrospective review.// J Trauma Acute Care Surg. 2012;72(3):676-81.
- 226.Szczęsny G., Olszewski W.L., Zagozda M., Rutkowska J., Czapnik Z., Swoboda-Kopec E., Górecki A. Genetic factors responsible for long bone fractures non-union. //Arch Orthop Trauma Surg. 2011 Feb;131(2):275-81.
- 227.Thompson Z., Miclau T., Hu D. et al. A model for intramembranous ossification during fracture healing.// J. Orthop. Res. 2002. V.20. P. 1091–

1098.

228. Tressler M.A., Richards J.E., Sofianos D., Comrie F.K., Kregor P.J., Obrebsky W.T. Bone morphogenetic protein-2 compared to autologous iliac crest bone graft in the treatment of long bone nonunion. // *Orthopedics*. 2011 Dec.6;34(12):e877-84.
229. Tseng S.S., Lee M.A., Reddi A.H. Nonunions and the potential of stem cells in fracture-healing. // *J Bone Joint Surg Am*. 2008; 90:92–98.
230. Tzioupis C., Giannoudis P.V. Prevalence of long-bone non-union. // *Injury*, 38(Suppl 2), P.3-9.
231. Uchida S., Sakai A., Kudo H. et al. Vascular endothelial growth factor is expressed along with its receptors during the healing process of bone and bone marrow after drill-hole injury in rats. // *Bone* 2003; 32: 491-501.
232. Urist M.R. Bone: Formation by autoinduction. // *Science*. – 1965. – Vol. 150. – P.893-899.
233. Van Hoff C., Samora J.B., Griesser M.J., Crist M.K., Scharschmidt T.J., Mayerson J.L. Effectiveness of ultraporous β -tricalcium phosphate (vitoss) as bone graft substitute for cavitory defects in benign and low-grade malignant bone tumors. // *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2012 Jan;41(1):20-3.
234. Venkatachalapathy P., Craig S.R. Factors contributing to non-union of fractures. // *Current Orthopaedics* – 2007.- Vol. 21. – P. 258–261.
235. Webb J.C. A review of fracture healing /J.C.Webb, J.Tricker // *Current Orthopedics*. – 2000. – Vol. 14. – P.457-463.
236. Wiss D.A., Stetson W.B. Tibial nonunion: Treatment alternatives // *J. Amer. Acad. Orthop. Surg*. 1996, V.4. P.249-257.
237. Włodarski K.H. Haematopoietic and osteogenic bone marrow stem cells. // *Ortop Traumatol Rehabil*. 2011 Sep-Oct;13(5):439-47.
238. Xu H.H., Zhao L, Weir M.D. Stem cell-calcium phosphate constructs for bone engineering. // *J Dent Res*. 2010 Dec;89(12):1482-8.