

ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ОСТЕОРЕГЕНЕРАЦИИ (ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ)

AN ADVANCED METHOD OF BONE TISSUE RECONSTRUCTION IN PATIENTS WITH OSTEOREGENERATION DISORDERS (EXPERIENCE WITH CLINICAL APPLICATION OF SCAFFOLD TECHNOLOGIES)

Давыдов Д.В. Davydov D.V.
Чирва Ю.В. Chirva Yu.V.
Брижань Л.К. Brizhan L.K.
Бабич М.И. Babich M.I.
Федуличев П.Н. Fedulichev P.N.
Аль-Ханих М.А. Al-hanih Murad

ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия, Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of Defence Ministry of the Russian Federation, Moscow, Russia

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia,
 Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Ложные суставы и дефекты костной ткани рассматриваются как одинаковый комплекс сопоставимых патологических процессов – тяжелые нарушения репаративной остеорегенерации диафиза длинной кости.

С целью восстановления костной ткани и улучшения функции конечности предложена оригинальная методика замещения дефекта кости в сочетании с внутренним остеосинтезом.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 119 пациентов с ложным суставом и 19 – с дефектом костной ткани диафиза длинной кости. В основной группе пациентов замещения дефекта кости выполняли при помощи внутреннего остеосинтеза и аутокости, помещенной в матрицу коллагенового гидрогеля. В контрольной группе дефект костной ткани замещали методом Илизарова. Результат лечения оценивали клинически, рентгенологически и при помощи тестирования.

Результаты. В основной группе пациентов с ложными суставами (61 человек) пострезекционный дефект костной ткани удалось заместить в среднестатистические сроки сращения кости сегмента (средние сроки – $107,41 \pm 41,29$ сут.), что в 1,5 раза лучше аналогичного результата группы сравнения (58 пациентов) – в среднем $170,45 \pm 7,30$ сут. В основной группе раненых с посттравматическим дефектом кости (9 человек) восстановление целостности костной ткани было завершено в среднем через $267,57 \pm 32,61$ суток, что в 1,4 раза быстрее, чем в контрольной группе (10 человек). По данным балльной тестовой оценки функционального результата лечения у раненых и пострадавших основной группы

Nonunion and defects of bone tissue are the same complex of comparable pathological processes – impairment of reparative osteoregeneration of the diaphysis of the long bone.

With objective of recovery of bone tissue and improvement in extremity function, the original technique for replacement of a bone defect in combination with internal fixation was offered.

Materials and methods. We studied 119 patients with non-unions and 19 wounded persons with a bone defect in the diaphysis of the long bone. In the main group of patients, the bone defect was plastered with autobone and collagen hydrogel. Internal osteosynthesis was performed. In the control group, the bone tissue defect was restored by the method of G.A. Ilizarov. The result of treatment was assessed clinically, radiographically and by testing.

Results. In the main group of patients with non-unions (61 people), the post-resection bone defect was restored in the mid-physiological terms of the segment bone fusion (mean time – 107.41 ± 41.29 days), which was 1.5 times better than the similar result of the control group (58 patients) – on average 170.45 ± 7.30 days. In the main group of wounded with post-traumatic bone defect (9 people), restoration of the integrity of the bone tissue was completed on average after 267.57 ± 32.61 days, which was 1.4 times faster than in the control group (10 people). According to the test results in the main group, a good effect of treatment was obtained by 8-24 % more, than in the control group.



Для цитирования: Давыдов Д.В., Чирва Ю.В., Брижань Л.К., Бабич М.И., Федуличев П.Н., Аль-Ханих М.А. ПЕРСПЕКТИВНЫЙ МЕТОД ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ У ПОСТРАДАВШИХ С ТЯЖЕЛЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ОСТЕОРЕГЕНЕРАЦИИ (ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ СКАФФОЛД-ТЕХНОЛОГИЙ) //ПОЛИТРАВМА / POLYTRAUMA. 2021. № 1, С. 41-50.

Режим доступа: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/292>

DOI: 10.24411/1819-1495-2021-10005

полученные показатели на 8-24 % лучше аналогичных значений групп сравнения.

Заключение. Коллагеновый гидрогель является эффективной матрицей для построения тканеинженерной конструкции при замещении дефекта костной ткани. Предложенный алгоритм лечения пациентов с тяжелыми нарушениями репаративной остеорегенерации позволяет восстановить целостность кости и получить отличные и хорошие результаты лечения.

Ключевые слова: дефект кости; ложный сустав; скаффолд; тканеинженерная конструкция; коллаген; гидрогель; репаративная остеорегенерация.

Conclusion. Collagen hydrogel is an effective matrix for the construction of a tissue-engineered structure when replacing a bone defect. The proposed algorithm for the treatment of patients with severe disorders of reparative osteoregeneration allows restoring the integrity of the bone and obtaining excellent and good treatment results.

Key words: bone defect; non-union; scaffold; tissue engineered construction; collagen; hydrogel; reparative osteoregeneration.

Согласно данным статистики, частота боевых повреждений конечностей на протяжении уже длительного времени сохраняется на стабильно высоком уровне: 34-66,9 % от всех раненых на поле боя [1, 2]. Как правило, в результате огнестрельного ранения формируются те или иные нарушения репаративной регенерации костной ткани: замедленная консолидация отломков, несращения, ложные суставы, дефекты кости. Наиболее сложным из них является утрата большого количества костного вещества — образование дефекта кости. Такая патология встречается у 6-9 % раненых [2]. В травматологии мирного времени нарушения остеорегенерации чаще встречаются в виде ложных суставов [3]. «Золотым стандартом» в решении этой проблемы на протяжении длительного времени остается компрессионно-дистракционный метод Г.А. Илизарова. Эффективность от его применения при лечении таких пациентов приближается к 97,7-100 % [3]. Однако сроки лечения и не всегда удовлетворительный функциональный результат восстановления дефекта костной ткани, а также высокий уровень осложнений и трудности в технологии применения данного метода заставили продолжить поиск новых способов реабилитации раненых и пострадавших с различными нарушениями репаративной остеорегенерации [3].

Основным направлением в области разработок пластики дефектов костной ткани является подбор оптимального пластического материала и создание тканеинженерных конструкций (скаффолдов). Для этого часто используют следующие материалы:

- природные полимеры или биомиметики (коллаген, целлюлоза,

фибронектин, хитозан, агароза) [4-6];

- синтетические полимеры — полилактид (PL), полигликолид (PGL), поликапролактон (PCL), полиэтиленгликоль (PEG) [7-10];
- биокерамику (гидроксиапатит, трикальций фосфат, биоактивные стекла) [4,11,12];
- комбинации этих материалов [13].

Цель — улучшить результаты лечения раненых и пострадавших с тяжелыми нарушениями репаративной остеорегенерации, возникшими после переломов диафизов длинных костей конечностей.

Задачи исследования:

- теоретически обосновать применение коллагенового гидрогеля при замещении дефекта костной ткани;
- используя методики погружного остеосинтеза, разработать алгоритм лечения раненых и пострадавших с тяжелыми нарушениями репаративной остеорегенерации диафизов длинных костей конечностей;
- применить предложенный алгоритм в клинической практике лечения пациентов с тяжелыми нарушениями репаративной остеорегенерации диафизов длинных костей конечностей;
- выполнить сравнительный анализ рентгенологического и анатомо-функционального результата лечения у пациентов, оперированных предложенным способом методом Илизарова.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 138 пациентов с тяжелыми нарушениями репаративной остеорегенерации. «Тяжелыми» нарушениями остеорегенерации мы называем нарушения репаративной способности

костной ткани, которые привели к патологии органа (кости) и нарушению функции конечности.

С целью правильного выбора тактики лечения и оценки его результатов все тяжелые нарушения репаративной остеорегенерации были разделены на две группы: пострадавшие с небольшой потерей костной массы (от 1 до 3 см), т.е. ложные суставы — 119 пациентов (группа А); пострадавшие с обширным дефицитом костной массы (более 3 см), т.е. дефекты костной ткани — 19 пациентов (группа В).

В группе А пациенты в зависимости от выбранного метода лечения были разделены на две подгруппы: в подгруппе 1 (основная) замещение дефекта кости выполняли предложенным нами способом (61 человек или 51,3 % от всех пациентов группы А); в подгруппе 2 (контрольная) — методом Илизарова (58 пациентов — 48,4 %). Подгруппы были сопоставимы по локализации ложного сустава. В 91,6 % случаев (109 человек) пострадавшие были мужского пола. Средний возраст пациентов группы А составил $29,2 \pm 5,0$ лет. Причиной первичного перелома в 77,3 % (92 пациента) послужила травма в быту. Длительность нетрудоспособности в связи с нарушением функции конечности на момент обращения в нашу клинику в среднем составила $11,9 \pm 2,5$ месяца. В группе чаще диагностировали гипотрофические ложные суставы — в 51,3 % случаев (по классификации Гайдукова И.М., 1988), которые сформировались в ходе предшествующего хирургического лечения диафизарного перелома кости (в среднем по $1,4 \pm 0,6$ операции на каждого пациента). Средние размеры дефекта костной ткани у пациентов этой группы на момент начала исследования составили $1,8 \pm 0,5$ см.

Все пациенты группы В имели высокоэнергетические переломы с ранами мягких тканей типа IIIa и IIIb (по классификации Gustillo-Anderson, 1975) с циркулярным дефектом диафиза бедренной или большеберцовой костей. Все пациенты были мужчинами, средний возраст которых составил $27,4 \pm 7,5$ года. В 28,9 % случаев дефект кости имел первичный характер, в 61,1 % случаев был сформирован в процессе первичной хирургической обработки костно-мышечной раны на предыдущих этапах эвакуации. Протяженность дефекта костей нижних конечностей в среднем составила $8,8 \pm 3,5$ см (бедренной кости — $9,5 \pm 1,5$ см, костей голени — $8,1 \pm 3,5$ см). В среднем тяжесть состояния всех пострадавших при оценке по шкале ВПХ-СП соответствовала средней тяжести ($27,5 \pm 4$ балла). Сроки, прошедшие от момента получения травмы до замещения дефекта, в среднем составили $22,7 \pm 1,5$ суток и соответствовали срокам заживления раны мягких тканей. Из исследования были исключены пострадавшие с сочетанным повреждением крупных нервов. Пациенты группы В были разделены на две сопоставимые между собой подгруппы в зависимости от метода лечения. В подгруппу 1 (основная) выделено 9 человек: 4 пациента с дефектом диафиза бедренной кости, 5 — костей голени. В подгруппу 2 (контрольную) включены 10 раненых: 5 человек с дефектом бедренной кости, 5 — с дефектом костей голени [14].

Лечение пациентов разных подгрупп группы А и группы В было сопоставимо по тактике, способам фиксации отломков и замещению дефекта костной ткани. В группе А хирургическое лечение выполняли за один этап — операция остеосинтеза отломков с замещением дефекта кости. Лечение всех пациентов группы В проводили двухэтапно: на первом этапе использовали внешний остеосинтез и вакуумную аспирационную повязку на ране. После заживления раны мягких тканей в каждой подгруппе придерживались различной тактики лечения, описанной ниже.

Во всех контрольных подгруппах обеих групп использовали тради-

ционный подход для замещения дефекта костной ткани — внеочаговый компрессионно-дистракционный остеосинтез по Илизарову. В зависимости от характеристик дефекта кости, а также сегмента конечности использовали различные комбинации аппарата и способы замещения дефекта кости.

Во всех основных подгруппах применяли внутренний остеосинтез и предложенную тканеинженерную конструкцию. Для замещения дефекта кости использовали тканеинженерную конструкцию, состоящую из коллагенового гидрогеля (биомиметика внеклеточного матрикса) и губчатых аутотрансплантатов из гребня крыла подвздошной кости. В ходе операции по пластике дефекта костной ткани удаляли рубцовые ткани в межотломковой зоне (резекция ложного сустава) с одновременным удалением склерозированных участков раневой поверхности костных отломков. В случаях операций на верхней конечности выполняли на костный остеосинтез, на нижних конечностях — интрамедуллярный. В ходе операций всегда сохраняли длину, ось и ротацию сегмента. Ауто-трансплантаты размерами от 0,3 до 0,5 см, укладывали цепочкой в область дефекта от дистального до проксимального отломка. Ауто-трансплантаты не имели плотного контакта друг с другом и свободно располагались в мягких тканях. На установленные таким образом свободно лежащие участки губчатой аутокости от дистального до проксимального отломка равномерным слоем наносили коллагеновый гидрогель.

В послеоперационном периоде пациентам с патологией верхней конечности выполняли иммобилизацию косыночной повязкой, для нижней конечности дополнительную иммобилизацию не использовали. Функциональную нагрузку на верхнюю конечность разрешали в ранние сроки в дозированном режиме. Решающую роль в выборе сроков и расширения функциональной нагрузки имели следующие параметры: отек мягких тканей и тенденция к заживлению послеоперационной раны; качество кости и метод фиксации отломков; комплаент-

ность пациента, а также рентгенологическая картина формирования костного регенерата в динамике.

В ходе реабилитации пострадавших с обширным дефицитом костной массы на этапе формирования регенерата разрешали дозированную опорную нагрузку на конечность (10-15 % от массы тела) и движения в смежных суставах. После формирования регенерата и в период его адаптации нагрузку на конечность увеличивали до 50 % от массы тела. Полную нагрузку на конечность разрешали при наличии достоверных рентгенологических признаков состоятельности костного регенерата.

Результаты лечения оценивали по трем критериям: клинические признаки сращения (боль, физиологическая нагрузка, анатомические контуры сегмента конечности); рентгенологические признаки сращения (оценка костной мозоли между отломками при помощи КТ с 3D моделированием и/или рентгенографии в стандартных укладках); функциональный результат лечения.

Для всех пациентов применяли опросник SF-36 (максимальная положительная оценка 100 баллов за 10 пунктов). Для пострадавших с патологией верхней конечности — по двум разделам опросника «Оценка исходов при нарушении функции руки, плеча, кисти (DASH Outcome Measure, USA Institute for a Work&Health). Максимальная сумма баллов в первом разделе 150, во втором — 20; минимальная — 30 и 4 соответственно. Результаты данного теста интерпретировали согласно инструкции: отличные и хорошие — от 30 до 49 баллов, удовлетворительные — от 50 до 74 баллов, неудовлетворительные — от 75 до 100 баллов. Для пациентов, оперированных на нижней конечности — Функциональная шкала для нижней конечности, LEFS (Binkley M. et al., 1999). Результаты данного теста интерпретировали согласно рекомендациям: отличные и хорошие функциональные результаты лечения от 80 до 41 балла; удовлетворительные — от 40 до 21 балла; неудовлетворительные — от 20 до 0 баллов.

Для описания количественных переменных использовали средние значения и стандартные отклонения в виде $M \pm S$. Сопоставление двух групп по числовым переменным проводили при помощи непараметрического метода Манна–Уитни. Сравнение трех и более групп по количественным критериям осуществляли при помощи непараметрического критерия Краскела–Уоллеса. Статистическую значимость различий групп для бинарных и номинальных показателей определяли при помощи критерия Хи-квадрат Пирсона в случае независимых выборок и при помощи непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Анализ динамики показателей для сопоставления двух периодов осуществляли на основе непараметрического метода Уилкоксона, в случае сравнения трех и более изменений — на основе непараметрического теста Фридмана. Для исследования влияния сразу нескольких независимых показателей на зависимую использовали многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA). Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05. Статистическую обработку данных выполняли при помощи пакетов прикладных программ Statistica 10 SAS и JMP 11. Статистическую обработку параметров групп А и Б выполняли раздельно.

У всех пациентов получено информированное согласие на проводимое исследование. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГВКГ им. Н.Н. Бурденко МО РФ (протоколы № 193 от 29.04.2017 г. и № 219 от 18.09.2019 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические признаки сращения, а также рентгенологическую оценку формирования костного регенерата после проведенного лечения изучили в среднефизиологические сроки сращения кости, далее — ежемесячно, после истечения 18 месяцев — ежеквартально. Тестовую оценку результатов лечения пациентов выполняли после получения достоверных рентгенологи-

ческих признаков сращения отломков и замещения дефекта костной ткани зрелым регенератом.

Результаты лечения пациентов в различных группах отражены в таблицах 1 и 2 и иллюстрированы клиническими примерами 1 и 2.

Клинический пример 1, демонстрирующий применение методики лечения пострадавшего с небольшой потерей костной массы (пациент из группы А, подгруппы 1)

Пострадавшая 31 года. Диагноз: «Атрофический ложный сустав диафиза правой ключицы». В 2018 году при падении в быту получила закрытый диафизарный перелом правой ключицы со смещением отломков. Перенесла операцию: открытая репозиция, остеосинтез отломков пластиной с угловой ста-

бильностью винтов. В послеоперационном периоде диагностирована замедленная консолидация отломков с последующим формированием атрофического ложного сустава. В течение года беспокоил болевой синдром в области надплечья с нарушением функции верхней конечности в виде ограничения отведения, сгибания, разгибания в плечевом суставе, снижения мышечной силы руки. В 2019 году (через 12 месяцев после травмы и первичного остеосинтеза) нами выполнена операция по замещению участка кости с нарушенной репаративной регенерацией. Интраоперационно, после резекции ложного сустава и иссечения рубцовоизмененных мягких тканей, в межотломковой зоне получен дефект кости на

Таблица 1
Результаты лечения пострадавших с небольшой потерей костной массы (ложными суставами), группа А (n = 119)
Table 1
Results of treatment of patients with slight loss of bone mass (false joints), group A (n = 119)

Параметры оценки Estimation parameters	Основная подгруппа Main subgroup (n = 61)	Контрольная подгруппа Control subgroup (n = 58)	Уровень P P level
Количество операций, ед. Number of operations, units	1.26 ± 0.66	1.52 ± 0.60	0.0076
Сроки функциональной нагрузки (неполная), сутки Terms of functional load (not full), days	33.03 ± 16.05	199.74 ± 51.26	< 0.0001
Сроки функциональной нагрузки (полная), сутки Terms of functional load (full), days	69.66 ± 23.05	226.41 ± 57.99	< 0.0001
Сроки рентгенологического сращения, сутки Terms of radiologic union, days	107.41 ± 41.29	170.45 ± 7.30	< 0.0001
Функциональный результат по шкале SF-36, баллы Functional result according to SF-36, points	80.91 ± 7.46	53.36 ± 8.67	< 0.0001
Функциональный результат по шкале DASH (для верхней конечности), баллы Functional result according to DASH (for upper extremity), points	43.05 ± 4.54	51.86 ± 2.59	< 0.0001
Функциональный результат по шкале LEFS (для нижней конечности), баллы Functional result according to LEFS (for lower extremity), points	61.74 ± 7.92	39.91 ± 4.55	0.0251

Примечание: P — достигнутый уровень значимости.

Note: P — achieved level of significance.

протяжении 1,3 см (рис. 1), который был замещен ТИК по предложенной технологии с применением 7% коллагенового гидрогеля «КОЛЛОСТ®» производства ООО «БиоФАРМАХОЛДИНГ» (рис. 2). В послеоперационном периоде проводили иммобилизацию верхней конечности косыночной повязкой. Неполная функциональная нагрузка на конечность разрешена на 23-и сутки после операции, полная функциональная нагрузка — на 35-е сутки. Замещение дефекта костной ткани ключицы и консолидация отломков, по данным КТ, наступили через 52 дня (рис. 3). Функция конечности восстановлена (рис. 4). По данным тестового контроля через 7,5 недели после операции зафиксированы отличные результаты лечения: SF — 36-88 баллов; DASH — 39 баллов.

Клинический пример, демонстрирующий применение методики лечения пострадавшего с обширным дефицитом костной массы (пациент из группы В, подгруппы 1)

Пациент 27 лет. Диагноз: «Огнестрельное пулевое ранение бедра с формированием первичного дефекта кости размером 11 см, укорочение конечности на 2 см (рентгенологическая картина отсутствия кости на протяжении 9 см, укорочение конечности на 2 см, суммарная протяженность дефекта бедренной кости — 11 см)» (рис. 5). Поступил на 3-и сутки после ранения, отломки иммобилизованы стержневым одноплоскостным АНФ. Перелом бедренной кости типа IIIa по классификации Gustillo-Andersin (1975). Тяжесть состояния при поступлении соответствовала средней тяжести (28 баллов по шкале ВПХ-СП). Выполнена операция: ПХО раны, перемонтаж АНФ на более стабильную циркулярную систему. На 14-е сутки выполнена конверсия АНФ на погружной остеосинтез интрамедуллярным штифтом с блокированием и пластика зоны дефекта сочетанием имплантируемого геля СфероГель®Long (АО «БИОМИР сервис») и свободного губчатого аутооттрансплантата из крыла левой подвздошной кости (рис. 6). Огнестрельная рана мягких тканей зажила первичным натяжением в течение 18 суток. С

20-х суток была разрешена дозированная нагрузка на конечность. С 6 месяцев разрешена полная опорная нагрузка на конечность. Рентгенологический контроль через 6 месяцев (рис. 7). По данным рентгенографии, дефект бедренной кости замещен состоятельной костной тканью. Результат обследования пациента через 2 года после операции с использованием опросников SF-36 по показателю PF — 65 баллов, LEFS — 76 баллов (рис. 8) [14].

При анализе результатов лечения пациентов обеих групп (пострадавших с небольшой потерей костной массы (группа А) и с обширным дефицитом кости (группа В)), у которых для замещения дефекта костной ткани применяли предложенную тканеинженерную конструкцию, отмечены общие особенности:

- более ранние сроки функциональной нагрузки на оперированную конечность: в группе А в 3,2 раза раньше перешли на частичную нагрузку и в 6 раз раньше — на полную; в группе В в 1,5 раза и в 3,9 раза раньше (соответственно) в сравнении с аналогичным показателем у подгрупп контроля;
- более ранние сроки появления рентгенологических признаков зрелой костной мозоли — в 1,5 и в 1,4 раза раньше в основных подгруппах обеих групп в сравнении с аналогичным показателем у подгрупп контроля;
- более высокие показатели балльной оценки функционального восстановления конечности по данным результатов тестов и

Рисунок 1

Внешний вид операционной раны: дефект костной ткани ключицы протяженностью 1,3 см

Figure 1

Appearance of surgical wound: bone tissue defect in the clavicle, 1.3 cm



Рисунок 2

Внешний вид операционной раны: этапы замещения дефекта костной ткани ключицы (остеосинтез отломков, замещение дефекта кости ТИК из аутокости и коллагенового гидрогеля)

Figure 2

Appearance of surgical wound: stages of replacement of bone tissue defect in the clavicle (osteosynthesis of fragments, replacement of bone tissue defect of tissue engineered construction with autobone and collagen hydrogel)

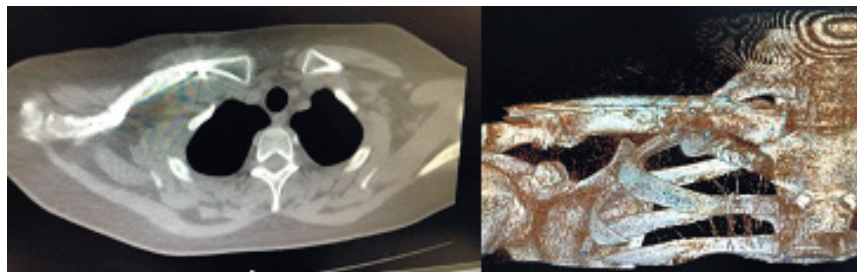


Рисунок 3

КТ изображения с 3D-реконструкцией через 7,5 недели после операции — целостность кости восстановлена, дефект замещен полноценным костным регенератом

Figure 3

CT image with 3D reconstruction after 7.5 weeks from surgery — integrity of the bone has been restored, the defect has been replaced with normal bone regenerate



опросников — в группе А на 8 % и 20 % для верхней и нижней конечностей (соответственно) и в группе В на 24 % выше, чем у пациентов подгрупп контроля.

Приведенные выше показатели эффективности лечения достигнуты в результате:

- использования активной тканеинженерной конструкции, которая преобразуется в костный регенерат в короткие сроки (например, у пациентов с ложными суставами — в среднефизиологические сроки сращения кости изучаемого сегмента);
- применения погружного фиксатора (стабильно-функционального остеосинтеза), который позволяет достаточно надежно удерживать отломки и одновременно в ранние сроки выполнять реабилитационные мероприятия;
- радикальной обработки зоны нарушения репаративной остеорегенерации (резекция ложного сустава) — не опасаясь получить еще более протяженный дефект кости, мы иссекали склерозированную и плохо кровоснабжаемую костную ткань, создавая оптимальные условия для репаративных процессов;
- более раннего формирования костного регенерата (остеоиндуктивное и остеокондуктивное действие тканеинженерной конструкции) и стабильно-функционального остеосинтеза, которые позволили увеличить физиологическую нагрузку на конечность в ранние сроки, что также благоприятно влияет на формирование костного регенерата [11, 15].

Таким образом, отличные и хорошие анатомо-функциональные результаты лечения у пациентов с тяжелыми нарушениями репаративной остеорегенерации в области диафизов длинных костей конечностей основных подгрупп обеих групп в сравнении с аналогичными параметрами пациентов, у которых использовали традиционные методики лечения, стали возможными благодаря применению предложенной тканеинженерной конструкции в сочетании с разработанным алгоритмом лечения таких пострадавших.

Таблица 2
Результаты лечения пострадавших с обширным дефицитом костной массы (дефекты костной ткани), группа В (n = 19)

Table 2
Results of treatment of patients with extensive deficiency of bone mass (bone tissue defects), group В (n = 19)

Параметры оценки Estimation parameters	Основная подгруппа Main subgroup (n = 9)	Контрольная подгруппа Control subgroup (n = 10)	Уровень P P level
Количество операций, ед. Number of operations, units	5.7 ± 0.7	14.6 ± 0.6	0.0257
Сроки функциональной нагрузки (неполная), сутки Terms of functional load (not full), days	31.3 ± 0.9	122.6 ± 7.2	< 0.0001
Сроки функциональной нагрузки (полная), сутки Terms of functional load (full), days	233 ± 13.3	361.9 ± 14.5	< 0.0001
Сроки рентгенологического сращения, сутки Terms of radiologic union, days	267.57 ± 32.61	387.15 ± 49.80	< 0.0001
Функциональный результат по шкале SF-36, баллы Functional result according to SF-36, points	71.40 ± 9.39	50.84 ± 8.67	0.0380
Функциональный результат по шкале LEFS (для нижней конечности), баллы Functional result according to LEFS (for lower extremity), points	74.2 ± 3.4	50.25 ± 4.12	0.0451

Примечание: Р – достигнутый уровень значимости.

Note: P – achieved level of significance.

При анализе осложнений лечения обращает на себя внимание наличие контрактур смежных суставов (в 29,3 % и в 65,7 % случаев в первых подгруппах обеих групп, а также в 45,1 % и 89,8 % случаев в подгруппах контроля соответственно). Также выявлены тромбозы поверхностных и глубоких

вен конечности: у 14,9 % и 26,1 % пациентов с ложными суставами основной подгруппы и группы контроля (соответственно) и у 44,8 % и 78,7 % разных подгрупп пациентов с дефектом кости соответственно. У 2 пациентов первой подгруппы группы В отмечено нарушение кожной чувствительности в области

Рисунок 4

Внешний вид послеоперационного рубца, а также анатомо-функциональный результат лечения через 7,5 недель после операции
Figure 4

Appearance of postsurgical scar and anatomic and functional result of treatment after 7.5 weeks from surgery



донорской зоны (подвздошная область и верхняя треть бедра).

В качестве особенности ведения пациентов в послеоперационном периоде необходимо отметить появление более выраженного болевого синдрома и отечности в области операции у пациентов первых подгрупп обеих групп, в сравнении с пациентами, у которых применяли метод Илизарова. Данные явления проходили самостоятельно (без дополнительной терапии) в среднем на 3,7 суток и могут быть связаны с объемом операции и/или реакцией на имплантацию коллагенового гидрогеля.

Повторные операции по удалению металлоконструкции пациентам первой подгруппы обеих групп не проводили.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным лабораторных и экспериментальных исследований, процесс интеграции живой ткани организма в пластический материал отличается в зависимости от его состава и физико-химических свойств. Неорганические имплантаты интегрируются в кость за счет адсорбции на их поверхности ионов и протеинов с последующим формированием биопленки и адгезией клеток [8, 16]. Органические имплантаты интегрируются в кость и замещают дефект ткани за счет прорастания сосуда вглубь ткани имплантата [5, 12]. Такой механизм интеграции, основанный на постепенном замещении имплантата нативной тканью, является наиболее предпочтительным, поэтому использование тканеинженерных конструкций на основе природных полимеров (биомиметиков) является перспективным направлением биоинженерии [5, 12].

Известно, что органический компонент костной ткани составляет 45 % от всего объема и на 85-90 % состоит из коллагена [11, 16]. Таким образом, наличие коллагена в матрице тканеинженерной конструкции будет являться основой для строительного материала в ходе остеорегенерации.

Коллаген — органическое высокомолекулярное соединение (т.е. органический полимер), поэтому в ходе реакции полимеризации

Рисунок 5

Рентгенограммы и внешний вид конечности при поступлении

Figure 5

X-ray images and appearance of extremity at admission



Рисунок 6

Рентгенограммы пострадавшего после интрамедуллярного остеосинтеза отломков бедренной кости и пластики зоны дефекта сочетанием композицией имплантируемого геля и аутокостью (14-е сутки после ранения)

Figure 6

X-ray images of the patient after intramedullary fixation of femoral bone fragments and plasty of the defect zone in combination with composition of implanted gel and autobone (14th day after injury)



белок получает форму сферических тел. Эти сфероиды вступают во взаимодействие между собой и образуют прочную полимерную систему с 3D-объемной формой [8]. Такая матрица способна менять свою консистенцию от жидкой до желеобразной без нарушения решетчатой структуры, а в нормальном состоянии имеет гелеобразную форму [16, 17]. Вышеописанные свойства гидрогелей придают матрице стабильность и контролиру-

емую резорбцию, а природная биоактивность коллагена способствует неоангиогенезу и пролиферации клеток с остеогенным потенциалом [5, 10, 12].

Для усиления биоактивных свойств материала, а также для внедрения в конструкцию колонии остеогенных клеток мы использовали губчатый аутоотрансплантат из крыла подвздошной кости. Губчатая аутокость обладает отличными индуктивными и кондуктивными

свойствами. Однако губчатые ауто-трансплантаты быстро резорбируются, не успев обеспечить замещение дефекта костной ткани.

Таким образом, используемая в исследовании модель тканеинженерной конструкции, состоящая из скаффолда (коллагеновый гидрогель), остеогенной клеточной колонии (губчатая аутокость) с биологически активными веществами (фибриллярные белки, гликозаминогликаны, многочисленные растворимые факторы в области операционной раны), доказала свою жизнеспособность и потенцию к репаративной остеорегенерации — предложенная тканеинженерная конструкция в условиях стабильно-функционального остеосинтеза во всех случаях активно участвовала в заполнении дефекта кости.

Однако при остеосинтезе отломков абсолютная стабильность не была достигнута ни в одном случае — применяли мостовидный на-костный остеосинтез пластинами с угловой стабильностью винтов, а также интрамедуллярный остеосинтез штифтами с блокированием и римированием костномозгового канала. То есть микроподвижность в межотломковой зоне при таком виде остеосинтеза сохранялась, что не мешало неоангиогенезу и пролиферации остеогенных клеток в зоне дефекта. Аналогичный феномен был отмечен при успешном замещении 12 см диафиза малоберцовой кости описанным в настоящем исследовании методом без остеосинтеза отломков [18]. Факторы, влияющие на выживаемость и успешное функционирование тканеинженерной конструкции с матрицей из коллагенового гидрогеля, могут быть справедливыми и для других тканей (не только компактной кости) и требуют дальнейшего теоретического обоснования и изучения.

ВЫВОДЫ

Применение коллагенового гидрогеля в качестве матрицы тканеинженерной конструкции для замещения дефектов костной ткани у раненых и пострадавших с тяжелыми нарушениями репаративной остеорегенерации диафизов длин-

Рисунок 7

Рентгенограммы через 6 месяцев после получения ранения

Figure 7

X-ray images after 6 months from injury



Рисунок 8

Анатомо-функциональный и рентгенологический результат лечения через 2 года

Figure 8

Anatomic and functional result of treatment after 2 years



ных костей конечностей является обоснованным. Разработанный алгоритм применения предложенной тканеинженерной конструкции в сочетании с погружным остеосинтезом позволяет восстановить в

ранние сроки целостность диафиза кости у таких пациентов.

Применение разработанного алгоритма лечения пациентов с дефектом костной ткани позволяет улучшить анатомо-функциональ-

ные результаты в сравнении с традиционными методами замещения кости.

Неоангиогенез в области замещения тканеинженерной конструкции костной ткани в условиях различных методов фиксации отломков требует дальнейшего изучения.

Теоретическое обоснование и подтвержденная жизнеспособность предложенной тканеинженерной конструкции имеют практическую перспективу создания терапевтических средств для восстановления дефектов костной ткани при различных патологиях.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Penn-Barwell JG, Roberts SAG, Midwinter MJ, Bishop JRB. Improved survival in UK combat casualties from Iraq and Afghanistan 2003-2012. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2015; 78(5): 1014-1020.
2. Schweizer MA, Janak JC, Graham B. Nonfatal motor vehicle related injuries among deployed US Service members: characteristics, trends, and risks for limb amputation. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2019; 87(4): 907-914.
3. Kazarezov MV, Koroleva AM, Bauer IV, Golovnev VA. Rehabilitation of patients with infected tissue defects and pseudoarthrosis. Novosibirsk: NGMA, 2004. 50 p. Russian (Казарезов М.В., Королева А.М., Бауэр И.В., Головнев В.А. Реабилитация больных с инфицированными тканевыми дефектами и псевдоартрозами. Новосибирск: НГМА, 2004. 250 с.)
4. Agapova OI, Efimov AE, Moseynovich MM, Bogush VG, Agapov II. Comparative analysis of the three-dimensional nanostructure of porous biodegradable matrices from recombinant spidroin and silk fibroin for regenerative medicine. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2015; 17(2): 37-44. Russian (Агапова О.И., Ефимов А.Е., Мосейнович М.М., Богуш В.Г., Агапов И.И. Сравнительный анализ трехмерной наноструктуры пористых биodeградируемых матриц из рекомбинантного спидроина и фиброина шелка для регенеративной медицины //Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. XVII, № 2. С. 37-44.)
5. Sevastyanov VI. Technologies of tissue engineering and regenerative medicine. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2014; 16(3): 93-108. Russian (Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины //Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2014. Т. XVI, № 3. С. 93-108.)
6. Sevastyanov VI. Cellular engineering structures in tissue engineering and reparative medicine. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2015; 17(2): 127-130. Russian (Севастьянов В.И. Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и репаративной медицине //Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015. Т. XVII, № 2. С. 127-130.)
7. Sheikh FA, Ju HW, Moon BM, Lee OJ, Kim JH, Park HJ, et al. Hybrid scaffolds based on PLGA and silk for bone tissue engineering. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2016; 10(3): 209-221. DOI: 10.1002/term.1989.
8. Wong SW, Lenzini S, Bargi R, Feng Z, Macaraniag C, Lee JC, et al. Controlled deposition of 3D matrices to direct single cell functions. *Adv Sci (Weinh)*. 2020; 7(20): 2001066. DOI: 10.1002/adv.202001066.
9. Hasany M, Thakur A, Taebnia N, Kadumudi FB, Shahbazi MA, Pierchala MK, et al. Combinatorial screening of nanoclay-reinforced hydrogels: a glimpse of the «Holy Grail» in orthopedic stem cell therapy? *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018; 10(41): 34924-34941. DOI: 10.1021/acsami.8b11436.
10. Xin S, Gregory CA, Alge DL. Interplay between degradability and integrin signaling on mesenchymal stem cell function within poly(ethylene glycol) based microporous annealed particle hydrogels. *Acta Biomater*. 2020; 101: 227-236. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.11.009.
11. Kuznetsova DS, Timashev PS, Bagratashvili VN, Zagainova EV. Bone implants based on scaffolds and cellular systems in tissue engineering (review). *Modern technologies in medicine*. 2014; 6(4): 201-212. Russian (Кузнецова Д.С., Тимашев П.С., Баграташвили В.Н., Загайнова Е.В. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор) //Современные технологии в медицине. 2014. Т. 6, № 4. С. 201-212.)
12. Osseointegration of bioactive implants in the treatment of fractures of long tubular bones: textbook. Ed. Popkova AV; Tomsk Polytechnic University. Tomsk: Publishing house of Tomsk Polytechnic University, 2017. 304 p. Russian (Остеоинтеграция биоактивных имплантов при лечении переломов длинных трубчатых костей: учебное пособие /под ред. Попкова А. В.; Томский политехнический университет. Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2017. 304 с.)
13. Gandhimathi C, Venugopal JR, Tham AY, Ramakrishna S, Kumar SD. Biomimetic hybrid nanofibrous substrates for mesenchymal stem cells differentiation into osteogenic cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2015; 49: 776-785. DOI: 10.1016/j.msec.2015.01.
14. Kryukov EV, Brizhan LK, Khominets VV, Davidov DV, Chirva YuV, Sevastyanov VI, et al. Clinical use of scaffold-technology to manage bone defects. *Genius of Orthopedics*. 2019; 25(1): 49-57. Russian (Крюков Е.В., Брижань Л.К., Хоминец В.В., Давыдов Д.В., Чирва Ю.В., Севастьянов В.И. и др. Опыт клинического применения тканеинженерных конструкций в лечении протяженных дефектов костной ткани //Гений ортопедии. 2019. Т. 25, № 1. С. 49-57.) DOI: 10.18019/1028-4427-2019-25-1-49-57.
15. Omelyanenko NP, Slutsky LI. Connective tissue (histophysiology and biochemistry). Volume I. Edited by S.P. Mironov. Moscow: Izvestia Publishing House, 2009. 380 p. Russian (Омельяненко Н.П., Слуцкий Л.И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Том I /под ред. С.П. Миронова. Москва: Издательство «Известия», 2009. 380 с.)
16. Balasubramanian P, Prabhakaran MP, Sireesha M, Ramakrishna S. Collagen in human tissues: structure, function, and biomedical implications from a tissue engineering perspective. *Advances in Polymer Science*. 2013; 251: 173-206.
17. Lenzini S, Bargi R, Chung G, Shin JW. Matrix mechanics and water permeation regulate extracellular vesicle transport. *Nat Nanotechnol*. 2020; 15(3): 217-223. DOI: 10.1038/s41565-020-0636-2.
18. Chirva YuV, Babich MI, Al-Khanikh Murad. Bone plasty of extended fiber defect in orthopedic reconstructive surgery using original tissue engineering graft (clinical case). *Genes&Cells*. 2020; 15(3): 71-77. Russian (Чирва Ю.В., Бабич М.И., Аль-Ханих Мурад. Репаративная регенерация дефекта кости при помощи скаффолд-технологий у онкоортопедического больного (клинический случай) //Гены и Клетки. 2020. Т. 15, № 3. С. 71-77.)

Сведения об авторах:

Давыдов Д.В., д.м.н., профессор, начальник госпиталя, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия.

Чирва Ю.В., к.м.н., старший ординатор травматологического (реконструктивно-восстановительного) отделения центра травматологии и ортопедии, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия.

Брижан Л.К., д.м.н., профессор, начальник центра травматологии и ортопедии, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия.

Бабич М.И., травматолог-консультант, ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия.

Федуличев П.Н., к.м.н., доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии, Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Россия.

Аль-Ханих М.А., аспирант кафедры травматологии и ортопедии, Российский университет дружбы народов, г. Москва, Россия.

Адрес для переписки:

Чирва Ю.В., Госпитальная площадь 3, г. Москва, Россия, 106094
Тел: +7 (916) 207-34-92
E-mail: bf-4irva@rambler.ru

Статья поступила в редакцию: 14.01.2021

Рецензирование пройдено: 05.02.2021

Подписано в печать: 12.02.2021

Information about authors:

Davydov D.V., MD, PhD, professor, chief of hospital, Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of Defence Ministry of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Chirva Yu.V., candidate of medical sciences, senior resident of traumatology (reconstructive and restorative) unit of traumatology and orthopedics center, Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of Defence Ministry of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Brizhan L.K., MD, PhD, professor, chief of traumatology and orthopedics center, Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of Defence Ministry of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Babich M.I., consultative traumatologist, Academician N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital of Defence Ministry of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Fedulichev P.N., candidate of medical sciences, docent at department of topographic anatomy and operative surgery, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia.

Al-hanikh Murad, postgraduate at department of traumatology and orthopedics, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Address for correspondence:

Chirva Yu.V., Hospitalnaya Ploshchad, 3, Moscow, Russia, 106094
Tel: +7 (916) 207-34-92
E-mail: bf-4irva@rambler.ru

Received: 14.01.2021

Review completed: 05.02.2021

Passed for printing: 12.02.2021

