

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Аль-Ханих Мурад Абдулла Хасан

Применение биodeградируемого геля при лечении ложных суставов костей верхних конечностей

3.1.8. Травматология и ортопедия

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук,  
профессор Д. В. Давыдов

Москва - 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА 1 СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ АТРОФИЧЕСКИХ ЛОЖНЫХ СУСТАВОВ КОСТЕЙ (обзор литературы) .....	12
1.1 Частота и причины (этиология) образования ложных суставов верхних конечностей .....	13
1.2 Лечение ложных суставов .....	17
1.3 Новые методы лечения ложных суставов .....	21
1.4 Характеристика и биологические особенности биodeградируемых гелей .....	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	32
2.1 Дизайн исследования .....	32
2.2 Характеристика пациентов .....	32
2.3 Методы исследования .....	38
2.3.1 Клиническое обследование и тестирование по шкалам .....	39
2.3.2 Инструментальные методы .....	41
2.4 Методы статистической обработки данных .....	45
2.5 Методика стандартного лечения атрофического ложного сустава .....	45
2.6 Методика костной пластики атрофического ложного сустава с применением биodeградируемого геля (скаффолд-технология) .....	56
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	68
ГЛАВА 4 ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ .....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	101
ВЫВОДЫ .....	109
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	112

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность и степень разработанности темы исследования**

Сложности строения и особенности движения костей верхних конечностей диктуют необходимость применения различных методик консервативного и оперативного лечения, сочетания различных видов остеосинтеза, правильного выбора фиксатора и малотравматичной техники операции. Консервативное лечение имеет трудности с удержанием костных отломков и не дает возможности ранней реабилитации. К недостаткам открытого остеосинтеза относятся: травматичность, нарушение кровоснабжения отломков, боли в период реабилитации, риск инфекционных осложнений, что приводит к неблагоприятным последствиям, таким как замедленная консолидация переломов — до 15–22% случаев, среди которых в 23–71% случаев на отдалённых сроках формируются ложные суставы. Даже после оперативного лечения у пациентов в 12–42% случаев встречаются неудовлетворительные результаты в виде деформации костей [19, 21, 43, 78].

Ключица имеет особенную S-образную форму и обеспечивает костное соединение верхней конечности и туловища, очень близко лежит под кожей с одной стороны, а с другой — близко к крупным сосудам и нервным сплетениям. При движениях верхней конечности она ротируется в разных плоскостях и силы компрессии часто сменяются силами растяжения, поэтому физиологично применять интрамедуллярные фиксаторы, но при оскольчатых переломах предпочтителен и остеосинтез пластинами [86, 91, 158].

Частота диафизарных переломов плечевой кости достигает 1,0–13,5% случаев повреждения костей скелета [5, 6, 12, 26], травмы длинных костей — от 11 до 17% [49, 50, 78], доля переломов диафизов костей предплечья — от 17,5 до 68,2% среди всех переломов верхней конечности [19, 20, 22, 46]. Переломы ключицы встречаются в 4–10% случаев, чаще у молодых пациентов, у мужчин в два раза чаще, чем у женщин [4, 24].

Пациенты старшего возраста получают травмы плеча при падении, молодые пациенты при автотравмах, низкоэнергетические травмы получают в 75% случаев

женщины. При лечении переломов проксимального и дистального метафизов предпочтение отдается накостному остеосинтезу пластинами, при диафизарных переломах — интрамедуллярным фиксаторам [11, 44, 47, 50].

Предплечье состоит из двух костей, связанных проксимально и дистально суставами и по ходу диафиза межкостной мембраной, участвует в сложных движениях, поэтому для переломов характерно разнообразие смещений отломков и нестабильность в лучелоктевых суставах, что требует особого отношения к точности репозиции и стабильности фиксации [19, 43, 78, 84]. Следовательно, лечение диафизарных переломов необходимо проводить по принципам внутрисуставных переломов [30, 54, 55, 114].

Образование ложных суставов костей скелета напрямую связано с тяжестью травм и методами лечения. Основными причинами ложного сустава являются нарушение кровоснабжения кости и неадекватная фиксация перелома. Таким образом, при несращении переломов костей нижних конечностей чаще возникают гипертрофические ложные суставы, при лечении которых чаще всего необходимо и достаточно устранить подвижность и фиксировать костные отломки [12, 129, 148].

Атрофические ложные суставы костей верхних конечностей являются серьезным осложнением переломов, возникающий примерно в 5% случаев. Ложные суставы диагностируются при рентгенографии через 6 месяцев с момента травмы (два срока нормального сращения), где отсутствуют признаки сращения кости [20, 32, 62].

Ложные суставы костей верхних конечностей чаще имеют характер атрофического несращения, при котором васкуляризация отломков нарушена и отсутствует реакция костной ткани. Эта ситуация требует не только стабилизации, но также добавления костно-индуцирующих и костно-кондуктирующих (проводящих) агентов. Принимая во внимание местные сосудистые особенности, правильным считается подход сочетающий декортикацию кости, костную пластику и стабильную фиксацию [20, 32, 62].

Нарушение кровообращения в костях предплечья при переломе ведет к образованию атрофических ложных суставов и является (по данным Тихилова Р.М.

и соавт., 2010) сложной ортопедической проблемой, решение которой требует применения в некоторых случаях васкуляризированных кортикально-надкостничных трансплантатов на сосудистой ножке [18, 19, 20, 69].

Многие хирурги сходятся во мнении, что ложные суставы ключицы являются серьезной хирургической задачей, несмотря на все чаще применяемую тактику ранней открытой репозиции, внутренней фиксации с компрессией отломков и свободной не васкуляризированной аутологичной костной пластикой, при этом осложнения возможны до 10% случаев [20, 55, 57].

Высока частота образования ложного сустава при потере кости с образованием протяженного дефекта кости, в связи с чем техника одномоментной пересадки микрохирургического васкуляризированного костного трансплантата представляется хорошим, но очень сложным вариантом хирургического вмешательства [48, 69, 70].

Анализируя научную литературу, мы не нашли единого тактического алгоритма для хирургической коррекции ложных суставов костей верхних конечностей атрофического характера [2, 4, 76]. Низкая регенераторная способность кости ведет к большому проценту неудачных исходов операций, поэтому необходимы новые методы воздействия на репаративную регенерацию кости с помощью различных биопрепаратов. Многочисленные работы в разных странах говорят о высокой актуальности данных исследований, что ставит задачу лечения атрофических ложных суставов костей конечностей в ряд наиболее важных в травматологии и ортопедии повреждений, потому что она связана с инвалидизацией молодых пациентов [81].

По данным экспериментальных исследований процесс интеграции имплантата с живой тканью организма отличается в зависимости от его состава и физико-химических свойств. Неорганические имплантаты интегрируются с костью за счет адсорбции на их поверхности ионов и протеинов с последующим формированием биопленки и адгезией клеток [21, 28, 41].

Органические имплантаты интегрируются в кость и замещают дефект ткани за счет прорастания сосудов вглубь ткани ауто трансплантата [5, 10, 65]. Такой

механизм интеграции, основанный на постепенном замещении трансплантата нативной тканью, является наиболее предпочтительным, ввиду чего использование тканеинженерных конструкций на основе природных стимуляторов роста кости (биомиметиков) является перспективным направлением биоинженерии [39, 63, 64, 74].

Искусственные биорезорбируемые гидрогелевые матрицы, полученные из компонентов природного внеклеточного матрикса (ВКМ), представляют большой научно-практический интерес, потому что несут несколько компонентов из коллагена, желатина, гиалуроновой кислоты, что позволяет им выступать в роли биомиметиков [63]. Отечественный биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель (БМКГ) отвечает требованиям, предъявляемым к данному классу поликомпонентных биоидрогелевых тканевых биомиметиков [58, 61, 62, 63].

Биополимерные микрогетерогенные коллагенсодержащие гидрогели данного класса способны создавать клеточным культурам соответствующий матрикс, позволяющий обеспечить эффективную адгезию с последующей пролиферацией, необходимой для дифференцировки и синтеза специфической биоткани. Оригинальная технология создания инъекционной формы биодеградируемого гелевого препарата формирует стабильную структурную биологически активную ксеногенную ткань, состоящую из частиц коллагена животного происхождения и гидрогеля, несущие в своем составе необходимые активные элементы ВКМ [58, 61, 62].

Следует отметить, что на сегодняшний день в научной литературе имеется ряд работ *in vitro* и на экспериментальных моделях животных с гистологическими доказательствами регенераторных возможностей биоматрикса и гидрогелей на формирование различных биологических тканей организма и их участие в процессах репаративной регенерации костно-хрящевой ткани [21, 59, 60, 61, 62].

Обобщая данную проблему, с учетом разноречивых данных научной литературы, анализирующих различные методики хирургического лечения атрофических ложных суставов верхней конечности, многообещающих

результатов экспериментальных работ по применению биомиметиков и биоинженерных конструкций, в том числе гидрогелей, и воздействия на процессы репаративной регенерации костной ткани, отсутствия клинических работ по влиянию биогидрогелей на результаты лечения было решено провести данное клиническое исследование.

**Цель исследования:** улучшить результаты лечения пациентов с атрофическими ложными суставами костей верхних конечностей.

Для достижения цели были поставлены следующие **задачи:**

1. Отработать методику лечения атрофических ложных суставов костей верхних конечностей, основанную на стабильном остеосинтезе с неваскуляризированной костной аутопластикой и применением биодеградируемого геля.

2. Оценить результаты методики комбинированного лечения пациентов с атрофическими ложными суставами костей верхних конечностей с использованием биодеградируемого геля при остеосинтезе с костной аутопластикой.

3. Провести сравнительный анализ функциональных результатов и качества жизни пациентов после применения остеосинтеза и костной аутопластики в комбинации с биодеградируемым гелем и после традиционного способа лечения атрофических ложных суставов костей верхних конечностей.

4. Исследовать частоту и структуру осложнений при лечении атрофических ложных суставов костей верхних конечностей и оценить эффективность применения биодеградируемого геля в комбинации с остеосинтезом и костной аутопластикой на устранение осложнений.

### **Научная новизна**

Впервые в клинической практике оценены методы лечения атрофических ложных суставов верхних конечностей, разработаны и обоснованы методики применения биодеградируемого геля для улучшения регенерации костной ткани наряду со стабильным остеосинтезом и костной аутопластикой.

Впервые в контролируемом исследовании проведен сравнительный анализ результатов применения биодеградируемого геля с остеосинтезом и костной аутопластикой при лечении атрофических ложных суставов костей верхних конечностей.

На достаточном клиническом материале изучены осложнения при лечении атрофических ложных суставов костей верхних конечностей и оценено влияние на них применения биодеградируемого геля.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Использование биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в клинической практике позволит применить достаточно простую и эффективную методику, не усложняет технику операции, не увеличивает ее травматичность и длительность при лечении атрофических ложных суставов костей верхней конечности, а также снизить развитие рецидивов ложного сустава. Материалы работы используются в учебном процессе для студентов, интернов, ординаторов, аспирантов медицинского факультета РУДН, а также на курсах повышения квалификации медицинских работников РУДН.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа представляет собой клиническое одноэтапное проспективное одноцентровое клиническое исследование, основанное на изучении особенностей развития атрофических ложных суставов костей, после хирургического лечения внесуставных переломов верхних конечностей. Проспективное контролируемое исследование основано на определении эффективности применения гидрогеля при открытой репозиции и костной пластике артрофического ложного сустава (52 пациента), контрольная группа (56 пациентов) со схожей анатомической локализацией атрофических ложных суставов без применения биодеградируемого геля. Определяли среднюю величину и стандартную ошибку, сравнивали значения переменных в группах до операции и в процессе наблюдения от 1 года до 3 лет, и между группами (коэффициенты



Стьюдента и Манна Уитни). Считали статистически значимым значение переменной при  $p < 0,05$  в этом. Методы статистической обработки были выбраны в соответствии с дизайном исследования, адекватны эффективному решению поставленных в исследовании задач.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Использование биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля улучшает локальные условия для формирования костного регенерата в комбинации с остеосинтезом и костной аутопластикой при лечении атрофических ложных суставов костей верхних конечностей, является простой, эффективной и воспроизводимой методикой, не усложняет технику операции, не увеличивает ее травматичность и длительность.
2. Применение биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля уменьшает средний срок сращения атрофического ложного сустава, ключицы, костей предплечья, плечевой кости и увеличивает количество хороших функциональных результатов.
3. Частота развития рецидивов ложного сустава в группе пациентов, которым применялся биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля, статистически значимо меньше, чем в группе пациентов, которым выполняли традиционную операцию.

### **Практическое внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в клинический процесс в центре травматологии и ортопедии федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации и на кафедре травматологии и ортопедии медицинского факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

## **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Материалом для проведения диссертационного исследования явились результаты лечения 108 пациентов с атрофическими ложными суставами костей верхних конечностей. Исследование проводилось в течение 2018-2021 годов на клинической базе кафедры травматологии и ортопедии в ФГБУ «Главный Военный Клинический Госпиталь им. Н. Н. Бурденко»

## **Апробация работы**

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на научно-методическом совещании ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» Минобороны России 28 июня 2021 г. (г. Москва), 6-й конференции Йеменской ортопедической ассоциации 18 июля 2021 г. (г. Сана, Йемен) и заседании кафедры травматологии и ортопедии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» 15 сентября 2021 г. (г. Москва).

## **Публикации**

Материалы исследования в полном объеме изложены в 5 научных статьях, из них 3 в изданиях, рекомендованных ВАК/РУДН РФ и 2 статьи в журналах индексируемых в международной базе «Scopus».

Публикации по теме диссертации в журналах, индексируемых в базе данных Scopus:

1. Чирва Ю.В., Бабич М. И., Аль-Ханих М., / Костная пластика протяженного дефекта малоберцовой кости при ортопедической реконструктивно-восстановительной операции с использованием тканеинженерной конструкции (клинический случай) / Гены и Клетки, том XV, №3, 2020 С. 120–124

2. 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. – 2021. – № 1. – С. 41–50. DOI: 10.24411/1819–1495-2020-10005

3. Давыдов Д.В., Аль-Ханих М.А., Брижань Л.К., Грицюк А.А. / Скаффолд-технологии в лечении атрофического ложного сустава ключицы / Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16. – № 3. – С. 121–124.

4. Давыдов Д.В., Аль-Ханих М.А., Брижань Л.К., Грицюк А.А. / Результаты применения биодеградируемых гелей при лечении ложных суставов костей верхних конечностей / Кафедра травматологии и ортопедии. 2021. № 3(45). С. 83–91.

5. Давыдов Д.В., Аль-Ханих М.А., Брижань Л.К., Грицюк А.А. / Лечение атрофических ложных суставов ключицы с применением биогеля / Кафедра травматологии и ортопедии. – 2022. – № 2(48). – С. 26–33.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа напечатана на 130 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Первая глава содержит обзор литературы. Результаты собственных наблюдений изложены в двух главах, отдельная глава посвящена ошибкам и осложнениям лечения атрофических суставов костей верхних конечностей. В заключение изложены основные положения диссертационной работы, после чего следуют выводы и практические рекомендации, список сокращений, список научной литературы из 158 источников (78 отечественных и 80 иностранных авторов). Диссертационная работа иллюстрирована 63 рисунками и 24 таблицами.

## **ГЛАВА 1 СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ АТРОФИЧЕСКИХ ЛОЖНЫХ СУСТАВОВ КОСТЕЙ (обзор литературы)**

Патофизиология образования ложного сустава в основе своей обусловлена нарушением репаративной регенерации [13, 36], которая по механизму качественно отличается от физиологической. Репаративная регенерация каждого вида тканей имеет свои особенности, но всегда включает процессы распада поврежденных клеток и межклеточного вещества, пролиферацию сохранивших жизнеспособность клеток, их дифференцировку, установление межклеточных связей — интеграцию, адаптационную перестройку регенерата [36, 57, 58,74].

Костная ткань является уникальной тканью — в ней даже большие по протяженности дефекты могут быть восстановлены полностью, для которой характерен клеточный тип регенерации, а дифференцированные остеобласты утрачивают способность к делению. Источником для формирования регенерата при повреждении являются низко дифференцированные клетки-предшественники внутреннего слоя периоста, каналов остеонов и эндоста, периваскулярные клетки [72, 74, 115, 117].

Консолидация перелома может происходить двумя путями: первичное (прямое) сращение, условиями которого являются анатомическая репозиция и стабильная фиксация отломков и вторичное (непрямое) сращение происходит при наличии диастаза между отломками и микроподвижности с образованием массивного костного регенерата. Далее происходит длительный процесс ремоделирования костного регенерата и восстановления проходимости костномозгового канала [29, 36, 98, 100, 101].

Патологическая подвижность отломков вызывает повреждение регенерата и капилляров, что снижает доставку кислорода в ткани, в таких условиях тормозится пролиферативная активность тканей, за исключением соединительной и хрящевой, которые участвуют в образовании атрофического ложного сустава [80, 109, 111, 117].

Сращение перелома — это полная регенерация костной ткани в ответ на механическое повреждение в оптимальных условиях и сроках сращения перелома. При атрофическом типе ложного сустава подвижность в месте перелома препятствует образованию костной мозоли, которая практически не образуется, поэтому для его лечения недостаточно создания стабильности в месте ложного сустава, необходима стимуляция [37, 118.129].

Ложный сустав представляет из себя неполную репаративную регенерацию костной ткани в ответ на механическое повреждение при отсутствии оптимальных условий (общих и местных) сращения кости в сроки, более чем в два раза превышающем оптимальный и подразумевающие необходимость каких-либо вмешательств для сращения перелома [31, 131, 134]. Правильное понимание данных процессов как единого механизма репаративной регенерации помогает выработать согласованный подход к лечению нарушений процессов восстановления кости [21,139, 141, 144].

Таким образом, понимание процессов регенерации костной ткани является ключевым в клинической практике лечения такого осложнения перелома кости как ложный сустав, так как нередко встречаются разночтения в определениях данных понятий, поэтому необходимо точное их толкование для дальнейшего рассмотрения.

## **1.1 Частота и причины (этиология) образования ложных суставов верхних конечностей**

По данным «НАУЧНОЙ ЭЛЕКТРОННОЙ БИБЛИОТЕКИ» (eLIBRARY.RU), интегрированной с Российским индексом научного цитирования (РИНЦ), по ключевым словам «ложный сустав» имеются 504 научных статьи, за последние 5 лет (с 2016 г.) — 204 документа, по ложным суставам верхней конечности — 17 статей. В этой связи мы изучили и приводим данные научной литературы давностью более 5 лет, что позволяет рассмотреть не только развитие научного интереса к данной проблеме в историческом плане.

Переломы ключицы встречаются относительно часто, составляя от 2,6 до 10% всех переломов, при этом 80% из них в средней трети, а ложные суставы ключицы — достаточно редко, и в основном при консервативном лечении [4, 24,146]. В случаях многооскольчатых и открытых переломов, требующих открытой репозиции и фиксации, частота ложных суставов составляет около 3% [157].

В метаанализе, представленном Zlowodzki M. и соавт. (2005), частота ложных суставов ключицы достигала 2,2%, в случае открытой редукции и наконечной фиксации в средней трети по сравнению с 5,9% при консервативном лечении и 15,1% при переломах со смещением [158].

C. Jaloux и соавт. (2020) отмечают, что ложные суставы ключицы являются серьезной проблемой для хирургов. Многие авторы считают, что открытая репозиция, внутренняя фиксация с компрессией отломков и свободной невааскуляризированной аутологичной костной пластикой являются эффективной тактикой с низким процентом осложнений [8, 86].

Однако другие авторы [12, 98] не согласны и дают больший процент образования ложного сустава с потерей кости и формированием в последующем дефекта кости до 3 см. Предложенная техника A.C. Masquelet (1990) при потере костной массы дает положительные результаты с вероятностью успеха 82%, но является двухэтапным сложным вмешательством, вместе с тем одномоментная пересадка васкуляризованного костного лоскута представляется хорошим вариантом при атрофическом поражении со значительной потерей костной массы.

Диафизарные переломы плечевой кости имеют место до 13,5% переломов костей скелета и до 17% повреждений длинных костей, при этом до 60% из них локализируются в средней трети диафиза. Наиболее часто — это низкоэнергетическая травма, встречающаяся у пожилых пациентов, которая сочетается с остеопорозом, характерным в этом возрасте для женщин [5, 9, 14, 70, 78, 94, 114].

В иностранной литературе данная проблема также является весьма актуальной. По данным T.F. Raven и соавт. (2019), высокоэнергетическая травма плеча с открытыми переломами, серьезной потерей мягких тканей и другими предрасположенными факторами риска, такими как возраст, диабет, ослабленная

иммунная система, курение, прием лекарств, недостаточность васкуляризации и длительная госпитализация увеличивают риск образования ложного сустава [84, 93, 135]. Тем не менее, успешное лечение остается сложной задачей с высокой степенью ошибок [97].

Образование ложных суставов верхней конечности напрямую связано с частотой травм и методами лечения. По данным М.Э. Пусевой и соавт. (2020), переломы диафиза костей предплечья составляют от 17,5 до 68,2 % переломов верхней конечности [11, 72, 76].

Замедленная консолидация или несращение после оперативного лечения переломов диафизов предплечья составляет до 15–22% случаев, среди которых в 23–71% случаев на отдалённых сроках формируются ложные суставы, диастазы, или происходит сращение в неправильном положении. Даже после повторного лечения у пациентов в 12–42% случаев встречаются неудовлетворительные результаты в виде застарелых деформаций костей предплечья или несросшихся переломов и псевдоартрозов [42, 71, 81, 89, 104].

При переломе костей предплечья очень часто значительно нарушается кровоснабжение кости, что ведет к торможению процесса репаративной регенерации и образованию атрофических ложных суставов, поэтому лечение пациентов с ложными суставами обеих костей предплечья является сложной ортопедической задачей, при решении которой приходится применять сложные кровоснабжаемые кортикально-надкостничные аутотрансплантаты, перемещаемые на осевом питающем сосудистом пучке — лучевой артерии и сопутствующих венах [25], что совпадает с мнением других авторов [113, 114].

Выбор оптимальной тактики и методики оперативного лечения ложных суставов верхней конечности с применением различных вариантов костнопластических реконструктивных вмешательств является предметом широкой дискуссии, в которой в разное время принимало участие большое количество авторов [2, 20, 86, 90, 113, 144], однако все пришли к выводу о том, что ложные суставы костей верхней конечности являются наиболее тяжёлыми и частыми осложнениями переломов данной локализации .

Особенные трудности наблюдаются в лечении атрофических ложных суставов с дефектами кости и мягких тканей, что предъявляет чрезвычайно высокие требования к реконструктивным ортопедическим и травматологическим операциям [130, 138, 139]. Атрофические ложные суставы связаны не только с потерей кости, но и с трофическими изменениями мягких тканей, что приводит к возникновению недостаточной стабильности перелома, и потере конечности. Кроме того, неудачи в спасении конечности могут привести даже к летальным исходам [128, 149]. Удлинение сроков госпитализации из-за необходимости восстановления кости и мягких тканей, отсроченного заживления и большого количества повторяющихся хирургических операций, потеря функции пораженной конечности влияет на качество жизни пациентов, связанного с их здоровьем [93, 135, 150].

S. Huff и соавт. (2020) в своей работе подчеркивали, что атрофический ложный сустав — серьезное осложнение, возникающее в 5% переломов длинных костей. Авторы дают определение ложного сустава на основании рентгенологической картины, которая показывает отсутствие сращения кости более чем через 6 месяцев с момента травмы или отсутствие динамики образования костной мозоли [111, 115, 131]. То есть, переломы костей верхней конечности по частоте встречаемости и трудности лечения достаточно часто осложняются ложными суставами, что является не только медицинской, но и социальной проблемой, и требует пристального внимания к лечению данных травм и профилактике нарушения нормального заживления перелома.



## 1.2 Лечение ложных суставов

Лечение ложных суставов костей верхних конечностей требует повторных хирургических вмешательств, связанных с применением фиксирующих пластин, которые дают большую стабильность, а также аутогенных костных трансплантатов [81, 86, 131, 148]. Однако при этом хирургическое лечение ложных суставов остается трудным и противоречивым. Таким образом, существует значительный интерес к эффективным стратегиям операционного лечения [6, 64].

Лечение ложных суставов связано с большими финансовыми затратами на укрепление здоровья пациентов, увеличивает использование ресурсов медицинских организаций, создает предпосылки для возникновения зависимости от опиоидов и необходимость индивидуального ухода за пациентами [80].

Лечение ложного сустава является сложной многокомпонентной задачей создания стабильной фиксации в месте перелома и восстановления кровоснабжения костных отломков. Стабильность достигается внутренним остеосинтезом (накостным и интрамедуллярным), кровоснабжение восстанавливают васкуляризованными лоскутами или дистракционным остеогенезом [13, 23, 29, 33].

Проведённый анализ литературных источников свидетельствует об отсутствии комплексного подхода к оперативному лечению атрофических ложных суставов костей верхней конечности с учетом характера патологического процесса [36, 37, 46, 59, 140, 141].

Основные варианты оперативных методов лечения ложных суставов сфокусированы на технике остеосинтеза с применением интрамедуллярных штифтов или компрессирующих пластин. Другие авторы видят решение данной проблемы в ауто- и аллопластике ложных суставов в сочетании с длительной и стабильной фиксацией [17, 18, 28, 48].

Существуют различные мнения авторов о показаниях к костной пластике при атрофических ложных суставах. Одни считают показанием выраженный склероз, закрытый костномозговой канал и краевые дефекты кости [10, 25], другие

применяют ее при изолированных тугих ложных суставах костей после внутрикостного остеосинтеза [38, 92, 138], третьи считают показанием к костной пластике ложный сустав при нестабильном остеосинтезе [143, 155].

Ряд авторов сходится во мнении, что наиболее важным является создание оптимальных условий для пересаженного трансплантата, основой которого считается сохранение васкуляризации материнского ложа, что способствует лучшей реваскуляризации пересаженных трансплантатов [107, 114, 148], либо пересаживать костные ауотрансплантаты на сосудистой ножке [81, 86].

Накостный остеосинтез компрессирующими пластинами обеспечивает стабильную фиксацию отломков и позволяет раннюю реабилитацию, но значительно шунтирует нагрузку, ослабляя костную ткань, что может приводить к переломам после удаления конструкций [67, 114, 148].

Одномоментная компрессия не создает условий стимуляции репаративной регенерации на ложные суставы и со временем может ослабевать, поэтому необходимо применять динамическую компрессию отломков [122].

Чрескостный остеосинтез при лечении диафизарных переломов костей предплечья составляет не более 12%, хотя некоторые авторы считают, что потребность в нем больше — порядка 65% [43, 56, 65, 84]. Однако применяемые в медицинской практике технологии чрескостного остеосинтеза ограничены не только трудоёмкостью его исполнения, требующей от хирургов мастерства, но и неудобством ухода и дискомфортом от аппарата внешней фиксации (АВФ), риском инфекционных осложнений, связанных с неправильным уходом за чрескостными фиксаторами, развитием контрактур в смежных с сегментом суставах из-за прохождения чрескостных элементов через мышцы и их нестабильности [114]. Но в определённых клинических ситуациях выбор предпочтителен в пользу внеочагового аппарата при лечении инфицированных ложных суставов, или при необходимости динамического воздействия для стимуляции сращения, что может обеспечить только внеочаговый компрессионно-дистракционный остеосинтез [32, 84, 125, 132].

Гипертрофический ложный сустав обычно можно лечить с помощью декортикации и стабильной фиксации. При потере костной ткани или атрофическом псевдоартрозе необходимо применение костных трансплантатов [157]. Костный трансплантат гребня подвздошной кости является наиболее распространенным неваскуляризированным костным трансплантатом. Der Tavitian J. и соавт. (2002) в обзоре литературы сообщили, что частота рецидивов ложного сустава составляет всего лишь 8% [81, 114, 133].

При наличии большого сегментарного дефекта кости или плохого кровоснабжения мягких тканей в области ложного дефекта ключицы, выраженном рубцовом процессе после множественных хирургических операций, радикальном удалении опухоли и лучевой терапии показаны васкуляризированные костные трансплантаты. Такой трансплантат был описан G.I. Taylor и соавт. в 1975 г. [75,132].

При лечении ложных суставов ключицы применяли несколько типов васкуляризированных костных ауто трансплантатов: N.G. Momberger и соавт. (2000) сообщили о 3-х успешных случаях использования свободных пересадок фрагментов малоберцовой кости при дефектах костной ткани ключицы [142], в то время как J. Авагса и соавт. (2013) сообщили о 4-х подобных операциях с 50% степенью консолидации [136]. Можно согласиться с этими авторами, что свободная васкуляризированная пересадка фрагмента малоберцовой кости показана при дефекте средней трети ключицы более 5 см, особенно при наличии неблагоприятной рубцовой ткани. Однако необходимо помнить и о возможных болях в донорской области, нестабильности голеностопного сустава, снижении силы сгибания большого пальца стопы, повреждении малоберцового нерва [143].

Фрагмент гребня подвздошной кости является подходящим вариантом для замещения дефекта костной ткани ключицы и атрофического ложного сустава, но проблемы донорского места (боли и грубый косметический дефект в области крыла подвздошной кости) заставляют многих авторов считать этот вариант для второй линии лечения [145].

Васкуляризированная несвободная пластика реберным трансплантатом — это еще одна стратегия лечения ложного сустава ключицы с потерей костной массы. Этот лоскут васкуляризируется грудно-дорзальными сосудами с передней зубчатой мышцей [146, 154] или широчайшей мышцей спины [149]. Проблем с донорским участком в этих случаях также много (рубец, боль, риск травмы плевры или лёгкого), но эта процедура не требует микрососудистых анастомозов.

Остеогенная способность надкостничного трансплантата была хорошо продемонстрирована Т. Skoog и соавт. (1965). J.M. Finley и соавт. (1975) показали [143], что первоначальные результаты пластики васкуляризированной надкостницей были ненадежными, лучше себя зарекомендовали трансплантаты из компактной или губчатой кости. Остеогенная способность надкостничного трансплантата в продуцировании остеохондральных клеток-предшественников эндохондральной оссификации и их способность кровоснабжать субхондральную кость долгое время оспаривалась [106, 141, 158].

Впервые R. Hertel и A.C. Masquelet (1989) описали свободный лоскут медиального мышцелка бедренной кости как вариант для лечения ложных суставов ключицы благодаря высокой степени кровоснабжения и остеогенной потенции. Кортикально-периостальный лоскут медиального мышцелка бедренной кости небольших размеров, тонкий и гибкий, его можно обернуть вокруг ключицы, что особенно важно. Осложнения со стороны донорского места минимальны [127, 155].

Лоскут медиального мышцелка бедренной кости для лечения ложных суставов ключицы использовался только как надкостничный лоскут без фрагмента кости, при этом у всех пациентов достигнуто костное сращение, и среднее время до рентгенологических признаков сращения составило 15 месяцев [107, 123].

Y. Namada и соавт. (2014) [107] использовали эту технику для лечения ложных суставов костей предплечья, консолидация была получена у 3 из 4 пациентов со средним временем сращения 5,5 месяцев. В другой работе у 3 из 5 пациентов сращение наступило в сроки до 8 месяцев, при двух неудачах у курящих пациентов [109].

Таким образом, мы видим многообразие и сложность методов лечения ложных суставов, поэтому поиск более простых и эффективных методик решения проблемы в лечении ложного сустава верхних конечностей остается актуальным.

### **1.3 Новые методы лечения ложных суставов**

Основным направлением в области разработок регенерации костной ткани и лечения атрофических ложных суставов является выбор оптимального пластического материала и создание тканеинженерных конструкций (скаффолдов). Для этого часто используют следующие материалы:

- природные полимеры или биомиметики (коллаген, целлюлоза, фибронектин, хитозан, агароза) [1, 61, 64];
- синтетические полимеры (полилактид (PL), полигликолид (PGL), поликапролактон (PCL), полиэтиленгликоль (PEG)) [115, 117, 130];
- биокерамику (гидроксиапатит (ГАП), трикальций фосфат, биоактивные стекла) [108];
- комбинации этих материалов [101? 107].

По данным экспериментальных исследований взаимодействие тканей организма с имплантатом значительно различаются: неорганические имплантаты интегрируются в кость за счет адсорбции на их поверхности ионов и протеинов с последующим формированием биопленки и адгезии клеток [52, 100, 108, 127]; органические имплантаты рассасываются и замещаются костной тканью за счет прорастания сосудов в глубь ткани имплантата [39]. 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.

Известно, что органический компонент костной ткани составляет 45% от всего объема и на 85–90% состоит из коллагена [82]. Таким образом, наличие коллагена в матрице тканеинженерной конструкции будет являться основой для строительного материала в ходе остерегенерации. Коллаген — органическое

высокомолекулярное соединение, то есть органический полимер, поэтому в ходе реакции полимеризации белок получает форму сферических тел. Эти сфероиды вступают во взаимодействие между собой и образуют прочную полимерную систему с 3D-объемной формой [108]. Такая матрица способна менять свою консистенцию от жидкой до желеобразной без нарушения решетчатой структуры, а в нормальном состоянии имеет гелеобразную форму.

Вышеописанные свойства гидрогелей придают матрице стабильность и контролируемую резорбцию, а природная биоактивность коллагена способствует неангиогенезу и пролиферации клеток с остеогенным потенциалом [102, 139].

Тканеинженерные конструкции, состоящие из каркаса (скаффолда), роль которого может выполнять коллагеновый биodeградируемый гель, остеогенной клеточной колонии в виде трансплантата губчатой аутокости, которые взаимодействуют с биологически активными веществами операционной раны (фибрилярные белки, гликозаминогликаны и другие), доказали свою жизнеспособность и способность стимулирующего воздействия на репаративную остеорегенерацию [87].

Механизмы работы биodeградируемых гелей различные, но основным является возможность клетки использовать тактильные механизмы для физического зондирования ВКМ [115]. Исследования показали, что различные свойства матрикса по-разному воздействуют на клетки в зависимости от биохимических сигналов, меняя их эластичность и реакцию на стресс [95, 99, 102]. В результате клетки воздействуют на матрикс, который в свою очередь, оказывая тяговое усилие, регулирует их объем, проницаемость мембраны и внутриклеточное напряжение, что в свою очередь влияет на скорость и направление дифференцировки стволовых клеток [120, 130, 133, 141].

Идея использования геля как среды для программирования клеточной пролиферации и дифференцировки привлекательна, но попытки изменить дифференцировку клетки с помощью матрикса обычно включают биоинженерный пространственно-временной контроль внутри гидрогелей, которые взаимодействуют с клетками [155]. При этом различные свойства материала по-

разному меняют направление дифференцировки стволовых клеток. Исследования последних лет показали, что клетки очень чувствительны к изменениям локального трехмерного матрикса, но каким образом происходит данный процесс, не ясно [79, 96].

Биологические гидрогели оказывают изменение механических свойств матрицы, за счет чего регулируют транспорт внеклеточных пузырьков через мембраны. Уменьшение напряжения матрицы позволяет внеклеточным везикулам преодолевать мембраны, а более высокая плотность сшивания способствует колеблющемуся транспортному движению через полимерную сетку, что приводит к свободной диффузии и ускорению транспорта. Кроме того, проникновение воды через аквапорин-1 опосредует деформируемость внеклеточных везикул, что дополнительно поддерживает транспорт внеклеточных везикул в гидрогелях и децеллюляризованном матриксе.

Костные трансплантаты часто применяются в травматологии и ортопедии, при этом наиболее востребованы ауто трансплантаты из-за их полной гистосовместимости и отсутствии иммунного барьера, однако использование ауто трансплантатов затрудняется обширностью дефектов и болезнями донорских участков [34, 105, 134].

Аллогенные трансплантаты обладают хорошей гистосовместимостью и являются вторым по распространенности костно-пластическим материалом после ауто трансплантации, но они имеют некоторые проблемы этического характера, остается вероятность иммунных реакций и передачи инфекций [98, 148].

Синтетический ГАП, полученный при высокотемпературном спекании, обладает хорошими стимулирующими качествами на костеобразование и отсутствием иммунных реакций, что позволяет считать его приемлемым для покрытия ортопедических имплантатов [141, 149].

Следующая группа, применяемая для регулирования костеобразования, — это натуральные полимеры, которые в качестве ВКМ могут решить проблему активации репаративной регенерации при атрофических ложных суставах. Безопасными для человека являются полимеры на основе молочной и гликолевой

кислоты, гиалуроновая кислота, поликапролактон, целлюлоза-коллаген, шелк-хитозан [62, 63, 68]. Все они обладают свойством задерживать клетки, рассасываться, в результате чего клетки замещают полости новой костью [68].

Одним из уже используемых полимеров, распадающихся в костной ткани реципиента с минимальными токсичностью и воспалением, является полимолочно-гликолевая кислота (PLGA) [68, 137, 144]. Но высвобождение молочной и гликолевой кислоты после имплантации PLGA приводит к дисбалансу в биохимических путях в организме пациента. В силу гидрофобности PLGA биологические жидкости и клетки трудно контактируют с ней, что проявляется выраженной клеточной инфильтрацией.

Эффективные методы лечения стволовыми клетками для тканевой инженерии и регенеративной медицины требуют носителя биоматериала для улучшения удержания стволовых клеток в дегенерированных участках и управления восстановлением тканей. Понимание взаимодействий клетки и материала имеет решающее значение для разработки эффективных систем доставки стволовых клеток, которые способствуют определенному поведению клеток, такие как дифференцировка и паракринная секреция [72, 100, 118].

В целом считается, что биохимические и биофизические сигналы, представленные биоматериалами, то есть биоактивными молекулами, могут влиять на распространение, пролиферацию клеток, дифференцировку и секрецию цитокинов и таким образом должны учитываться при разработке системы доставки стволовых клеток [122, 145].

Гидрогели были центром внимания в этой области из-за их способности инкапсулировать стволовые клетки и обеспечивать их ВКМ [62, 63].

Большая часть работ над гидрогелями для доставки стволовых клеток сосредоточены на методах, включающих инкапсуляцию клеток в нанопористую сетку. Но недавние исследования показали, что микросреда значительно изменяет поведение стволовых клеток [15, 71, 81]. Например, S.R. Caliarì (2016) и соавт. сообщили, что мезенхимальные стволовые клетки (МСК) человека, инкапсулированные в трехмерные нанопористые гидрогели уменьшают



способность клеток к росту и дифференцировке по мере увеличения их жёсткости, что противоположно тенденциям, наблюдаемым в 2D-культурах [145].

Эти эффекты объясняются нанопористой природой гидрогелей, поскольку более жесткие гидрогели составляют более локальную среду для инкапсулированных клеток. Однако эффекты гидрогелей не ограничиваются размножением клеток и механочувствительностью. Так, Т.Н. Qazi и соавт. (2017) обнаружили, что когда МСК крысы были инкапсулированы в нанопористые гидрогели, то отсутствие клеточно-клеточного взаимодействия привело к снижению паракринной секреции, что повлияло на регенерацию кости [16, 35, 135].

Каркасы, собранные из микросфер или микрогелей гидрогеля, в последнее время используются как альтернатива нанопористым гидрогелям для стволовых клеток. Как правило, эти материалы созданы путем ковалентного связывания микрогелей вместе (называемое отжигом) либо через дополнительные функциональные группы, либо за счет добавления бифункционального линкера [79].

Важно отметить, что клетки могут быть включены в гидрогели во время отжига, при этом они размещаются в микропорах сферического микрогеля, а не встроены в нанопористую полимерную сетку. Несколько недавних исследований показали, что жизнеспособность клеток, расположенных в каркасе на основе микрогеля, превосходит активность клеток, инкапсулированных в обычные нанопористые гидрогели [85, 88, 90].

Таким образом, многочисленные экспериментальные исследования показали перспективность применения различных гидрогелей, сферических микрогелей и других биополимерных материалов в качестве биологического матрикса, и показали его возможности стимуляции процессов репаративной регенерации костной ткани после травмы.

## **1.4 Характеристика и биологические особенности биodeградируемых гелей**

В настоящее время существует широкий спектр имплантируемых гелей гиалуроновой кислоты, применяемых в ортопедии и имеющих существенные различия как в технологии производства, так и в значениях концентрации и молекулярной массы действующего вещества. Резорбция искусственного биodeградируемого геля может быть объяснена тем, что в имплантате гиалуроновая кислота находится в чистом виде, а в ВКМ организма она является его компонентом. На молекуле гиалуроновой кислоты находятся так называемые коровые (центральные) белки. Тонкая структура гликозаминогликанов на разветвлённых окончаниях протеогликанов создаёт узкую трёхмерную сетку, выполняющую функцию биофизического фильтра. Все это составляет сложную конструкцию, которая в организме подвергается «ремонту», а не полной замене. Процесс же обновления занимает до 120 дней.

Внеклеточный матрикс играет важную роль в регенераторных процессах, протекающих в организме, обеспечивает необходимое микроокружение (нишу) для пролиферации и дифференцировки клеточных компонентов органов и тканей. Одним из перспективных направлений в регенеративной медицине является воссоздание (имитация) нативного микроокружения, нарушенного при патологическом процессе, с использованием так называемых биомиметиков ВКМ — биоинженерных резорбируемых гидрогелей, обеспечивающих сходные с ВКМ условия для жизнедеятельности клеток [93, 108, 116].

К таким биомиметикам ВКМ относится БМКГ — многокомпонентный продукт из природных соединений, зарегистрированный в 2006 г. на территории Российской Федерации как инъекционный имплантат «Композиция гетерогенного коллагенсодержащего геля СФЕРО®гель» (ФСР 2012/13033), производитель АО «БИОМИР сервис», Россия. Резорбируемый гидрогелевый имплантат СФЕРО®гель, временно замещающий функции ВКМ, предназначен для восстановления структуры и объема тканей за счет способности стимулирования

клеток синтезировать собственный ВКМ. В состав гетерогенного биоимплантата СФЕРО®гель входят практически все низко- и высокомолекулярные компоненты ВКМ тканей животного происхождения, включая как основные (коллаген, протеогликаны и гликопротеины), так и множество других биологически активных веществ. Так как в составе находится гидролизованный коллаген, то СФЕРО®гель по аминокислотному составу соответствует полноценному ВКМ [62, 63, 118].

Готовый препарат СФЕРО®гель представляет собой находящийся в стерильном шприце прозрачный, слегка опалесцирующий, вязкий, рН-сбалансированный вязкоупругий биodeградируемый гель, имеющий (в ряде случаев) видимую зернистую структуру. Содержание связанной воды в СФЕРО®гель не менее  $32,8 \pm 0,5$  мас.%, набухаемость — не ниже  $86,6 \pm 3,0$  мас.%, рН 6,8–7,2 [59, 60].

СФЕРО®гель получают из гидролизата коллагенсодержащих тканей животного происхождения с использованием технологии ультрадиспергирования гидрогелей с последующей радиационной сшивкой [62, 66]. Биополимерный биodeградируемый гель состоит из двух составляющих: твердой (микрочастиц из сшитого гидролизата) и жидкой (из исходного гидролизата), взятых в определенном соотношении. Для увеличения времени биodeградации СФЕРО®геля микрочастицы изготавливают из высокоочищенного коллагена животного происхождения, что исключает проявление нежелательных иммунных реакций [63, 64]. Наличие микрогетерогенной структуры гидрогеля позволило увеличить время его биodeградации до нескольких месяцев по сравнению с биоимплантатами из коллагена, рассасывающимися в течение 3–4 недель и повышающими риск формирования рубцовой ткани.

По данным сканирующей электронной микроскопии, СФЕРО®гель обладает развитой структурой диффузионных пор от 200 до 400 мкм, что позволяет клеткам свободно прикрепляться к поверхности микрочастиц. Варьируя степень сшивки, размер микрочастиц в геле и отношение твердой (микрочастицы) и жидкой фаз, был создан линейный ряд имплантатов, отличающихся временем резорбции и реологическими свойствами [24, 57].

Время резорбции биодеградируемого геля зависит от размера микрочастиц и места его имплантации. Преобладание упругих свойств над вязкостными свойствами позволяют СФЕРО®гелю оставаться в области его имплантации до полной резорбции, что было доказано, например, в экспериментах на крысах при имплантации в подкожно-жировую клетчатку [58, 64].

Уникальными свойствами СФЕРО®геля являются:

1. Микрогетерогенность, обеспечивающая его биостимулирующие свойства более длительное время по сравнению с существующими инъекционными средствами на основе гиалуроновой кислоты или гомогенных коллагенсодержащих гелей.

2. Ярко выраженный регенерирующий эффект всех типов здоровой ткани на клеточном и молекулярном уровнях.

3. Возможность формировать объем тканей за счет введения на разную глубину имплантата с разной консистенцией.

4. Гипоаллергенность за счет использования при его изготовлении компонентов ВКМ эмбриональных или постнатальных коллагенсодержащих тканей животного.

Биологическая безопасность СФЕРО®гель была доказана в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, проведенных в соответствии с международными стандартами серии ГОСТ ISO 10993 в лаборатории, аккредитованной для доклинических испытаний медицинских изделий [21, 62, 63].

В настоящее время известен целый ряд клинических научных работ, посвященных исследованию функциональной эффективности биоимплантата СФЕРО®гель в различных областях заместительной и регенеративной медицины, как биоактивная искусственная синовиальная жидкость при лечении деформирующих артрозов коленных суставов; при лечении эрозий роговицы при синдроме «сухого» глаза; профилактике формирования грубых послеоперационных рубцовых тканей; при создании объема тканей при хирургическом лечении больных с липодистрофией; ревитализации кожи для

создания омолаживающего и косметического эффекта; при хирургическом лечении травм периферических нервов и сухожилий; регенерации миометрия матки.

В экспериментальных работах по созданию биомедицинских клеточных продуктов (эквивалента хрящевой ткани) разрабатывают тканеинженерные конструкции с применением различных трехмерных полимерных гидрогелевых матриксов [62, 63]. При этом инъекционная форма гетерогенного имплантируемого геля СФЕРО®гель обладает регенераторным воздействием на клетки костной ткани, доказанным на экспериментальной модели [62, 63, 64].

Механизм терапевтического действия композиции гетерогенного имплантируемого геля СФЕРО®гель как резорбируемого биомиметика ВКМ заключается в стимулировании процессов пролиферации и дифференцировки клеток с последующим замещением ВКМ, синтезируемым клетками. Наличие регенераторных свойств композиции гетерогенного имплантируемого геля СФЕРО®гель (резорбируемого биомиметика ВКМ) обуславливает положительные результаты лечения пациентов с различными травмами и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательного аппарата.

Варьируя степень сшивки, размер микрочастиц биополимерного гидрогеля в диапазоне от 30 до 300 мкм и отношение твердой (микрочастицы) и жидкой фаз был создан линейный ряд имплантатов, отличающихся временем биодеградации и реологическими свойствами в вариантах LIGHT, MEDIUM, LONG. Преобладание упругих свойств над вязкостными позволяет препарату СФЕРО®гель оставаться в области его имплантации до полной резорбции и дает возможность использовать его как для внутрисуставного, так и для внесуставного введения. Доклинические исследования формируют основную научную базу по биологическому обоснованию клинического использования СФЕРО®гель в медицинской практике [64].

В эксперименте по созданию тканеинженерной конструкции хрящевой ткани с применением СФЕРО®гель в качестве матриксной среды было показано, что к 42-м суткам наблюдается увеличение клеточной массы, прорастание клеток в толщу биоимплантата и увеличение количества ВКМ, вырабатываемого клетками,

привитыми на субстрат СФЕРО®гель. Клетки активно пролиферировали и вырабатывали компоненты собственного ВКМ, в частности гликозаминогликаны и коллаген II типа, которые постепенно замещали резорбирующийся гидрогелевый матрикс, что может говорить о начале формирования *in vitro* тканеинженерной конструкции, выявлено прогрессивное увеличение массы коллагеновых волокон и гликозаминогликанов.

Эксперимент позволил сделать предположение, что на отдаленном сроке после инъекции собственный формирующийся ВКМ постепенно заместит резорбирующийся временный биополимерный матрикс СФЕРО®гель с образованием полностью аутентичной костной ткани [61].

Проведенные многочисленные исследования в условиях *in vitro* и *in vivo* доказали способность биоимплантата СФЕРО®гель длительное время поддерживать жизнедеятельность клеток, включая процессы дифференциации, пролиферации и синтеза собственного ВКМ, который постепенно замещает резорбирующийся биоимплантат [21, 62, 63, 64].

Клинические исследования постмаркетингового уровня демонстрируют эффективность и безопасность препарата при использовании в практической медицине для лечения пациентов с показаниями: остеоартроз (ОА) I–IV степени любых суставов, травмы суставов, хронические суставные боли после травм суставов, профилактика остеоартрита после оперативных вмешательств, интенсивных физических нагрузок. При проведении проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования было достоверно установлено положительное действие внутрисуставного введения СФЕРО®гель в течение не менее 3-х месяцев пациентам с ОА коленного сустава: уменьшение боли и улучшение функциональной активности сустава при хорошей переносимости инъекции препарата [47, 61, 126]. В качестве противопоказаний отмечены: индивидуальная непереносимость животного белка, синовит, активная стадия аутоиммунного заболевания, курс иммунотерапии, инфекции суставов, околоуставных и других тканей, острые специфические и неспецифические поражения кожи в зоне введения, хондроматоз, гемартроз, острая травма,

паранеопластический артрит, патологическая кровоточивость, опухолевые процессы.

В качестве нежелательных реакций при применении СФЕРО®гель возможна небольшая боль в месте инъекции, синовит и артралгия (за счет отёка), местное покраснение и повышение температуры. Во всех перечисленных случаях показана симптоматическая терапия [51, 57, 61].

Таким образом, анализ изученного научного материала показал актуальность проблемы лечения атрофических ложных суставов костей верхних конечностей, основные патогенетические аспекты, частоту и причины возникновения нарушения репаративной регенерации костной ткани. Предложенные хирургические методы лечения сложны, трудоемки, связаны с большими затратами времени и материальных ресурсов. Они помогают создать условия для сращения ложного сустава, но и среди них нет идеального метода, который бы имел неоспоримые преимущества и стимулировал остеогенный потенциал кости. Поэтому ведется поиск новых материалов, тканей, имплантатов и трансплантатов, которые позволили бы улучшить результаты лечения пациентов с данной патологией. При этом множество экспериментальных работ показывает перспективы биоинженерного подхода к решению данной проблемы, но отсутствуют данные о клиническом применении биопрепаратов. Наша работа направлена на достижение этой цели путем применения биodeградируемого геля для улучшения регенерации костной ткани у пациентов с атрофическими ложными суставами верхних конечностей.

## ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

Диссертационная работа построена как **клиническое** проспективное контролируемое одноцентровое **исследование**, которое проведено в отделениях центра травматологии и ортопедии ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации (далее — ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» МО РФ) с 2018 по 2021 гг. В исследование включено 126 пациентов с атрофическими ложными суставами костей верхних конечностей.

**Критерии включения:** пациенты обоих полов, возраст старше 18 лет, с атрофическими ложными суставами ключицы (средняя треть), плечевой кости и предплечья (области диафиза), у которых были показания к хирургическому лечению — остеосинтезу и костной пластике атрофического ложного сустава.

**Критерии невключения:** внутрисуставные переломы, гипертрофические и инфицированные ложные суставы, циркулярные дефекты кости и мягких тканей, наличие сопутствующих заболеваний (ASA III и выше), повреждение нервов, тяжелые ишемические повреждения верхней конечности (ишемия Фолькмана), осложнения лечения, недоступность пациента или отказ от участия в исследовании.

Наблюдение за пациентами проводилось в течение года после выздоровления, затем ежегодно до настоящего времени.

### 2.2 Характеристика пациентов

При поступлении проводили плановое обследование пациента, диагностику ложного сустава и отбор по критериям включения. Отобрано 126 пациентов, из которых в процессе лечения было исключено 18 пациентов (осложнения у 13 пациентов (анализ в отдельной главе 4) и отказ от участия в исследовании 5 пациентов).



Таким образом, в исследование вошло 108 пациентов, среди них было 84 (77,8%) мужчины и 24 (22,2%) женщины, средний возраст составил  $35,9 \pm 15,1$  лет (мин. 20 лет, макс. 68 лет), распределение пациентов по возрасту представлено на Рисунке 1.

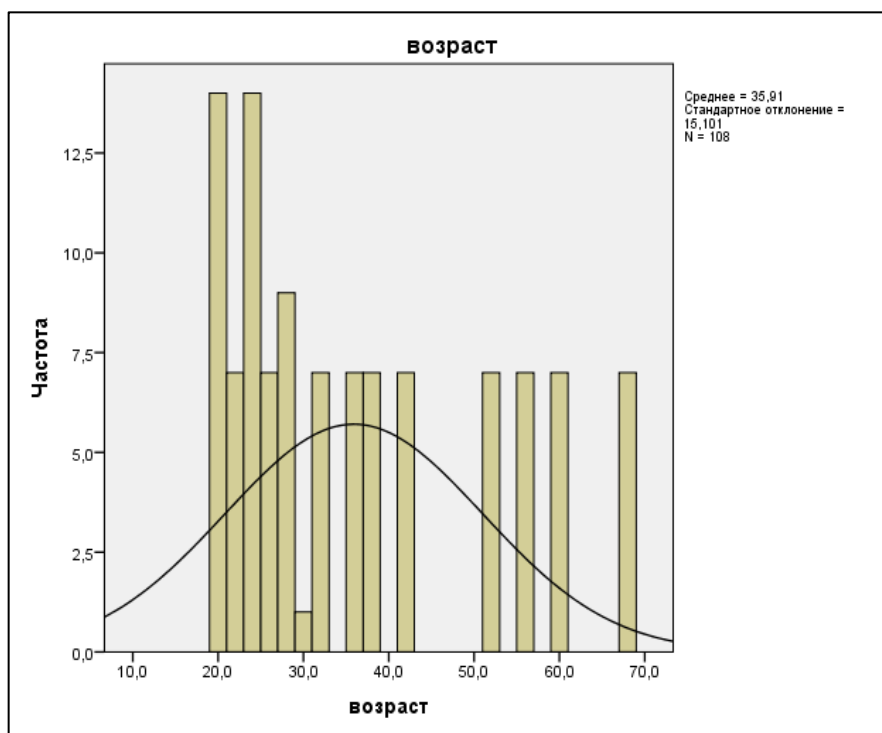


Рисунок 1 – Распределение пациентов по возрасту

Индекс массы тела (ИМТ) пациентов составил  $29,1 \pm 4,5$   $\text{кг}/\text{м}^2$  (мин. 20  $\text{кг}/\text{м}^2$ , макс. 35  $\text{кг}/\text{м}^2$ ), без серьезной сопутствующей патологии (по шкале Американского общества анестезиологов ASA I–II). Ожирение и сопутствующие заболевания гормонального или обменного генеза напрямую влияют на формирование ложных суставов костей, поэтому данные пациентов мы не включали в исследование. Распределение пациентов по ИМТ представлено на Рисунке 2.

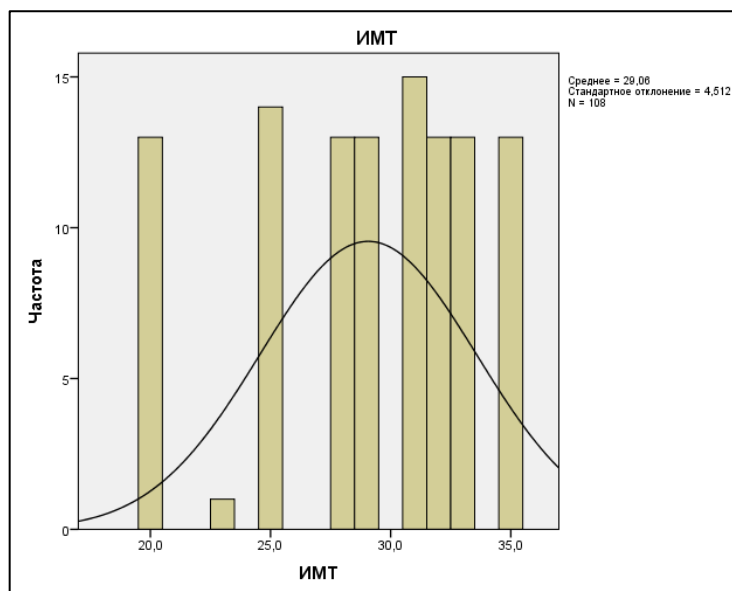


Рисунок 2 – Распределение пациентов по ИМТ.

Средняя длительность предшествующего лечения составила  $295,3 \pm 75,8$  суток от момента травмы до этапа госпитализации в ГВКГ им. Н.Н. Бурденко по поводу ложного сустава, при этом все пациенты первично лечились в других лечебных заведениях Минздрава РФ или МО РФ. Распределение пациентов по предоперационному периоду представлено на Рисунке 3.

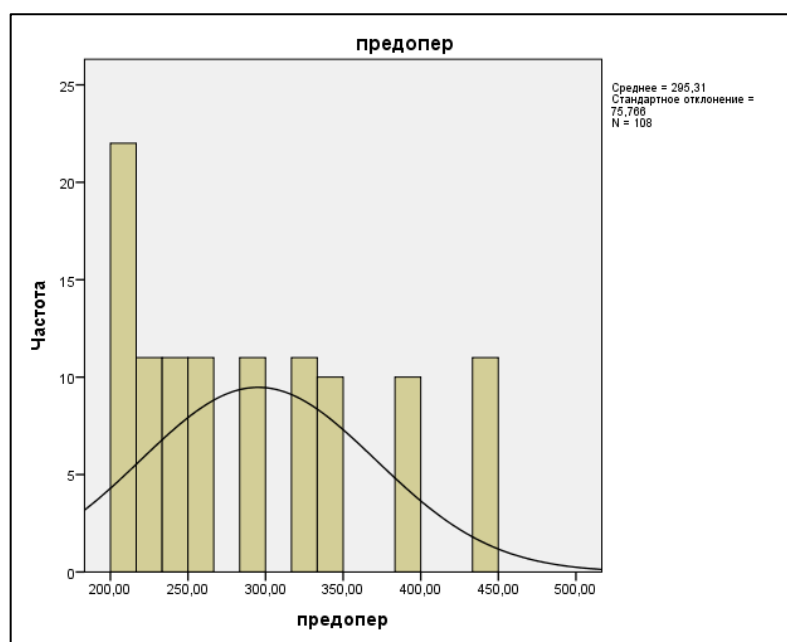


Рисунок 3 – Распределение пациентов по предоперационному периоду.

Пациенты, прошедшие отбор для исследования, были разделены по анатомической локализации (ключица, плечо и предплечье) и случайным образом на две группы (1:1). Первой группе пациентов предлагали хирургическое лечение: остеосинтез кости (или реостеосинтез) и костную пластику с применением биодеградируемого геля (СфероГель®Long, АО «БИОМИР сервис»), объясняя его строение, необходимость и цель применения, механизм действия и ожидаемый результат с включением в основную I группу (n=52, 48,2%) исследования. Другой группе пациентов предлагали остеосинтез кости (или реостеосинтез) и костную пластику без применения биодеградируемого геля. Данных пациентов относили во II группу (n=56, 51,8%). У всех пациентов до начала исследования было получено информированное согласие на проводимое исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГКУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» МО РФ (протокол № 193 от 29.04.2017 г.) и ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» МО РФ (протокол № 219 от 18.09.2019 г.).

Остеосинтез выполняли пластинами с угловой стабильностью винтов. Ложные суставы у 16 (14,8%) пациентов были получены при консервативной тактике лечения перелома, у 75 (69,4%) пациентов в анамнезе был выполнен первичный остеосинтез (из них у 12 (11,1%) выполнили удаление металлоконструкций), у 17 (31,5%) пациентов остеосинтез выполнялся дважды, при этом у 5 пациентов причиной повторной операции были переломы или миграции металлоконструкций, у остальных 12 пациентов — операции по поводу ложного сустава кости.

По анатомической локализации ложные суставы костей верхних конечностей диагностированы следующим образом: ключица — у 35 (32,4%) пациентов, кости предплечья — у 39 (36,1%), плечевая кость — у 34 (31,5%). Распределение пациентов по группам, полу и возрасту, количеству предшествующих операций и длительности лечения представлено в Таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациентов по полу, возрасту и группам.

Показатель	Группы		Всего (n=108)	p*
	I Основная (n=52)	II Сравнения (n=56)		
Средний возраст, лет	35,8±14,9	35,9±15,4	35,9±15,1	0,958
Мужчины/Женщины	42/10	42/14	84/24	----
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,0±4,6	29,1±4,5	29,1±4,5	0,954
ASA: I/II	36/16	40/16	76/32	----
Средняя длительность предшествующего лечения, сут	298,5±77,6	292,3±74,6	295,3±75,8	0,671

\*t-критерий для независимых выборок, p<0,05.

При разделении повреждений по виду обстоятельств травмы мы выявили, что причинами атрофических ложных суставов верхних конечностей были низкоэнергетические травмы — 74 (68,5%) случая: бытовые — 44 (40,7%), спортивные — 30 (27,8%); высокоэнергетические — 34 (31,5%): ДТП — 22 (20,4%), кататравма — 12 (11,1%). Переломы при политравме были у 9 (8,3%) пострадавших. Распределение пациентов по типу травмы и группам исследования представлено в Таблице 2.

Таблица 2 - Распределение пациентов по типу травмы.

Вид повреждения	Группы		Всего (n=108)
	I Основная (n=52)	II Сравнения (n=56)	
<b>Низкоэнергетические травмы:</b>			
1. Бытовые	24 (22,2%)	20 (18,5%)	44 (40,7%)
2. Спортивные	15 (13,9%)	15 (13,9%)	30 (27,8%)
<b>Высокоэнергетические травмы:</b>			
1. ДТП	9 (8,4%)	13 (12,1%)	22 (20,4%)
2. Кататравма	4 (3,7%)	8 (7,3%)	12 (11,1%)
Итого:	52 (48,2%)	56 (51,8%)	108 (100%)

При анализе переломов по классификации АО/ОТА переломы ключицы типа 15-B1 (спиральный простой) составляли 3 (2,8%) случая, 15-B2 (спиральный с угловым фрагментом) — 19 (17,6%) пациентов и 15-B3 (спиральный сложный) — 13 (12,0%). Переломы диафиза костей предплечья типа В имели место в 19 (17,6%)

случаях и типа С — в 20 (18,5%). Переломы диафиза плечевой кости были у 34 (31,5%) пациентов типа В у 14 (13,1%) пациентов и типа С — у 20 (18,4%) пациентов. Распределение пациентов по локализации и типу перелома в группах исследования представлено в Таблице 3.

Таблица 3 – Распределение пациентов по локализации и типу перелома (по классификации АО/ОТА).

Сегмент (код АО)	Группы		Всего (n=108)
	I Основная (n=52)	II Сравнения (n=56)	
<b>Ключица (15):</b>	<b>18 (16,7%)</b>	<b>17 (15,7%)</b>	<b>35 (32,4%)</b>
15-В1 Спиральный простой	2 (1,9%)	1 (0,9%)	3 (2,8%)
15-В2 Спиральный с угловым фрагментом	10 (9,2%)	9 (8,4%)	19 (17,6%)
15-В3 Спиральный сложный	6 (5,5%)	7 (6,6%)	13 (12,0%)
<b>Предплечье (2):</b>	<b>19 (17,6%)</b>	<b>20 (18,5%)</b>	<b>39 (36,1%)</b>
22-В	10 (9,2%)	9 (8,4%)	19 (17,6%)
22-С	9 (8,4%)	11 (10,1%)	20 (18,5%)
<b>Плечо (1):</b>	<b>15 (13,9%)</b>	<b>19 (17,6%)</b>	<b>34 (31,5%)</b>
12 В	5 (4,7%)	9 (8,4%)	14 (13,1%)
12 С	10 (9,2%)	10 (9,2%)	20 (18,4%)

При анализе сроков сращения ложных суставов, функциональных результатов лечения целесообразно сравнивать не только группы I (с применением биодеградируемого геля) и II (без применения биодеградируемого геля), но и по анатомической локализации, так как результаты (особенно сроки консолидации) в значительной мере зависят от данного фактора, поэтому мы разделили каждую из групп на подгруппы, согласно анатомической локализации, которых получилось в общем количестве 6, две подгруппы пациентов с ложными суставами ключицы (1 с применением БМКГ, 2 — без применения БМКГ), две с ложными суставами предплечья (3 — с применением БМКГ и 4 — без применения БМКГ), и две подгруппы с ложными суставами плечевой кости (5 подгруппа — с применением БМКГ и 6 подгруппа — без применения БМКГ), количество пациентов по группам и подгруппам представлено в Таблице 4.

Таблица 4 - Распределение пациентов по локализации, группе и подгруппе.

Сегмент	Группы		Всего (n=108)
	I Основная (n=52)	II Сравнения (n=56)	
Ключица (К)	18 (16,7%) <b>1 подгруппа</b>	17 (15,7%) <b>2 подгруппа</b>	35 (32,4%)
Предплечье (Пр)	19 (17,6%) <b>3 подгруппа</b>	20 (18,5%) <b>4 подгруппа</b>	39 (36,1%)
Плечо (П)	15 (13,9%) <b>5 подгруппа</b>	19 (17,6%) <b>6 подгруппа</b>	34 (31,5%)

Таким образом, при детальном анализе демографических данных можно утверждать, что статистически значимой разницы между пациентами разных групп и подгрупп не было (по полу, возрасту, типу перелома и механизму травмы, другим показателям), распределение являлось равномерным и одинаковым, и это дало нам все основания для сравнения групп между собой для определения значимости различных видов хирургического вмешательства, направленные на сращение ложного сустава, степень восстановления функции конечности.

### 2.3 Методы исследования

Диагностика ложного сустава базируется на клинической и рентгенологической картине.

Клиническими признаками ложного сустава являются: боли и подвижность в области перелома, болезненность при осевой нагрузке или движениях конечности. При этом боли при движениях и осевой нагрузке при ложных суставах верхних конечностей могут быть менее выражены в отличие от нижней конечности. Осевая нагрузка сопровождается болевым синдромом, при боковой нагрузке отмечается подвижность на уровне перелома. Также могут быть локальный отёк, сохраняющаяся гипертермия и покраснение кожи, однако лабораторные показатели воспаления (лейкоцитоз, сдвиг влево лейкоцитарной формулы в сторону палочкоядерных нейтрофилов, СОЭ, С-реактивный белок) могут быть в

норме. Все пациенты были обследованы на наличие инфекции. При выявлении признаков воспаления ложный сустав признавался инфицированным, и пациенты исключались из нашей группы с дальнейшей иной тактикой их лечения.

При наличии имплантата (пластины или интрамедуллярного штифта) клинические признаки могут быть не выражены, но будут иметь место рентгенологические признаки ложного сустава: расширение линии перелома, которая прослеживается отчетливо, недостаточно выраженная костная мозоль, при этом может быть склероз концов кости и облитерация костномозгового канала. При наличии рентгенологических признаков расшатывания фиксаторов в данные сроки или их перелома также ставили диагноз атрофического ложного сустава. Все пациенты в нашем исследовании были по сроку наблюдения не меньше двойного срока консолидации перелома данной локализации.

Таким образом, в наше исследование были включены пациенты с атрофическими ложными суставами костей верхней конечности, у которых с момента перелома прошло не менее двух сроков сращения, у всех были показания к остеосинтезу или повторному остеосинтезу с костной пластикой, пациентам основной группы применяли при костной пластике биодеградируемый гель.

### **2.3.1 Клиническое обследование и тестирование по шкалам**

Болевой синдром оценивали визуально-аналоговым методом по шкале ВАШ с 10-сантиметровой системой оценки [112]., который заключается в том, что пациент на неградуированной линейке длиной 10 см отмечает точку, соответствующую, по его мнению, степени выраженности боли, от оценки «боли нет» слева по шкале до крайней правой границы, которая описывается как «нестерпимая боль». На обратной стороне линейки нанесены миллиметровые деления, по которым исследователь снимает значение и заносит в базу данных, при этом при длине отрезка до 4 мм значение сокращается до меньшего полного значения, при 5 мм и более — в сторону большего полного значения (Рисунок 4).

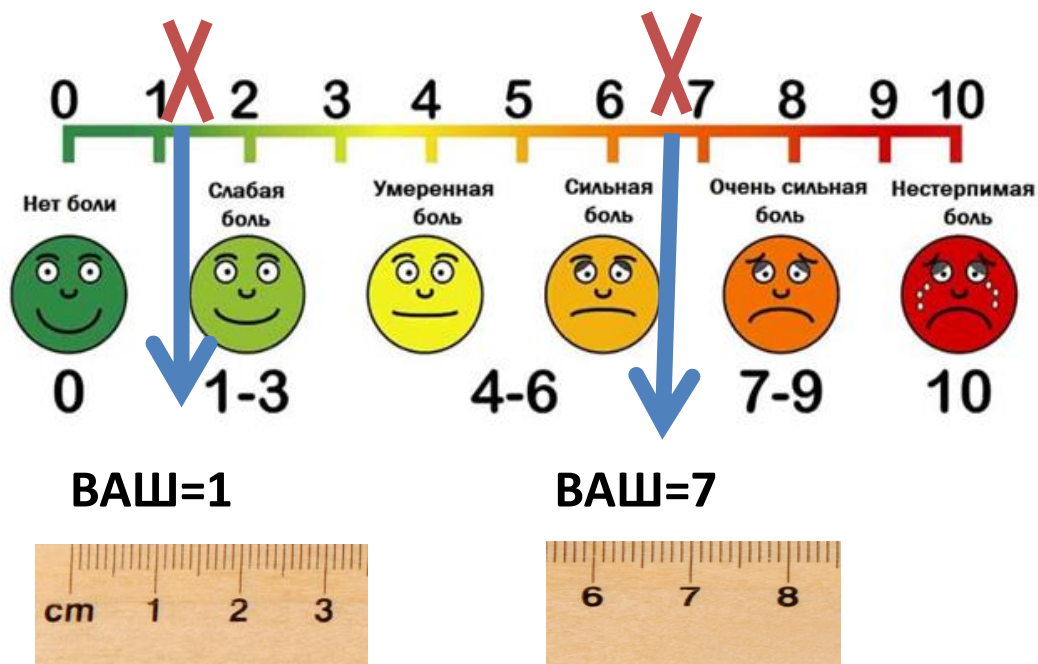


Рисунок 4 - Методика определения болевого синдрома по шкале ВАШ (см).

До операции и в сроки 3, 6 и 12 месяцев после хирургической операции врач-исследователь регистрировал болевой синдром при осмотре пациентов в сантиметрах по методике ВАШ от 0 (без боли) до 10 (с сильной болью).

Учитывая то, что мы объединили в группы пациентов с различной локализацией ложных суставов и различными сроками наблюдения перед операцией, исследование активных и пассивных движений в смежных суставах, а также их объем, мы не производили, ввиду невозможности статистической обработки данного материала. Тем более что при локализации ложного сустава в области ключицы нарушений в объёме движений плечевого сустава практически не выявили, поэтому результаты тестирования по шкалам являются более объективным.

Функциональные исходы лечения оценивали по специализированной шкале, разработанной 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). Шкала DASH (The Disabilities of the Arm, Shoulder and Hand Score, 2006) [110], согласно которой отличным считали результат в диапазоне от 0 до 8 баллов, хорошим — от 9 до 20



баллов, удовлетворительным — от 21 до 35 баллов и неудовлетворительным – >35 (макс. 100) баллов .

Для оценки качества жизни всех пациентов применяли опросник SF-36 (максимальная положительная оценка 100 баллов за 10 пунктов). Опросник SF-36 (не специализированный) разработан корпорацией RAND для «Оценки результатов лечения» (Medical Outcomes Study), состоит из 36 вопросов, которые формируют восемь шкал: физическое функционирование (ФФ), ролевое физическое функционирование (РФФ), боль (Б), жизнеспособность (Ж), общее здоровье (ОЗ), социальное функционирование (СФ), ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ), психическое здоровье (ПЗ).

Пациентов тестировали по шкалам DASH и SF-36 перед операцией и после операции в 3 и 6 месяцев и 1 год.

### **2.3.2 Инструментальные методы**

Рентгенологическая диагностика ложного сустава заключалась в определении отчетливой линии перелома, склерозирования концевых отделов дистального и проксимального отломков, в слабости выраженности костной мозоли или вообще её отсутствие, но что очень важно в рентгенологической диагностике — это образование костной «пробки», то есть костномозговой канал на обоих концах кости был закрыт, а при наличии фиксатора имели признаки его нестабильности, что представлено на Рисунке 5.



Рисунок 5 - Рентгенограмма костей предплечья, атрофический ложный сустав диафиза локтевой кости в верхней трети, фиксированный пластиной.

Рентгенологические признаки атрофического ложного сустава, в отличие от гипертрофического, определяются не сложно, характеризуются отсутствием или незначительными объемами костной мозоли, отломки могут быть истончены, в виде «сосульки», при выраженной подвижности, когда образуется так называемый болтающийся сустав, что иллюстрируют рисунки 6 и 7.

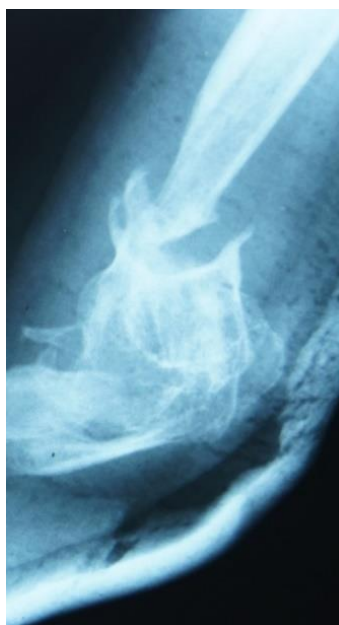
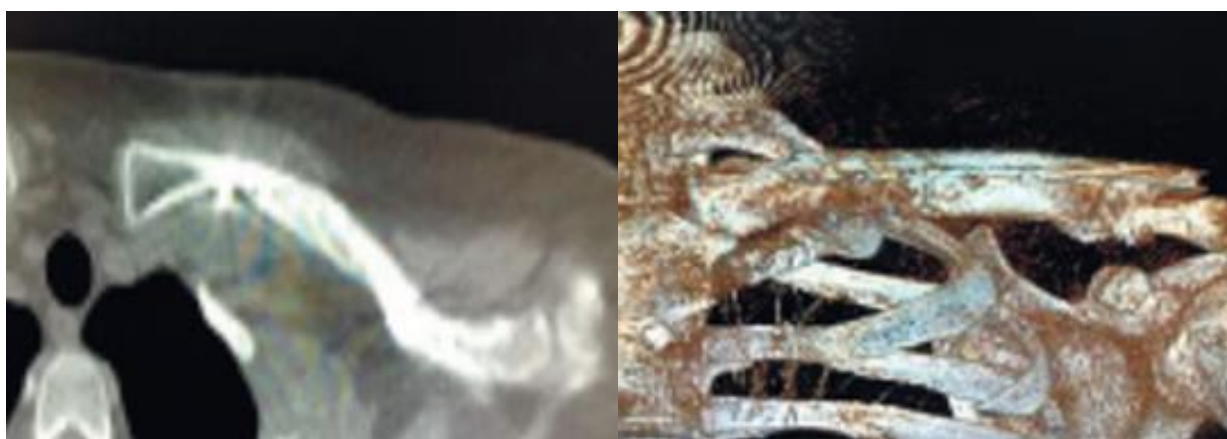


Рисунок 6 - Рентгенограмма правого локтевого сустава (костный анкилоз) и атрофический ложный сустав дистальной трети диафиза плечевой кости.



Рисунок 7 - Рентгенограмма костей предплечья, атрофический ложный сустав левой локтевой кости на границе верхней и средней трети.

**Компьютерная томография (КТ).** В трудных случаях при сложной линии перелома рентгенологическая диагностика может быть дополнена КТ, которая позволяет точно определить повреждение суставных поверхностей, сращение перелома или консолидацию ложного сустава, имеет возможность построения 3D-модели перелома, дифференцировать тип перелома и другие детали повреждения (Рисунок 8).



а

б

Рисунок 8 - КТ сросшегося ложного сустава: *а* — томограмма, *б* — 3D-картина.

Данные КТ в динамике позволяют оценить плотность межфрагментарных отломков, что делает возможным диагностировать сращение ложного сустава. Кроме того, КТ позволяет проводить исследования при наличии металлоконструкций, что также немаловажно.

Рентгенологические данные и результаты КТ-исследований мы использовали как конечные результаты: то есть «да», если есть сращение, и «нет», если признаков сращения не наблюдалось.

Признаком сращения считали восстановление непрерывности кортикальной пластинки кости и костную интеграцию трансплантата, которая проявлялась в виде слияния отсутствия границы между костной структурой трансплантата и реципиентной кости (Рисунок 9).



Рисунок 9 - Рентгенологические признаки сращения ключицы и остеointеграции трансплантата.

Показания для рентгенографии в обеих группах пациентов и периодичность были одинаковыми, не отличались от общепринятых при лечении травм данной локализации и определялись лечащим врачом. Показанием для КТ являлись сомнительные результаты рентгенографии .

Признаки сращения оценивались параллельно и независимо врачами травматологом и рентгенологом, который не участвовал в исследовании и не знал, к какой группе пациент принадлежал. Если мнения расходились, назначали и анализировали данные КТ. При совпадении мнений рентгенолога и лечащих врачей

отмечали дату исследования, которую признавали «датой сращения», и в дальнейшем ее использовали в исследовании для расчета периода (или срока) сращения.

## **2.4 Методы статистической обработки данных**

Данные исследования 108 пациентов с ложными суставами костей верхних конечностей, полученные в ходе работы, введены в базу данных Excel (Microsoft Office 2003, Редмонд, Вашингтон), проведен анализ с использованием статистической программы SPSS 22.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс). Для построения графиков и таблиц применялись редакторы Excel и Word 2010 с привлечением специалистов госпиталя из отделения медицинской статистики. непрерывные переменные сравнивались с использованием независимых t-тестов для непарных переменных, парного t-теста для парных (согласованных) переменных и одностороннего ANOVA для нескольких переменных. Для непараметрических данных и малых групп ( $n > 30$ ) задействовали критерий Манна–Уитни. Статистическая значимость была установлена на уровне  $p < 0,05$  для всех статистических тестов.

Методы статистической обработки соответствовали дизайну исследования и поставленным задачам с достаточной достоверностью.

## **2.5 Методика стандартного лечения атрофического ложного сустава**

Хирургическое лечение атрофических ложных суставов включает некоторые этапы операции, которые иллюстрирует клинический пример пациента второй группы (контрольной) П., 56 лет. В марте 2018 г. (по данным медицинской документации) при падении получил травму: закрытый оскольчатый перелом левой ключицы в средней трети с незначительным смещением отломков, репозиция не проводилась, наложена гипсовая повязка на 6 недель. При рентгенографии выявлена костная мозоль, гипс снят и назначена реабилитация.

Через три месяца после окончания лечения постепенно появились боли в области ключицы при нагрузке, дополнительную травму отрицает, затем появились деформация и ощущение подвижности в области ключицы. На контрольной рентгенографии через 8 месяцев после снятия гипса диагностирован атрофический ложный состав левой ключицы. Рентгенография и вид пациента представлены на Рисунке 10.

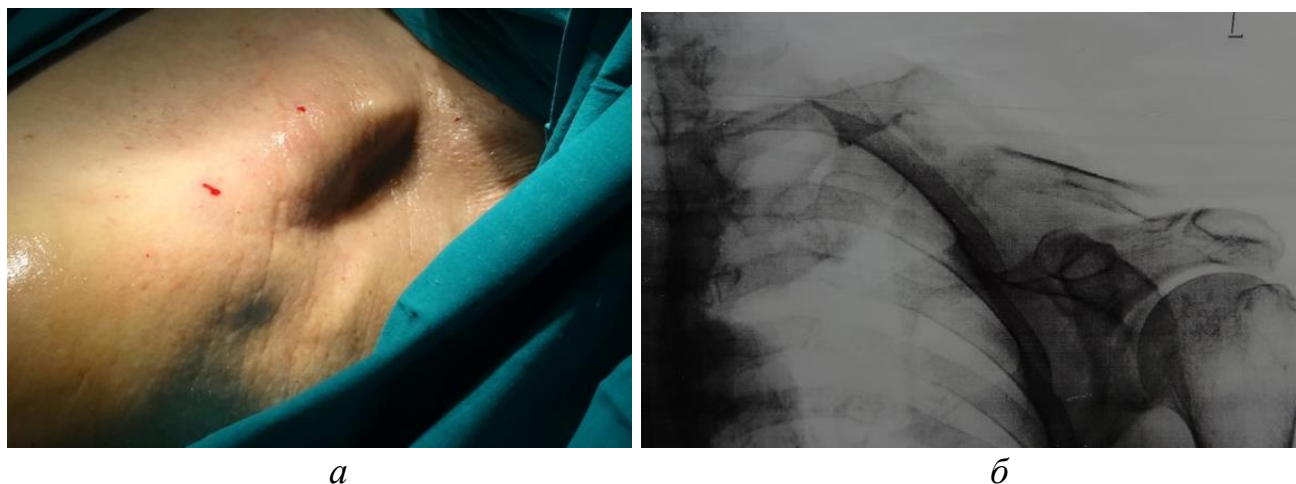


Рисунок 10 – Вид пациента на операционном столе: *а* – деформация в области левой ключицы; *б* – рентгенография левой ключицы (негатив) – атрофический ложный сустав в средней трети.

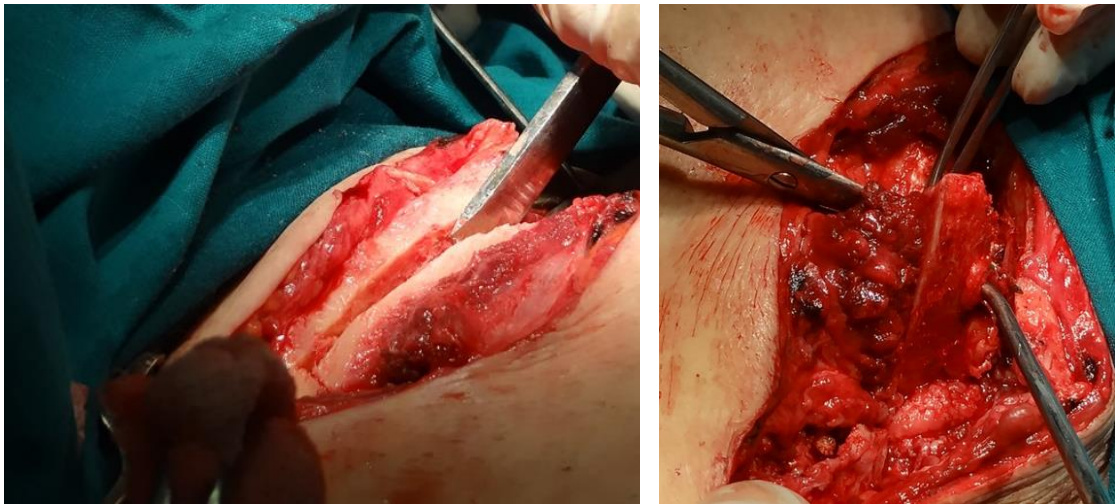
Принято решение об оперативном лечении: остеосинтез ключицы и костная пластика атрофического ложного сустава костным аутотрансплантатом. После рассечения мягких тканей выделены костные отломки ключицы, выполнены удаление рубцовой ткани между отломками и частичная резекция участков аваскулярной кости (Рисунок 11).



Рисунок 11– Вид операционной раны: выделены отломки левой ключицы.

Декортикация области перелома является одним из элементов хирургического вмешательства, заключающаяся в плоскостной резекции поверхностных слоев кости в зоне атрофического ложного сустава. При этом иссекали склерозированные, плохо кровоснабжаемые края костных отломков до появления «кровяной росы», «иссекают рубцы» и интерпонирующие ткани между отломками — рубцы, фрагменты мышц, мелкие костные осколки (при выраженном диастазе между отломками более 3–5 мм), удаляют патологическую эндостальную мозоль (в костномозговом канале), препятствующую прорастанию эндостальных сосудов.

Далее в области крыла левой подвздошной кости выполняли рассечение мягких тканей и выделялся участок гребня подвздошной кости для формирования аутотрансплантата (Рисунок 12).



*а*

*б*

Рисунок 12 – Вид операционной раны левой подвздошной кости:  
*а* – формирование костного трансплантата, *б* – отсечение мягких тканей.

Следующий этап операции — это репозиция отломков (Рисунок 13), но она, по понятным причинам, не могла быть анатомической в виду патологических процессов, связанных с неполноценной регенерацией костных отломков и их частичным рассасыванием.



Рисунок 13 – Вид операционной раны:  
 репозиция костных отломков левой ключицы.

Очень важным фактором первичной операции было удаление костных фрагментов, которые были лишены связи с мягкими тканями и надкостницей. Поэтому при первичной операции не удавалось добиться необходимой стабильности и контакта между отломками, что было одной из причин образования ложного сустава.



При операции по поводу атрофического ложного сустава удаляли явно аваскулярные части костных отломков и костной мозоли, если они мешали плотному контакту при остеосинтезе. Плотный контакт или, если возможно, компрессия между отломками, восстановление длины сегмента, устранение осевого и ротационного компонентов деформации, стабильная фиксация — всё это считали главными задачами хирургического вмешательства. Если при этом возникает значительное укорочение длины сегмента, то необходимо планировать какие-либо возможные методы удлинения кости, но в нашей выборке при репозиции и устранении деформаций укорочения сегментов конечности не было, поэтому мы смогли добиться плотного контакта между отломками, удлинения кости не потребовалось.

Стабилизацию костных отломков выполняли накостными или внутрикостными конструкциями исходя из первичного варианта остеосинтеза. В случаях первичного применения накостных пластин старались выполнить также накостный остеосинтез более массивной конструкцией, сохраняя интрамедуллярный канал и его сосудистую сеть (Рисунок 14).



Рисунок 14 – Вид операционной раны:  
репозиция и остеосинтез левой ключицы LCP пластиной.

При первичном остеосинтезе интрамедуллярным фиксатором старались сохранять надкостничную сеть кровоснабжения и задействовать для фиксации интрамедуллярный блокируемый штифт (большого диаметра или длины). При остеосинтезе в нашем исследовании мы следовали принципам и использовали фиксаторы, предложенные AO/ASIF.

Для биологической стимуляции регенерации мы прибегали к невазуляризированной костной пластике, позволяющей перекрыть зону перелома костным ауто трансплантатом, который в «свободном» варианте является матриксом для формирования на этом месте новой костной ткани (Рисунок 15).

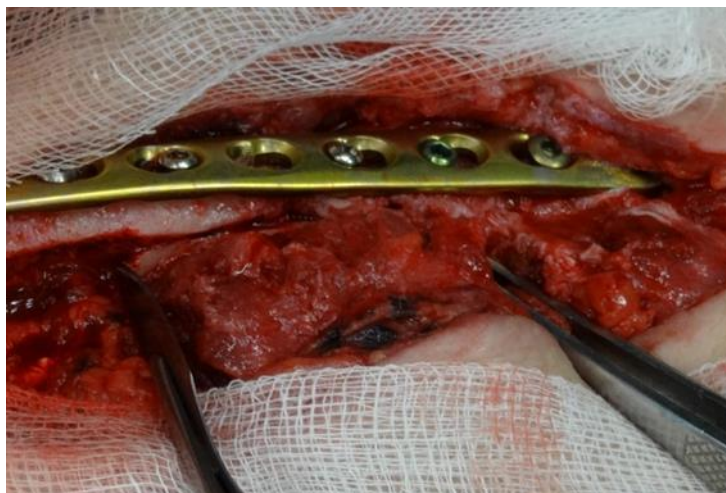


Рисунок 15 – Вид операционной раны: костная пластика после остеосинтеза левой ключицы LCP пластиной.

Выполняли гемостаз, послойно ушивали рану и в послеоперационном периоде накладывали иммобилизацию типа Смирнова–Ванштейна на срок 4–6 недель (Рисунок 16).

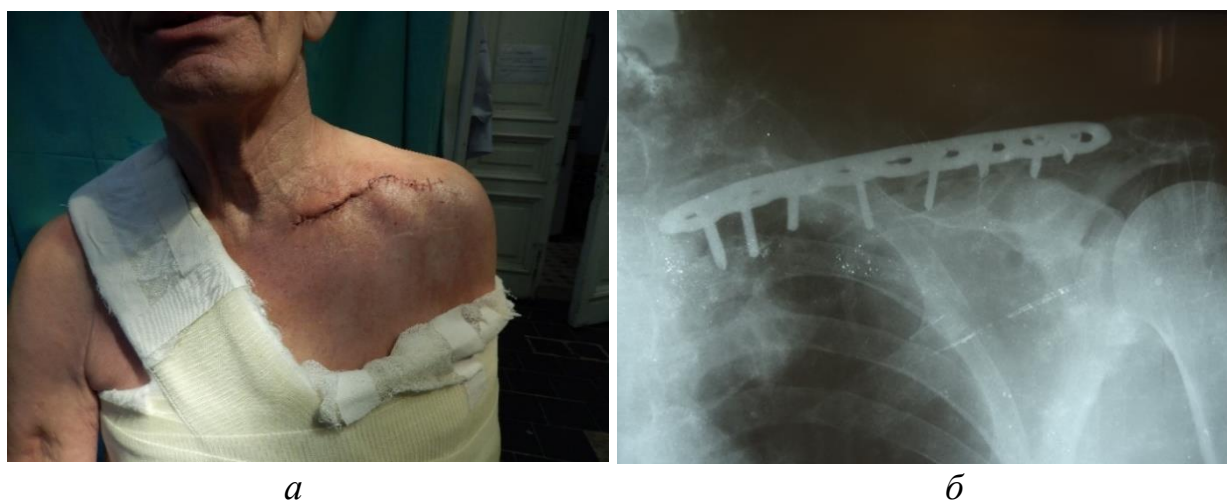


Рисунок 16 – Вид пациента: *a* – рана в области левой ключицы зажила, конечность фиксирована; *б* – рентгенография левой ключицы.

Клинический пример лечения ложного сустава костей предплечья. Пациент К., 67 лет, получил травму: закрытый диафизарный перелом обеих костей предплечья в нижней трети со смещением отломков в декабре 2018 г. По месту жительства ему выполнен остеосинтез локтевой кости пластиной и лучевой кости интрамедуллярным штифтом и через 9 месяцев после операции диагностировано сращение перелома локтевой кости и ложный сустав лучевой кости, по поводу чего интрамедуллярная конструкция была удалена. Пациент направлен в ГВКГ им. Н.Н.Бурденко для лечения. Рентгенограммы представлены на Рисунке 17.



Рисунок 17 – Рентгенография правого предплечья и кисти: *а* – переднезадняя проекция; *б* – боковая проекция; локтевая кость фиксирована пластиной, перелом сросся; лучевая кость в нижней трети - перелом не сросся, костная мозоль выражена слабо – атрофический ложный сустав.

Принято решение выполнить внутреннюю фиксацию LCP пластиной и костную пластику трансплантатом из гребня подвздошной кости ложного сустава лучевой кости (Рисунок 18), а пластину из области локтевой кости не удалять из-за особенностей пациента: очень тонкое предплечье, отсутствие подкожной жировой клетчатки и малоподвижные грубые послеоперационные рубцы.



*a*

*б*

Рисунок 18 – Интраоперационная картинка: *a* – внутренняя фиксация пластиной; *б* – костный трансплантат укладывается в области атрофического ложного сустава.

При контрольной рентгенографии (Рисунок 19) положение металлоконструкций и трансплантата правильное, фиксация стабильная. В связи с высокой травматичностью операции по выделению костных отломков, резекцией атрофичных участков кости и рубцовых тканей, внедрением объемного ауто трансплантата и массивной пластины для остеосинтеза, травматизацией мышц и сухожилий предплечья была наложена гипсовая лонгетная повязка с целью создания покоя и обеспечения оптимальных условий для заживления мягкотканной раны.



*a*

*б*

Рисунок 19 – Рентгенография костей правого предплечья: *a* – переднезадняя проекция; *б* – боковая проекция.

После купирования отёка и заживления раны лонгетную повязку сняли и начали раннее реабилитационное лечение, которое сопровождалось значительными трудностями, обусловленными контрактурой кистевого сустава. Ложный сустав консолидировался через 6 месяцев после операции (Рисунок 20*а*). В течение 12 месяцев после хирургического лечения по поводу ложного сустава лучевой кости пациент трижды проходил курсы стационарного реабилитационного лечения, однако функция кисти восстановлена не полностью, сохранялась сгибательно-разгибательная контрактура лучезапястного сустава и ограничение пронационно-супинационных движений кисти, что представлено на Рисунке 20*б*.



Рисунок 20 - *а* – рентгенограмма через 6 месяцев после операции – ложный сустав сросся; *б* – вид послеоперационного рубца и функция конечности через 12 месяцев после операции.

Клиническим примером лечения атрофического ложного сустава диафиза плечевой кости является пациентка Г., 69 лет, получившая низкоэнергетическую травму: закрытый косой перелом диафиза левой плечевой кости в средней трети со смещением отломков, на 3-и сутки после травмы выполнена открытая репозиция и внутренняя фиксация перелома проволочными серкляжными швами, наложена гипсовая лонгетная повязка на 6 недель после операции. После снятия повязки,

пациентка проходила реабилитацию самостоятельно без контроля врача. Через 3–6 месяцев после операции появились боли в левом плече, но пациентка продолжала работать, а через 8 месяцев после операции почувствовала подвижность в месте перелома и обратилась к травматологу по месту жительства. При выполнении рентгенографии (Рисунок 21а), диагностирован атрофический ложный сустав плечевой кости. Самостоятельно обратилась в ГВКГ им. Н.Н. Будренко, выполнено удаление серкляжных швов, остеосинтез плечевой кости LCP пластиной с угловой стабильностью и костной неваскуляризированной аутопластикой кортикально-губчатым трансплантатом из крыла подвздошной кости (Рисунок 21 б,в).

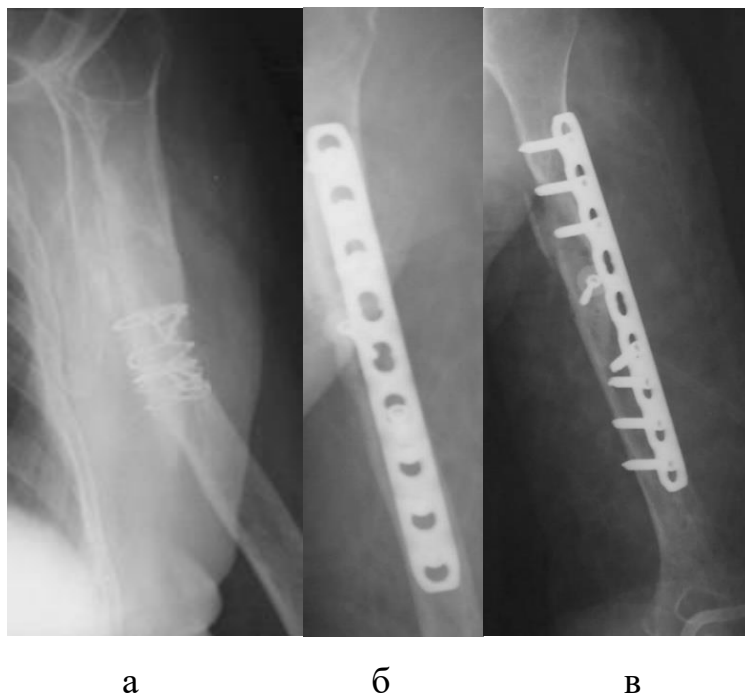


Рисунок 21 – а -Рентгенограмма плечевой кости в прямой проекции: ложный сустав средней трети после остеосинтеза проволочным серкляжем, б- рентгенограммы плечевой кости после операции переднезадняя проекция; в- боковая проекция.

В послеоперационном периоде внешняя иммобилизация не проводили, после купирования болевого синдрома начата пассивная и активная реабилитация без отягощений, консолидация ложного сустава через 4 месяца после операции признана состоявшейся, разрешена полная физическая нагрузка. Рентгенограммы и вид рубца через 6 месяцев представлены на Рисунке 22.

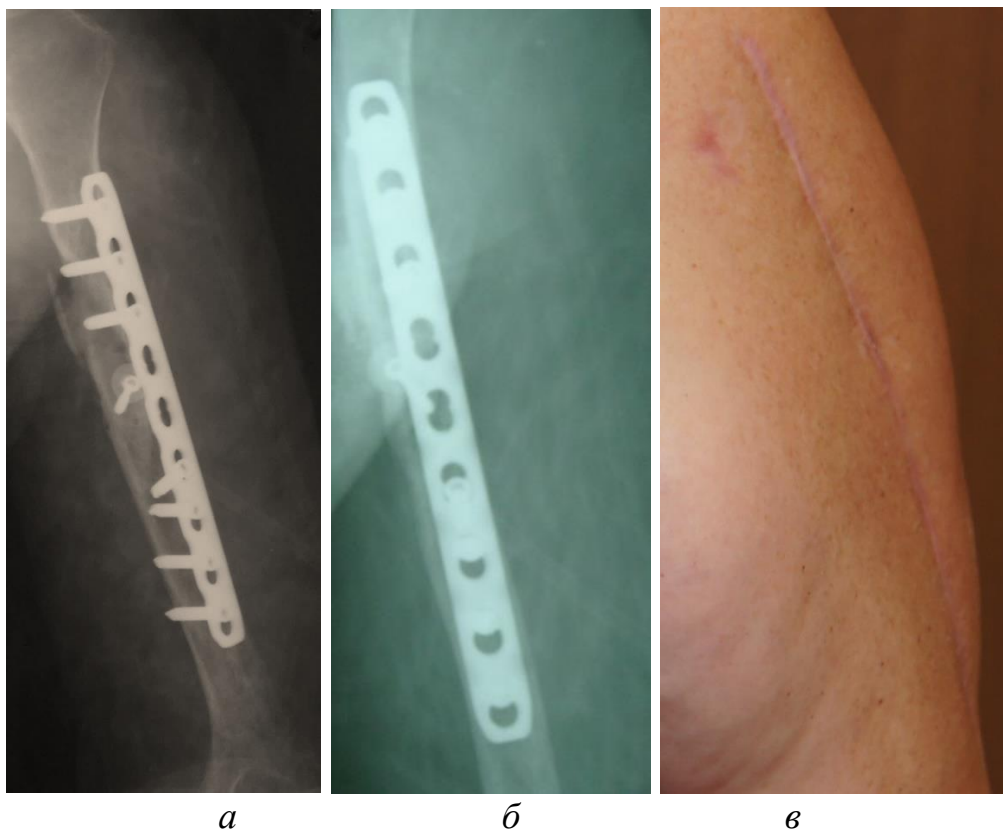


Рисунок 22 – Рентгенограммы плечевой кости через 6 месяцев после операции:  
*а* – боковая проекция; *б* – переднезадняя проекция;  
*в* – вид послеоперационного рубца.

Методика костной пластики методом свободного невааскуляризированного трансплантата хорошо изучена, и известно, что при заборе свободного невааскуляризированного ауто трансплантата, как только пересекается сосудистая сеть фрагмента кости, клетки трансплантата подвергаются острой ишемии до момента включения в сосудистую систему реципиентного ложа, при этом часть их или все они гибнут, чем обусловлено рассасывание невааскуляризированного костного ауто трансплантата. Сохранение в трансплантате наибольшего количества жизнеспособных клеточных элементов в активном состоянии является важной задачей, решение которой является основной идеей в управлении процессом репаративной регенерации кости.

## **2.6 Методика костной пластики атрофического ложного сустава с применением биодеградируемого геля (скаффолд-технология).**

Основной идеей применения биодеградируемого геля при лечении атрофических ложных суставов явилось сохранение в невааскуляризованном костном аутотрансплантате наибольшего количества жизнеспособных клеток, остеобластов в активном состоянии, которые включатся в процесс репаративной регенерации кости. Таким «ускорителем» или «сейфом» для сохранения активных клеток может служить тканеинженерная конструкция — скаффолд. Теоретическим обоснованием сочетания указанных компонентов материалов является способность биодеградируемого геля к быстрой адгезии к различным поверхностям, а также эффект интеграции и связывания с ВКМ всех составляющих элементов тканевых ниш. Сохранение транспорта специальных биологически активных протеинов, находящихся в ране, к клеткам трансплантата позволяет сохранить больше активных элементов, что может способствовать стимуляции репаративной регенерации в зоне атрофического ложного сустава.

При лечении пациентов с дефектом кости мы использовали коллагеновый биомиметик ВКМ — биодеградируемый гель и губчатую аутокость. Таким образом формировали тканеинженерную конструкцию — скаффолд. Теоретическим обоснованием сочетания указанных компонентов материалов является способность МСК к быстрой адгезии к различным поверхностям, а также эффект интеграции и связывания ВКМ всех составляющих элементов тканевых ниш МСК. Операция по предлагаемому алгоритму с использованием вещества биомиметика (биодеградируемого геля для костной пластики) одобрена комитетом по этике при ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» МО РФ.

Применение скаффолд-методики при лечении ложного сустава ключицы демонстрирует следующий клинический случай.

Пациентка К., 47 лет, получила бытовую травму — закрытый перелом левой ключицы в средней трети со смещением отломков. По месту жительства выполнен остеосинтез пластиной. Через 12 месяцев при обследовании выявлен атрофический



ложный сустав левой ключицы в средней трети (Рисунок 23), боли в области левой ключицы, деформацию и травмы пациентка отрицала.

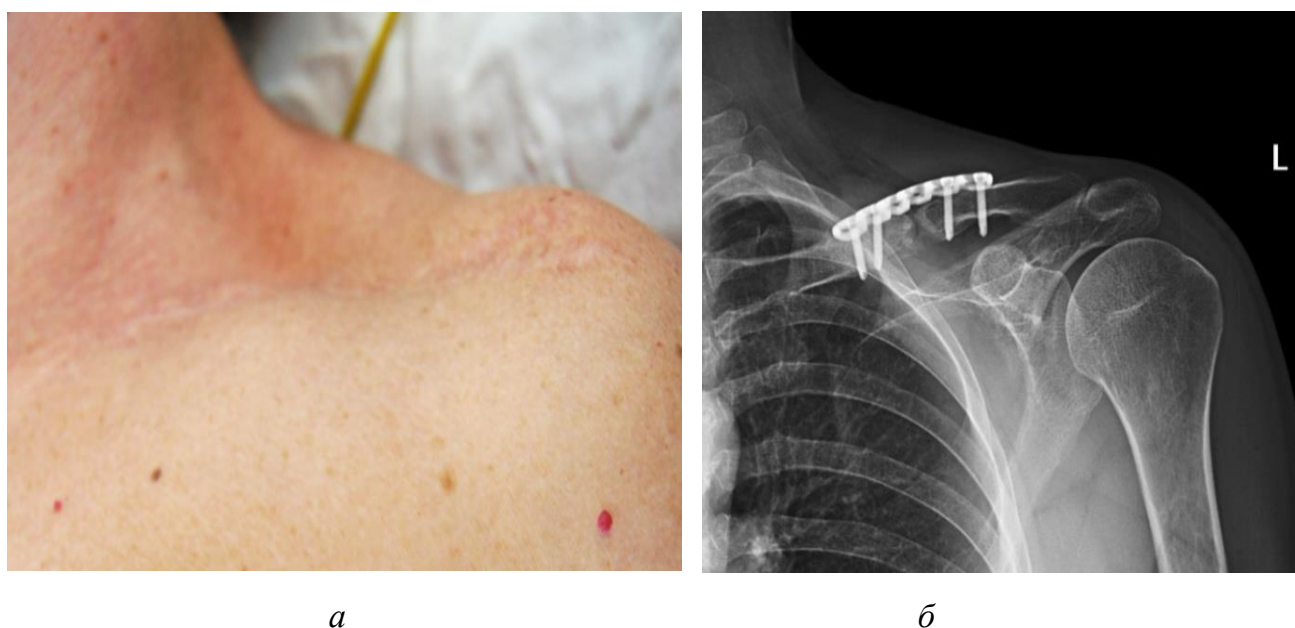
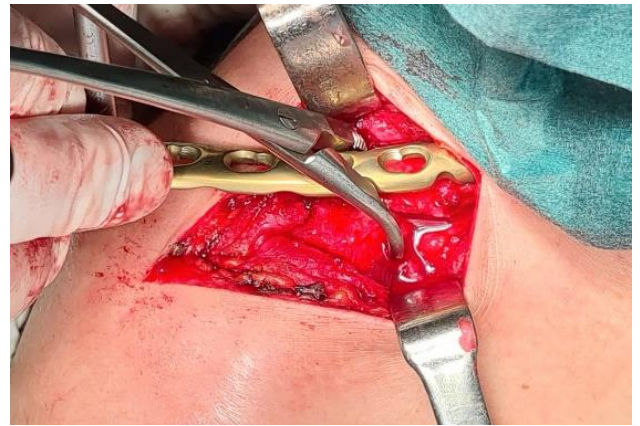


Рисунок 23 - Пациентка К. *А* — вид послеоперационного рубца и деформация в области ключицы; *б* — рентгенограмма левой ключицы, атрофический ложный сустав.

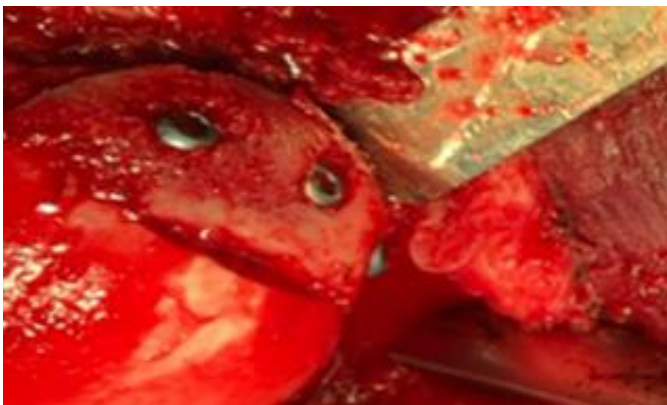
При госпитализации пациентки в ГВКГ им. Н.Н.Бурденко было решено выполнить реостеосинтез и свободную неваскуляризованную костную аутопластику левой ключицы трансплантатом из гребня крыла подвздошной кости с применением биодеградируемого геля. Этапы операции представлены на Рисунке 24.



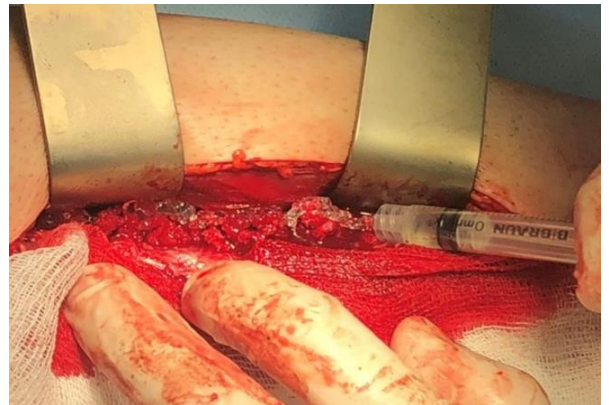
*а*



*б*



*в*



*г*

Рисунок 24. Пациентка К. Интраоперационная картина: *а* — вид кортикально-губчатого трансплантата из крыла подвздошной кости; *б* — этап остеосинтеза ключицы; *в* — вид фиксированного тремя винтами трансплантата; *г* — сформирован мышечный «карман» в области ключицы и этап введения биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего геля в область кортикально-губчатого трансплантата.

Костный ауто трансплантат фиксирован винтами к месту контакта отломков ключицы ниже пластины. Послеоперационная рана зажила первично, перелом сросся через 24 месяца после операции, винты по передней поверхности «выстояли» под кожей, вызывали боли и были удалены через 36 месяцев (Рисунок 25). От удаления пластины пациентка отказалась, функция конечности восстановлена в полном объеме (Рисунок 26).



*а*

*б*

Рисунок 25 - Пациентка К. *А* — рентгенограмма левой ключицы через 24 месяца после пластики с применением БМКГ; *б* — рентгенограмма левой ключицы через 36 месяцев, ложный сустав сросся, винты, фиксировавшие трансплантат, удалены



*а*

*б*

*в*

Рисунок 26 - Пациентка К. *А* — вид рубцов области левой ключицы; *б, в* — вид пациентки и функция верхних конечностей через 12 месяцев после удаления винтов.

Пациентка находится над амбулаторном наблюдении, срок наблюдения составил 40 месяцев. После удаления винтов жалоб нет, работает по прежней специальности.

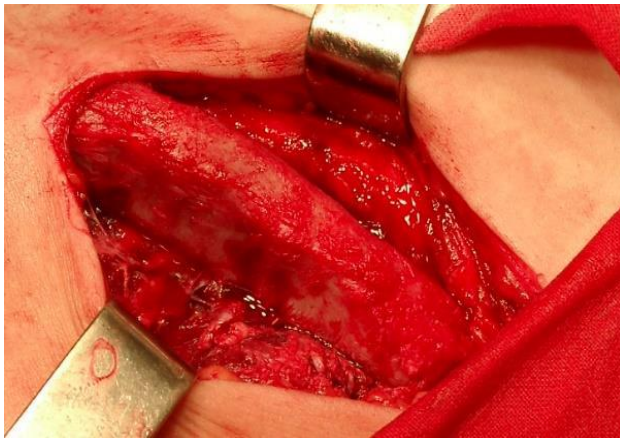
Клиническим примером, иллюстрирующим лечение атрофического ложного сустава локтевой кости в с применением биodeградируемого геля, является пациентка С., 22 года, получившая закрытый оскольчатый перелом диафиза левой локтевой кости в верхней трети со смещением отломков. Пациентке выполнен

osteosynthesis of the left ulna with a plate at the place of residence. 12 months after the operation, a pronounced pain syndrome, elbow contracture, and atrophic pseudo-joint of the left elbow joint were noted. On X-ray, an atrophic pseudo-joint of the left elbow joint and instability of the metal construction (Figure 27).

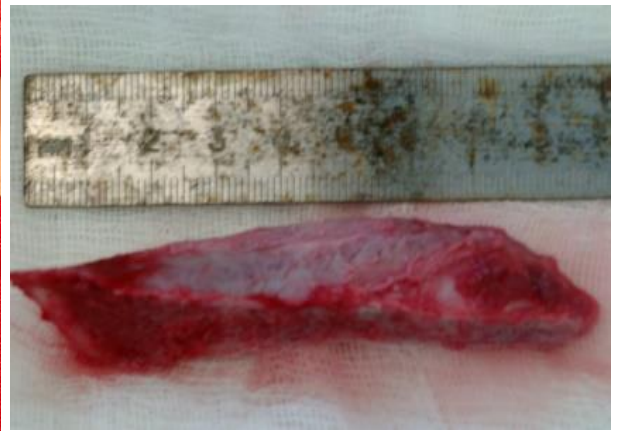


Figure 27 - X-ray of the elbow joint of patient S. 12 months after osteosynthesis.

The patient was hospitalized in the GVKG named after N.N. Burdenko, where the removal of metal constructions, excision of scar tissues, and plastic of the pseudo-joint area with a bone autograft from the iliac crest were performed. The graft was densely implanted between the proximal and distal fragments of the ulna. On the graft and bone fragments, a biodegradable gel was applied, which was covered with soft tissues. Further, the ulna was reosteosynthesized with a plate (Figures 28 and 29).



*a*



*б*



*в*

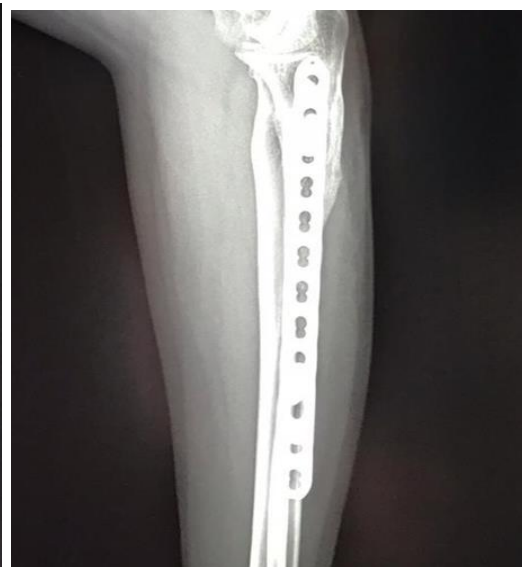


*г*

Рисунок 28 - Пациентка С. Интраоперационная картина: *a* — выделение гребня подвздошной кости; *б* — вид трансплантата; *в* — вид БМКГ; *г* — трансплантат внедрен в область ложного сустава, вдоль него заполненная БМКГ полость.



*a*



*б*

Рисунок 29 - Пациентка С. Рентгенограммы костей предплечья после реостеосинтеза локтевой кости в прямой (*a*) и (*б*) боковой проекции (малоинформативен из-за наложения пластины).

Проведен курс восстановительной реабилитации и через 8 месяцев диагностировано сращение локтевой кости и восстановлена функция левого локтевого сустава (Рисунок 30).



Рисунок 30 - Пациентка С. через 8 месяцев после пластики:  
*а, б* — рентгенограммы локтевого предплечья; *в* — вид конечности;  
*г* — функциональный результат.

Клиническим примером лечения атрофического ложного сустава диафиза плечевой кости служит следующий случай. Пациентка Г., 58 лет, получила закрытый винтообразный оскольчатый перелом диафиза левой плечевой кости в

верхней трети со смещением отломков (Рисунок 31), травма бытовая, низкоэнергетическая.

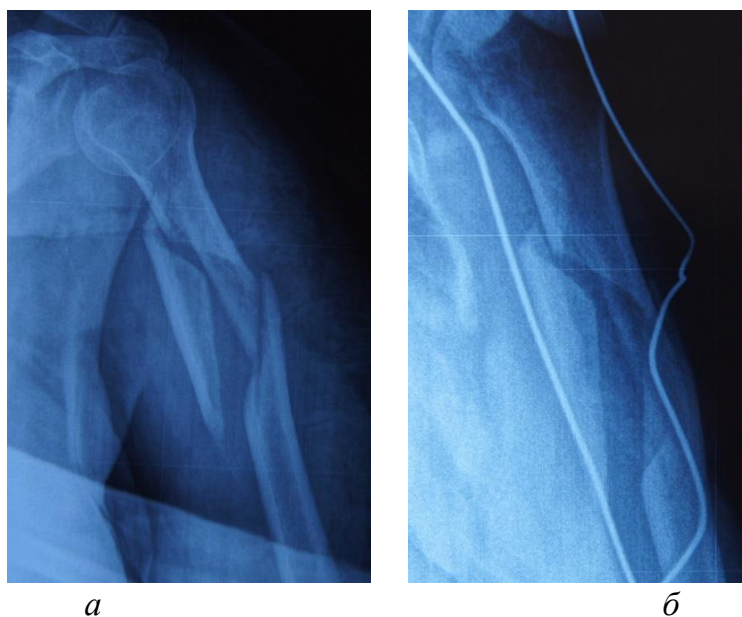


Рисунок 31 - Пациентка Г. Рентгенограмма левой плечевой кости:  
*а* — переднезадняя проекция; *б* — боковая проекция.

По месту жительства на 3-и сутки после травмы выполнены открытая репозиция и накостный остеосинтез пластиной с угловой стабильностью винтов (Рисунок 32).

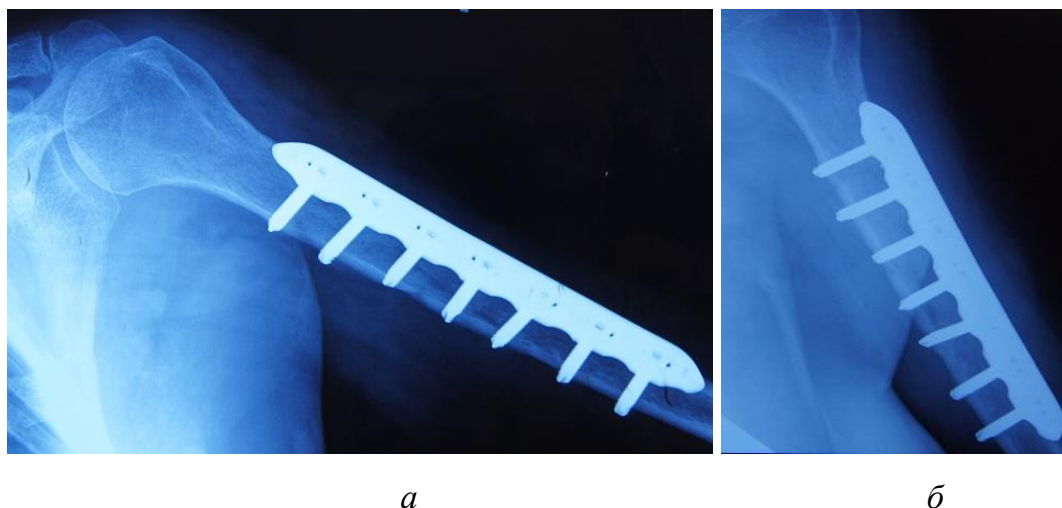


Рисунок 32 - Пациентка Г. Рентгенограмма левой плечевой кости после остеосинтеза: *а* — переднезадняя проекция; *б* — боковая проекция.

Проведен курс реабилитационной терапии, функция конечности восстановлена. Через 16 месяцев после операции остеосинтеза пациентка

обследована. Диагностировано первичное сращение плечевой кости по типу прямого сращения без образования периостальной костной мозоли (Рисунок 33).

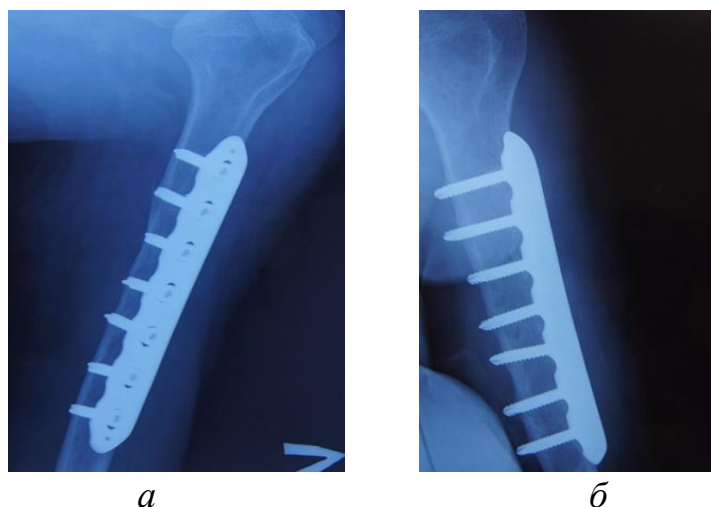


Рисунок 33 - Пациентка Г. Рентгенограммы левой плечевой кости через 16 месяцев после остеосинтеза: *а* — переднезадняя проекция; *б* — боковая проекция, перелом плечевой кости сросся.

Пластину удалили, на операции и на рентгенограммах признаков ложного сустава не обнаружено. Пациентка начала курс активной реабилитации. Травмы она отрицала, через несколько недель постепенно появились боли в месте перелома при физической нагрузке. Диагностирован атрофический ложный сустава средней трети левой плечевой кости (Рисунок 34 а-б).

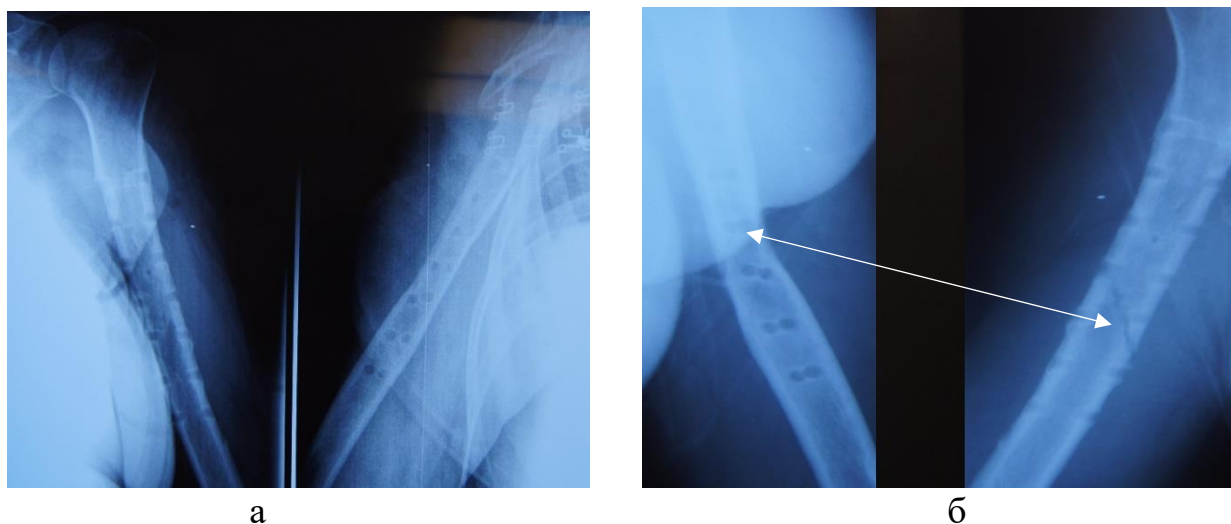


Рисунок 34 - Пациентка Г. а-Рентгенограммы левой плечевой кости в двух проекциях после удаления пластины: перелом плечевой кости сросся, б- Рентгенограммы левой плечевой кости в двух проекциях: атрофический ложный сустав плечевой кости в средней трети (стрелкой показаны угловая деформация и линия ложного сустава).



В ГВКГ им. Н.Н.Бурденко диагноз подтвержден, предложено оперативное лечение. Из хирургического доступа в проекции предыдущего послеоперационного рубца выделена плечевая кость в области ложного сустава, из крыла подвздошной кости взят губчатый аутотрансплантат, который по скаффолд-методике пропитан биodeградируемым гелем (Рисунок 35 а,б,в), и выполнен остеосинтез плечевой кости блокируемой LCP-пластиной.

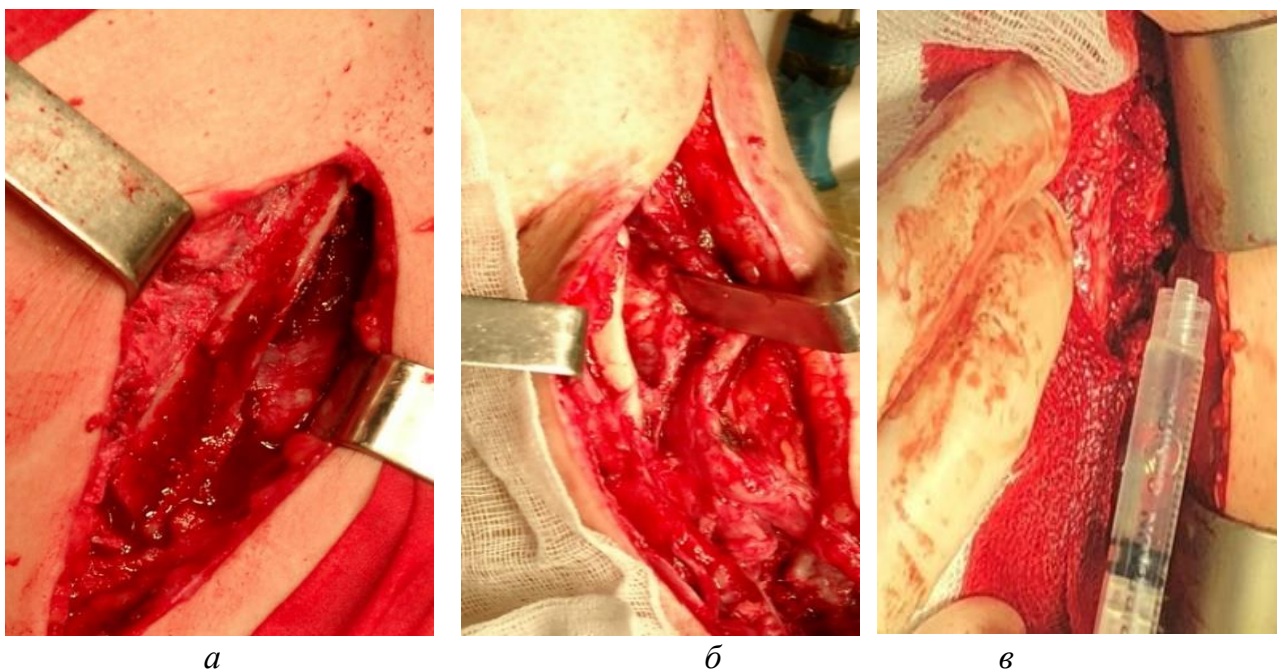
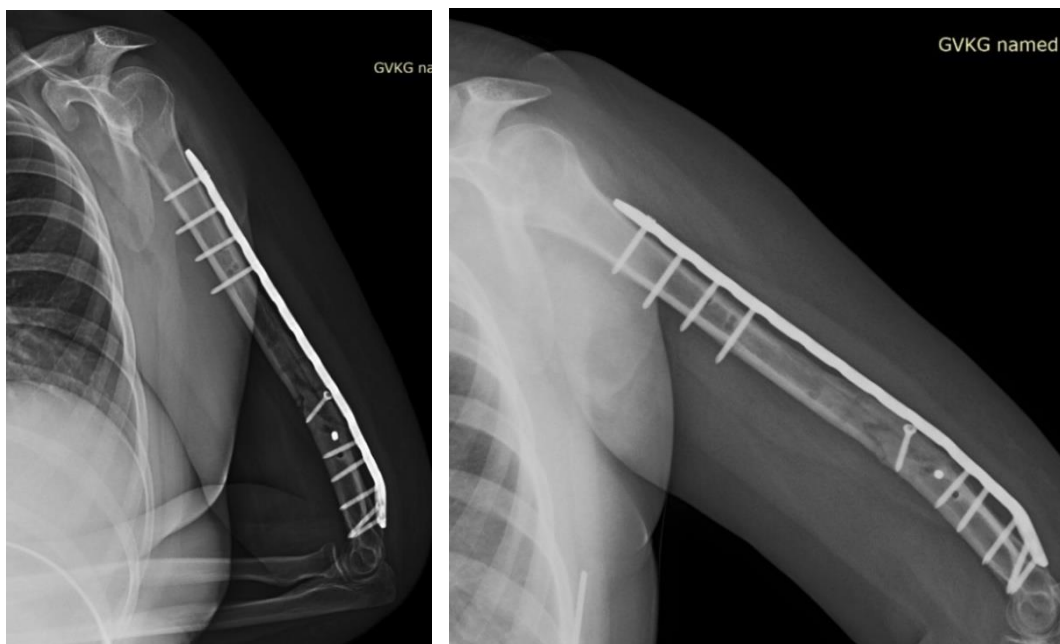


Рисунок 35 - Пациентка Г. Интраоперационная картина: *а* — взятие губчатого трансплантата из крыла подвздошной кости; *б* — декортикация плечевой кости в области ложного сустава; *в* — пластика области ложного сустава плечевой кости губчатым трансплантатом и биodeградируемым гелем.

Ложный сустав сросся через год после костной пластики атрофического ложного сустава скаффолд-трансплантатом (Рисунок 36), функция конечности восстановлена (Рисунок 37).



*а*

*б*

Рисунок 36 - Пациентка Г. А — рентгенограммы левой плечевой кости через год после костной пластики атрофического ложного сустава скаффолд-трансплантатом; *б* — рентгенограмма с увеличением: резорбция трансплантата и замещение его костной мозолью.



*а*

*б*

Рисунок 37 - Пациентка Г. А, *б* — вид послеоперационного рубца области левого плеча через год после окончания лечения.

Таким образом, выполненная нами техника операции с применением гидрогеля позволяет придать костному аутоотрансплантату стабильность и контролируемую резорбцию, а природная биоактивность коллагена способствует неоангиогенезу и пролиферации клеток с остеогенным потенциалом, а

тканеинженерная конструкция биodeградируемого геля и аутокости стимулируют остеорепарацию. Губчатая аутокость, обладая отличными индуктивными и кондуктивными свойствами, быстро резорбируется и замещается костной мозолью, обеспечивая сращение ложного сустава.

### ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выраженность болевого синдрома в первые дни после операции мы не рассматривали, так как послеоперационная боль зависит от объема и травматичности оперативного вмешательства, метода анестезии и послеоперационного анальгетического протокола. Поэтому болевой синдром мы исследовали и оценивали в группах до операции, в 3 и 6 месяцев, и 1 год после операции, когда действие различных вторичных факторов практически было минимальным, а оставшийся болевой синдром имел отношение только к ложному суставу кости.

При операциях был проведен анализ длительности оперативного вмешательства, которое в первой группе длилось  $56,6 \pm 13,5$  минут, во второй –  $55,9 \pm 12,9$  минут, при этом статистически достоверной разницы выявлено не было ( $p=0,837$ ). Из времени операции мы исключили этап удаления металлоконструкций, который был не во всех случаях и имел различную длительность.

При анализе болевого синдрома по ВАШ до операции данные были следующими: группа I –  $4,6 \pm 1,3$  см, группа II –  $5,2 \pm 1,1$  см, со значимой статистической разницей ( $p=0,010$ ), данные представлены в Таблице 5 .

Таблица 5 – Уровень болевого синдрома по ВАШ при лечении ложных суставов костей верхней конечности в группах I и II.

<b>Групповые статистики</b>					
ВАШ (срок)	Группа	N	Среднее	Стд. отклонение	p*
До операции	I	52	4,557	1,334	0,010
	II	56	5,196	1,085	
3 месяца после операции	I	52	3,634	0,863	0,458
	II	56	3,464	0,990	
6 месяцев после операции	I	52	2,269	0,819	0,536
	II	56	2,357	0,796	
12 месяцев после операции	I	52	1,653	0,737	0,117
	II	56	1,892	0,801	

Уровень болевого синдрома после операции в 3, 6 и 12 месяцев прогрессивно снижался в обеих группах в среднем с 4–5 см до 1–2 см, при этом статистически значимая разница (по критерию Манна Уитни) между группами отсутствовала. Динамика болевого синдрома по ВАШ представлена на рисунке 38.

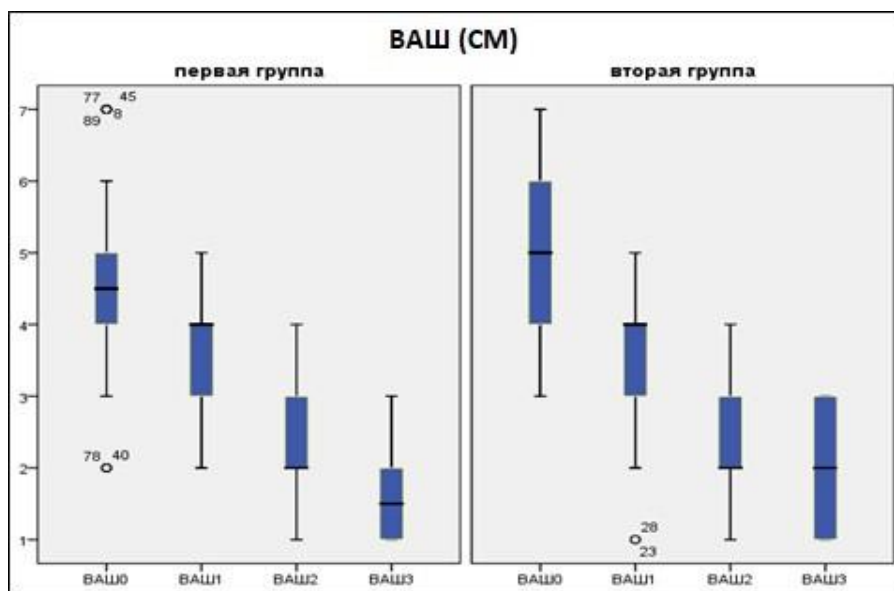


Рисунок 38 - Диаграмма динамики болевого синдрома у пациентов в I-II группах.

Необходимо отметить, что ни у одного пациента в области взятия трансплантата не было болей уже через 3 месяца после операции (в среднем до 3-х недель), и статистической разницы показателей между группами мы не обнаружили ни на одном из сроков наблюдения. Значения уровня боли (ВАШ) через год после операции таковы: группа I –  $1,7 \pm 0,7$  см, группа II –  $1,8 \pm 0,8$  см,  $p=0,117$ .

При анализе болевого синдрома по подгруппам, то есть между пациентами с ложными суставами ключицы 1 и 2 подгрупп до операции получили следующие данные: подгруппа 1 –  $4,7 \pm 1,2$  см, подгруппа 2 –  $5,1 \pm 1,1$  см ( $p=0,405$ ). После операции на сроках 3 и 6 месяцев статистической разницы выявлено не было, но в срок 12 месяцев в 1 подгруппе боль составила  $1,3 \pm 0,4$  см, во 2 подгруппе болевой синдром был статистически значимо выше –  $2,0 \pm 0,8$  см, при  $p=0,029$ , что представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Уровень болевого синдрома по ВАШ при лечении ложных суставов ключицы в подгруппах 1 и 2.

<b>Групповые статистики</b>					
ВАШ(см)	Подгруппа	N	Среднее	Стд. отклонение	p*
До операции	1	18	4,777	1,262	0,405
	2	17	5,117	1,111	
3 месяца после операции	1	18	3,166	,923	1,000
	2	17	3,117	1,268	
6 месяцев после операции	1	18	2,333	0,840	0,503
	2	17	2,117	0,781	
12 месяцев после операции	1	18	1,333	0,485	0,029
	2	17	2,000	0,866	

Подобных данных при анализе лечения ложных суставов костей предплечья и плечевой кости выявлено не было, данные представлены в Таблицах 7 и 98.

Таблица 7 – Уровень болевого синдрома по ВАШ при лечении ложных суставов костей предплечья в подгруппах 3 и 4.

<b>Групповые статистики</b>					
ВАШ(см)	Подгруппа	N	Среднее	Стд. отклонение	p*
До операции	3	19	4,210	1,272	0,021
	4	20	5,250	1,208	
3 месяца после операции	3	19	3,736	0,733	0,835
	4	20	3,650	0,933	
6 месяцев после операции	3	19	2,263	0,871	0,923
	4	20	2,300	0,801	
12 месяцев после операции	3	19	1,736	0,733	0,708
	4	20	1,650	0,745	

Таблица 8 – Уровень болевого синдрома по ВАШ при лечении ложных суставов плеча в подгруппах 5 и 6.

<b>Групповые статистики</b>					
ВАШ(см)	Подгруппа	N	Среднее	Стд. отклонение	p*
До операции	5	15	4,733	1,486	0,354
	6	19	5,210	0,976	
3 месяца после операции	5	15	4,066	0,703	0,089
	6	19	3,578	0,692	
6 месяцев после операции	5	15	2,200	0,774	0,120
	6	19	2,631	0,760	
12 месяцев после операции	5	15	1,933	0,883	0,706
	6	19	2,052	0,779	

Клинические признаки сращения ложного сустава, а также рентгенологическую оценку костной мозоли после проведенного лечения, изучали в среднефизиологические сроки сращения кости, далее — ежемесячно, до наступления сращения.

Результат лечения в группах пациентов по срокам сращения является одним из основных показателей эффективности метода лечения, однако сроки сращения сильно зависят от сегмента конечности и от метода оценки. Оценка костной мозоли проводилась рентгенологом, которому не было известно, каким методом выполнялась операция, и он не был заинтересован в результатах исследования.

При анализе сроков сращения между группами отмечалась значительная разница, при применении биодеградируемого геля средний срок сращения составил  $101,0 \pm 29,1$  суток, а при традиционной технике лечения ложного сустава костей верхней конечности  $116,0 \pm 28,9$  суток (на 12,9% больше при высокой статистической разнице ( $p=0,002$ ), Данные представлены в Таблице 9 и на Рисунке 39.

Таблица 9 – Сроки сращения при лечении ложных суставов в группах.

<b>Групповые статистики</b>					
<b>Длительность периода (сут)</b>	<b>Группа</b>	<b>N</b>	<b>Среднее</b>	<b>Стд. отклонение</b>	<b>p*</b>
<b>Сращение</b>	<b>I</b>	<b>52</b>	<b>101</b>	<b>29,129</b>	<b>0,002</b>
	<b>II</b>	<b>56</b>	<b>116</b>	<b>28,960</b>	

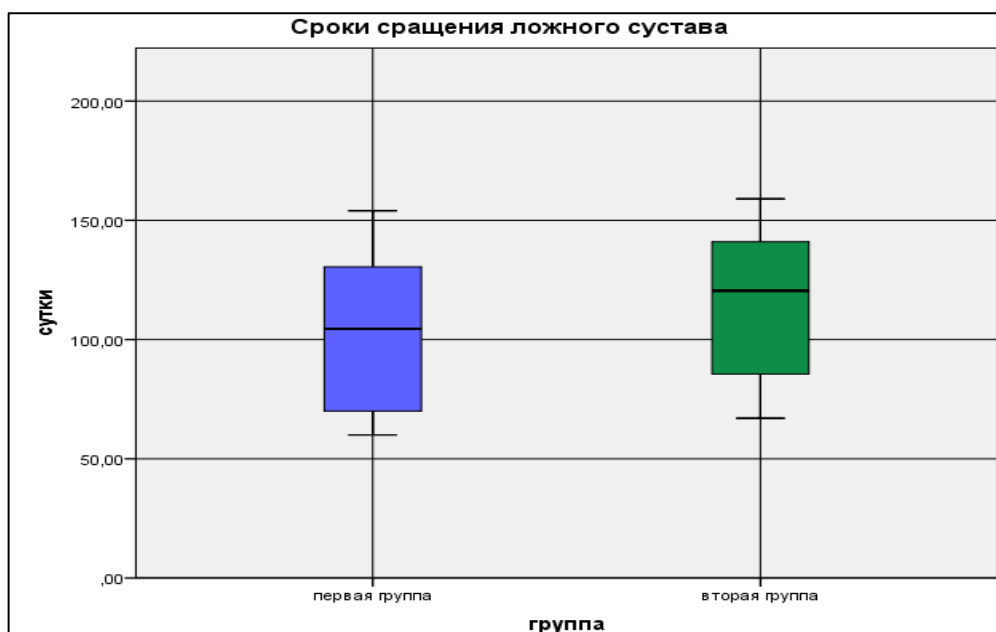


Рисунок 39 – Диаграмма средних сроков сращения ложного сустава В I-II группах.

Однако переломы ключицы, предплечья и плечевой кости срастаются в разные сроки, то же самое различие имеет место при сращении ложных суставов данных костей, поэтому мы провели анализ показателей сроков сращения по локализации, то есть по подгруппам, что представлено в Таблице 10.

Таблица 10 – Сроки сращения при лечении ложных суставов в подгруппах (в сутках).

Подгруппа	N	Среднее значение	Стд. отклонение	P*
Первая	18	66,777	4,808	0,001
Вторая	17	76,588	7,000	
Третья	19	105,052	6,794	0,000
Четвертая	20	121,700	6,720	
Пятая	15	137,133	8,757	
Шестая	19	145,526	6,947	

При сравнении сроков сращения ложного сустава ключицы в подгруппах 1 и 2 имеет место значительная достоверная ( $p < 0,001$ ) разница  $66,8 \pm 4,8$  суток и  $76,6 \pm 7,0$ . В других подгруппах при локализации ложного сустава на предплечье



динамика была схожая, 3 подгруппа составила  $105,0 \pm 6,7$  суток, 4 подгруппа –  $121,7 \pm 6,7$  суток со статистической разницей ( $p < 0,000$ ), что составило 13,2%. Динамика изменений по срокам сращения между подгруппами представлена в Таблице 11 и на Рисунке 40.

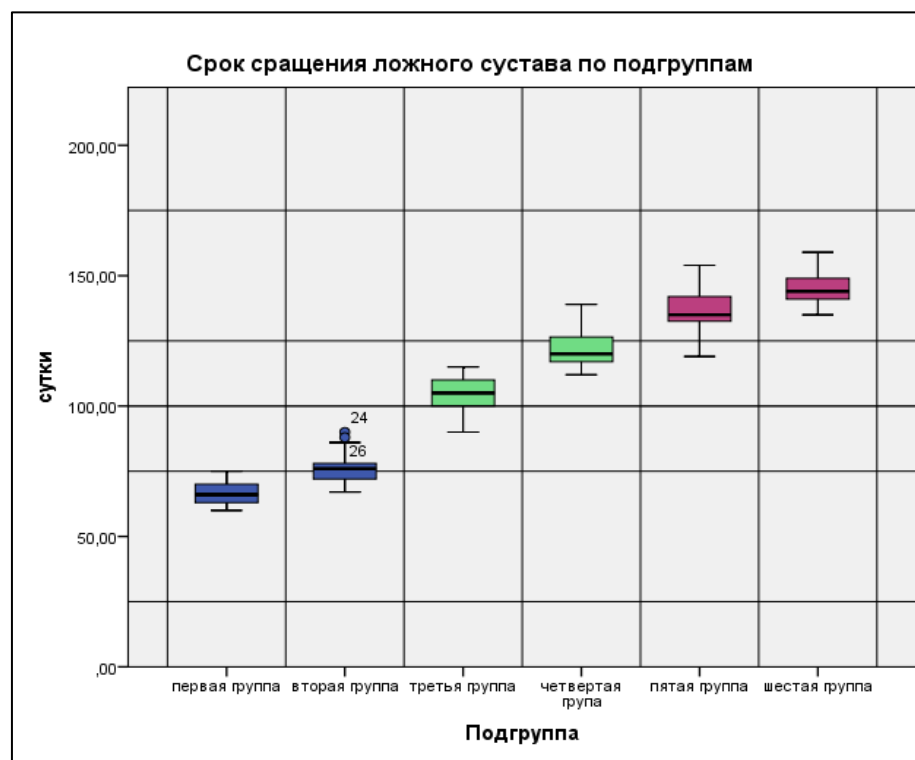


Рисунок 40 – Диаграмма средних сроков сращения ложного сустава между подгруппами.

При лечении атрофических ложных суставов плечевой кости (только диафизы) в 5 подгруппе сращение наступило через  $137,1 \pm 8,7$  суток. В 6 подгруппе через  $145,5 \pm 6,9$  суток. Разница в процентах составила 5,5% при статистической достоверности  $p = 0,005$ .

Таким образом, по данным нашего исследования средний срок сращения атрофического ложного сустава ключицы при применении биodeградируемого геля уменьшается на 13,0%, ложного сустава одной из костей предплечья – на 13,2%, а при атрофическом ложном суставе плечевой кости – на 5,5%. В среднем по верхней конечности мы получили разницу 12,9% с высокой статистической степенью достоверности.

Для анализа результатов восстановления функции верхней конечности после операции по поводу ложного сустава мы применили шкалу DASH. Отмечено улучшение функции верхней конечности после операции в обеих группах. В первые три месяца после операции сразу после сращения пациент начинает активную реабилитационную программу. Величина показателей шкалы DASH свидетельствует об уменьшении его «беспомощности». С 3 до 6 месяцев прогресс в объеме движений и силе конечности минимальный, так как в данный период эти процессы достаточно ограничены. Однако от 6 до 12 месяцев сила мышц и координация движений нарастают и при фиксации результата в 12 месячный срок достигают окончательных значений. Динамика показателя по шкале DASH представлена на Рисунке 41.

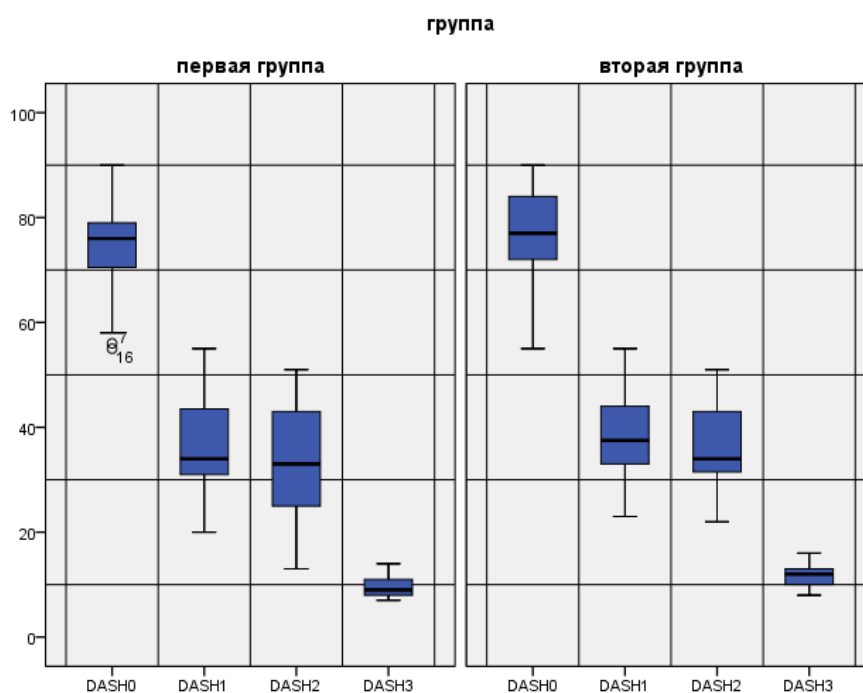


Рисунок 41- Динамика изменения функции верхней конечности по шкале DASH.

Значения функции верхней конечности в первой общей группе с применением биодеградируемого геля  $DASH_{\text{группаI}}$  составило  $74,8 \pm 7,7$  балла и во второй группе без применения БМКГ  $DASH_{\text{группаII}}$  составило  $76,9 \pm 8,1$  балла, что имело статистической достоверности при сравнении с данными до операции ( $p=0,155$ ). Через 3 месяца после операции показатель в обеих группах значительно снижался  $DASH_{\text{группаI}}$  имело  $35,8 \pm 9,0$  баллов и  $DASH_{\text{группаII}}$   $38,4 \pm 7,9$  баллов

( $p=0,131$ ), после чего отмечалось отчетливое плато до 6 месяцев:  $DASH_{\text{группа I}}=33,6\pm 8,5$  баллов и  $DASH_{\text{группа II}}=35,8\pm 7,9$  баллов ( $p=0,168$ ). К 12 месяцам после операции в обеих группах снова отмечалось значительное общее улучшение функции (снижения показателя по шкале DASH) соответственно в  $DASH_{\text{группа I}}$  было  $9,7\pm 1,7$  балла и  $DASH_{\text{группа II}}=11,8\pm 2,1$  балла, что соответственно но статистически достоверному различию результатов ( $p<0,000$ ). Анализ результатов лечения по группам и срокам наблюдения по шкале DASH представлен в таблице 11.

Таблица 11 - Распределение пациентов по результатам по шкале DASH (в течение 12 месяцев после операции).

Групповые статистики					
DASH (баллы)	Группа	N	Среднее значение	Стд. отклонение	p*
До операции	I	52	74,769	7,609	0,155
	II	56	76,910	8,133	
3 месяца после операции	I	52	35,807	9,053	0,131
	II	56	38,410	7,912	
6 месяцев после операции	I	52	33,634	8,531	0,168
	II	56	35,875	7,323	
12 месяцев после операции	I	52	9,673	1,745	0,001
	II	56	11,821	2,124	

Статистическая значимая разность результатов по шкале DASH между группами через 1 год после операции ( $DASH_{12}$ ), выявленная нами, представлена на Рисунке 42, и составляла 18,2%.

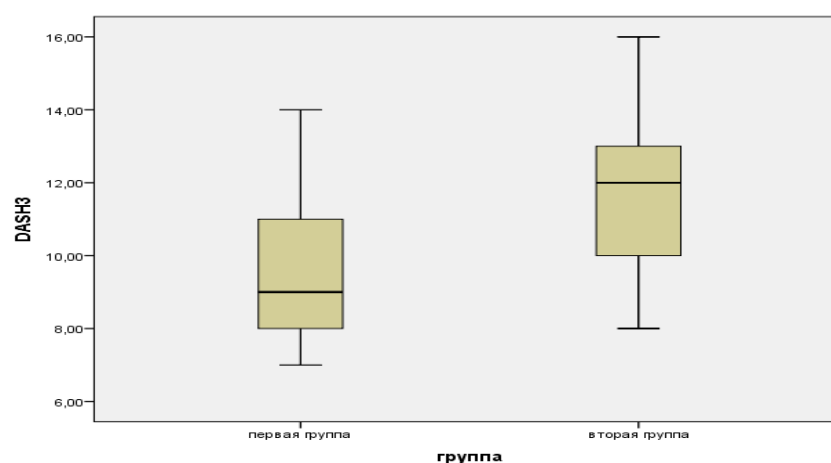


Рисунок 42 – Результаты по шкале DASH в группах I и II (12 месяцев после операции).

Мы провели анализ результатов тестирования в обеих группах по подгруппам. При анализе результатов по шкале DASH у пациентов с ложными суставами ключицы общая динамика результатов в обеих группах была сходная, что представлено на Рисунке 43.

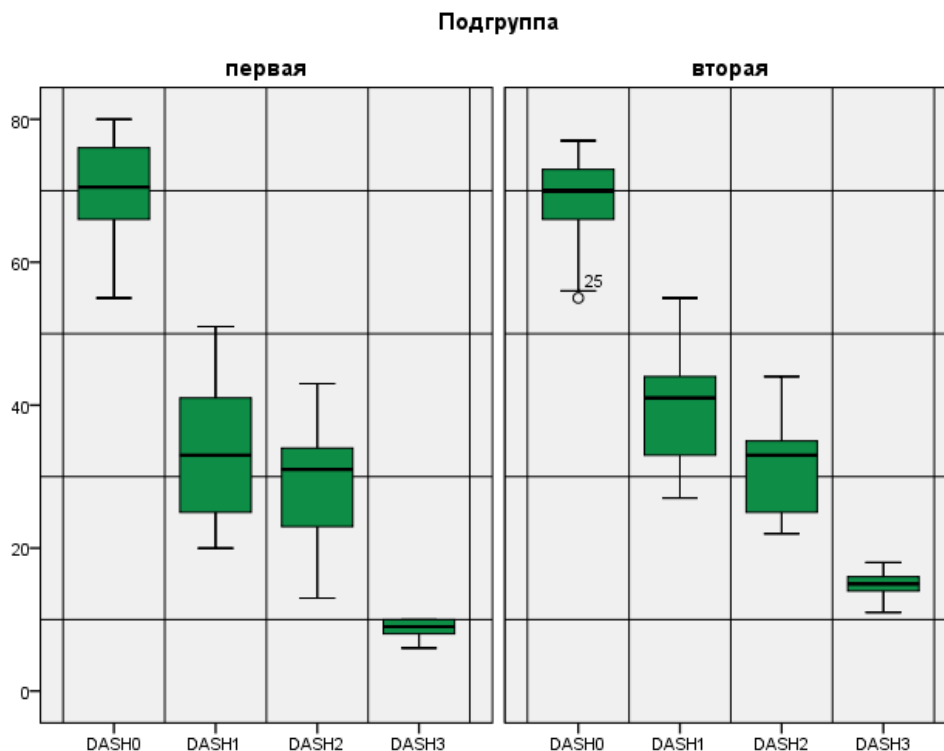


Рисунок 43- Динамика изменения функции верхней конечности при лечении ложных суставов ключицы по шкале DASH.

Несмотря на то, что до операции нарушения функции верхней конечности в подгруппе 1 была больше ( $DASH_{\text{подгруппа1}}=69,5\pm 7,7$  балла), чем во второй подгруппе ( $DASH_{\text{подгруппа2}}=68,8\pm 6,4$  балла), динамика изменений данного показателя в сроки 3 и 6 месяцев после операции была более выражена, хотя статистическая значимость не была выявлена, но в срок 12 месяцев после операции разница сохранилась ( $DASH_{\text{подгруппа1}}=8,5\pm 1,2$  балла,  $DASH_{\text{подгруппа2}}=14,9\pm 1,9$  балла) и составила 42%, при этом имела место высоко достоверная статистическая разница ( $p<0,001$ ). Результаты по шкале DASH у пациентов с ложными суставами ключицы в течение 12 месяцев после операции и статистические показатели представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Результаты по шкале DASH у пациентов с ложными суставами ключицы (в течение 12 месяцев после операции).

Групповые статистики					
DASH (баллы)	Подгруппа	N	Среднее значение	Стд. отклонение	p*
До операции	1	18	69,500	7,671	0,684
	2	17	68,882	6,498	
3 месяца после операции	1	18	33,666	8,758	0,053
	2	17	39,588	7,649	
6 месяцев после операции	1	18	28,722	7,110	0,303
	2	17	31,647	7,407	
12 месяцев после операции	1	18	8,555	1,247	0,001
	2	17	14,941	1,919	

При лечении атрофических ложных суставов костей предплечья с применением биодеградируемого геля общая тенденция улучшения результатов в обеих подгруппах была похожа с лечением ложных суставов ключицы и представлена на Рисунке 44.

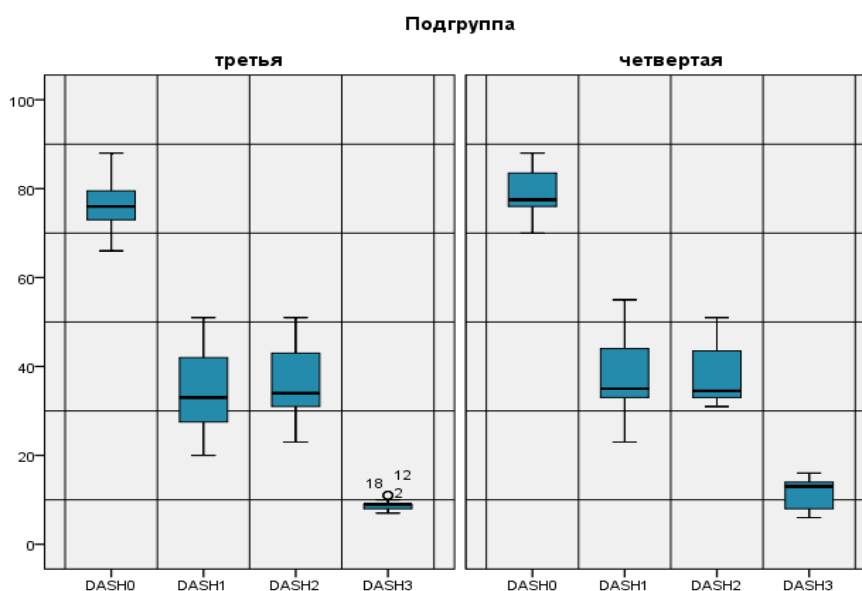


Рисунок 44 - Динамика изменения функции верхней конечности при лечении ложных суставов костей предплечья по шкале DASH.

Наибольшая разница в результатах между подгруппами была выявлена через 12 месяцев после операции:  $DASH_{\text{подгруппа3}}$  составила  $9,0 \pm 1,1$  балла и  $DASH_{\text{подгруппа4}}$  -  $11,5 \pm 3,4$  балла. Динамика изменений данного показателя в сроки 3 и 6 месяцев

после операции была выражена, но не имела статистической значимости. В срок 12 месяцев после операции разница составила 21,7%, и была статистически достоверной ( $p < 0,001$ ). Результаты по шкале DASH у пациентов с атрофическими ложными суставами одной из костей предплечья в течение 12 месяцев после операции представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Результаты по шкалы DASH по подгруппам с ложными суставами костей предплечья (12 месяцев после операции).

Групповые статистики					
DASH (баллы)	Подгруппа	N	Среднее	Стд. отклонение	p*
До операции	3	19	76,315	5,528	0,175
	4	20	79,050	5,443	
3 месяца после операции	3	19	34,210	8,835	0,184
	4	20	38,200	8,691	
6 месяцев после операции	3	19	34,842	7,987	0,296
	4	20	37,550	6,142	
12 месяцев после операции	3	19	9,000	1,105	0,001
	4	20	11,550	3,486	

Применение биodeградируемого геля при лечении атрофических ложных суставов плечевой кости представлено на Рисунке 45.

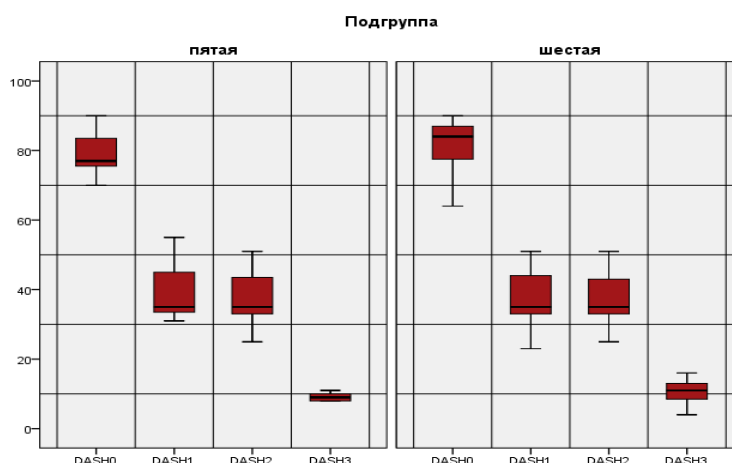


Рисунок 45 - Динамика изменения функции верхней конечности при лечении ложных суставов плечевой кости по шкале DASH.

По динамике показателей имелась сходная общая тенденция: уменьшение дисфункции конечности начиналось после операции, между 3 и 6 месяцами

выходила на плато, и к 12 месяцам после операции приходила к своему минимуму. Однако при статистическом анализе достоверной разницы мы не выявили. (результаты представлены в таблице 14).

Таблица 14 – Результаты по шкале DASH у пациентов с ложными суставами плечевой кости (12 месяцев после операции).

<b>Групповые статистики</b>					
DASH (баллы)	Подгруппа	N	Среднее	Стд. отклонение	p*
До операции	5	15	79,133	6,390	0,190
	6	19	81,842	6,457	
3 месяца после операции	5	15	40,400	8,550	0,354
	6	19	37,578	7,581	
6 месяцев после операции	5	15	38,000	8,263	0,891
	6	19	37,894	7,140	
12 месяцев после операции	5	15	10,333	2,439	0,083
	6	19	10,894	3,725	

Таким образом, анализ результатов по функциональной шкале DASH в общей группе пациентов и анализ по подгруппам показывает, что в течение первого года в подгруппах хирургического лечения с применением биodeградируемого геля результаты лучше на 18,2%, при высокой статистической значимости между группами пациентов. Особенно наглядно это проявляется при лечении атрофических суставов ключицы (42%) и одной из костей предплечья (21,7%), но не имеет клинической и статистической значимости (4,6%,  $p=0,083$ ) при лечении атрофических ложных суставов плечевой кости.

Качество жизни по шкале SF-36 мы начинали изучать перед операцией и определяли динамику после операции в сроки в 6 и 12 месяцев.

Физическое функционирование (ФФ) — это возможность пациента выполнять физические нагрузки, объем движений в суставах, показатели развития силы и тонуса мышц, точности выполнения движений. Статистически значимые значения были получены при сравнении данного показателя у пациентов до операции и через 6 месяцев, в группе I ФФ составило  $48,6 \pm 4,4$  баллов, в группе II ФФ -  $41,9 \pm 3,1$  ( $p > 0,001$ ) баллов. Через 12 месяцев после операции, в группе I ФФ количество

баллов составило  $81,2 \pm 3,6$ , в группе II ФФ -  $71,8 \pm 3,8$  ( $p > 0,001$ ) баллов, что отражено на Рисунке 46 и Таблице 15.

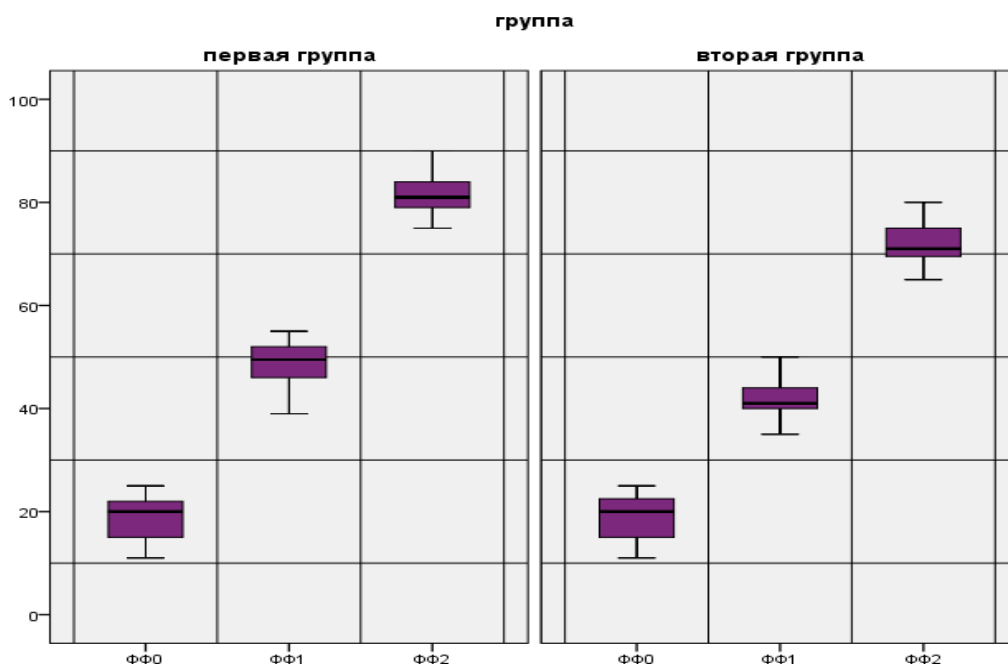


Рисунок 46 - Динамика показателя физического функционирования по шкале SF-3.

Таблица 15 - Результаты физического функционирования по шкале SF-36(в баллах).

Групповые статистики					
Физическое функционирование	Группа	N	Среднее	Стд. отклонение	p*
До операции	I	52	18,615	4,229	0,730
	II	56	18,875	4,294	
6 месяцев после операции	I	52	48,653	4,458	0,001
	II	56	41,982	3,118	
12 месяцев после операции	I	52	81,269	3,635	0,001
	II	56	71,875	3,852	

Ролевое (физическое) функционирование (РФФ) характеризует выполнение повседневной деятельности конечности, возможности самообслуживания, занятия физическими упражнениями и повышение выносливости мышц.

По данным показателям мы видим объективную положительную динамику у пациентов всех групп по сравнению с дооперационным уровнем, но статистически



значимой разницы между группами ни в 6, ни в 12 месяцев мы не обнаружили. Динамика ролевого функционирования представлена на Рисунке 47 и Таблице 16.

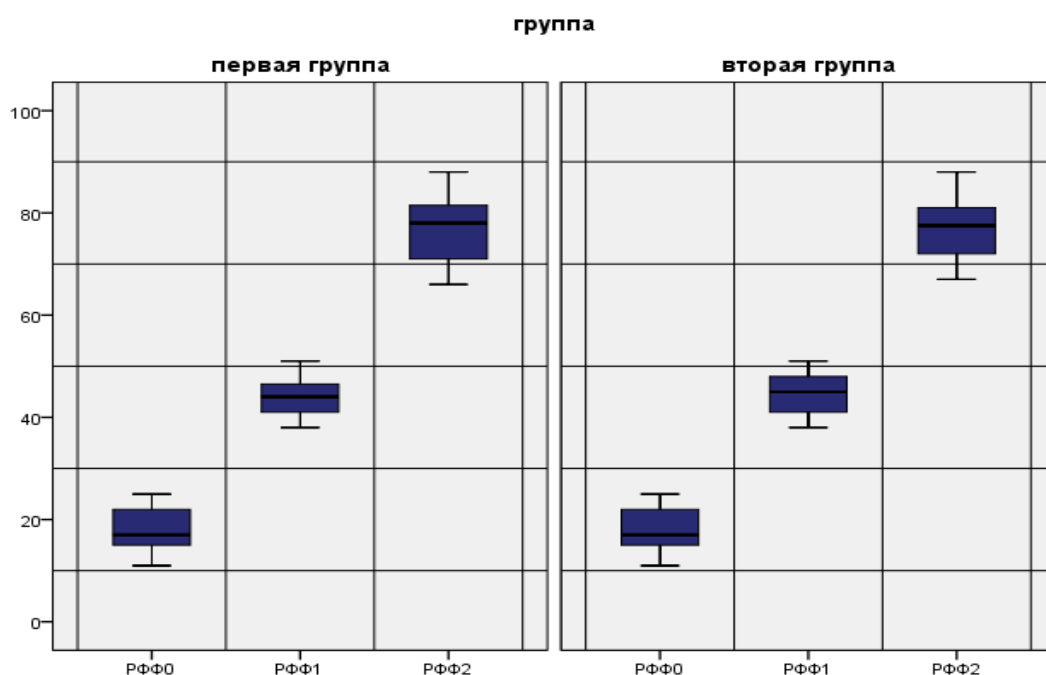


Рисунок 47 - Динамика показателя ролевого (физического) функционирования по шкале SF-36.

Таблица 16 - Результаты ролевого (физического) функционирования по шкале SF-36 (в баллах).

Групповые статистики					
Ролевое (физическое) функционирование	Группа	N	Среднее значение	Стд. отклонение	p*
До операции	I	52	17,903	4,059	0,845
	II	56	18,071	4,062	
6 месяцев после операции	I	52	44,269	3,652	0,656
	II	56	44,553	4,377	
12 месяцев после операции	I	52	76,942	6,325	0,931
	II	56	77,107	5,675	

Значительное снижение выраженности локального болевого синдрома после сращения ложного сустава кардинально влияет на качество жизни пациента. Отсутствие боли при физиологических нагрузках на конечность, увеличивающийся объем движений в суставе благоприятно действуют на самочувствие пациентов. В данном случае «быстрое сращение» дает значительное преимущество и при тестировании по шкале SF-36 разница по динамике в группах

выражена значимо. Но между группами статистически значимой разницы мы не получили, так как данная методика не является специфичной для анализа по анатомической локализации. Динамика показателя боли по шкале SF-36 представлена на Рисунке 48 и Таблице 17.

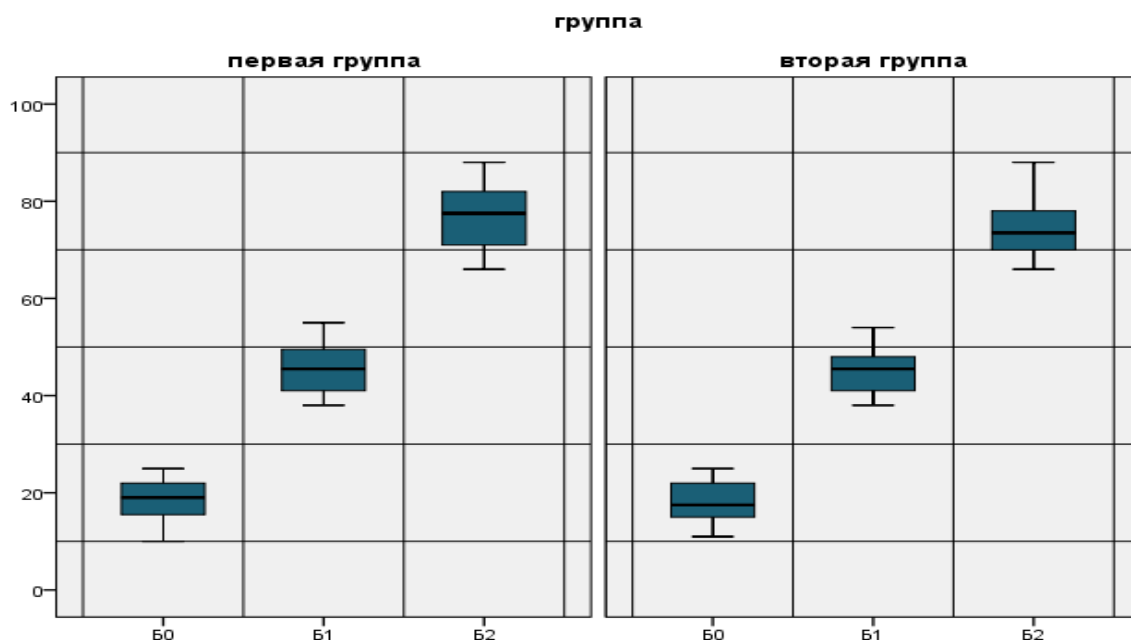


Рисунок 48 - Динамика показателя боли по шкале SF-36.

Таблица 17 - Результаты показателя боли по шкале SF-36 (в баллах).

<b>Групповые статистики</b>					
Боль	Группа	N	Среднее значение	Стд. отклонение	p*
До операции	I	52	18,634	4,306	0,485
	II	56	18,017	4,498	
6 месяцев после операции	I	52	45,326	4,755	0,630
	II	56	44,857	4,350	
12 месяцев после операции	I	52	76,711	6,213	0,046
	II	56	74,321	5,267	

Показатели общего здоровья (ОЗ) качества жизни во всех группах изменялись равномерно. Отмеченная тенденция постепенного улучшения качества жизни по данному показателю не получила статистически достоверного подтверждения разницы между подгруппами. Динамика показателя общего здоровья по шкале SF-36 представлена на Рисунке 49 и Таблице 18.

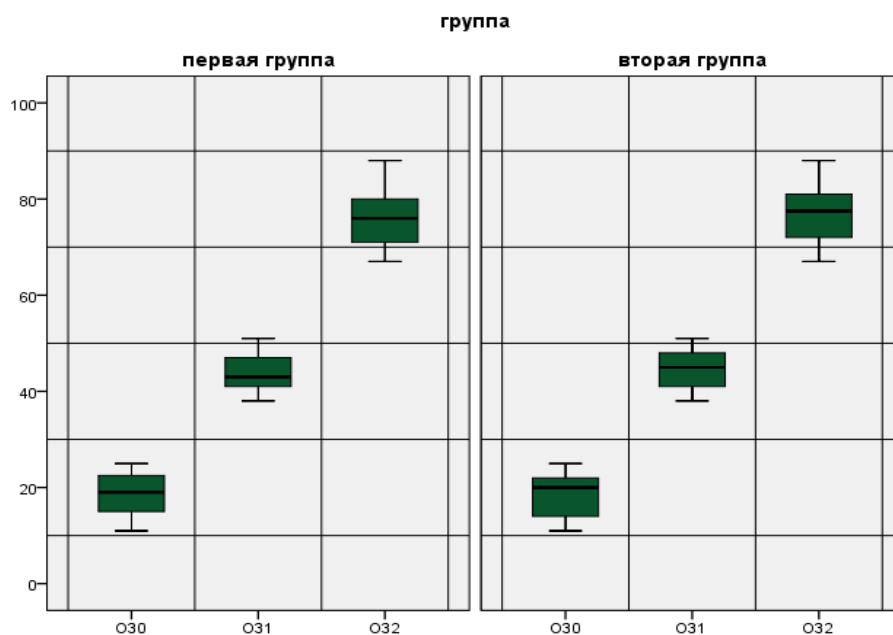


Рисунок 49 - Динамика показателя общего здоровья по шкале SF-36.

Таблица 18 - Результаты показателя общего здоровья по шкале SF-36(в баллах).

<b>Групповые статистики</b>					
Общее здоровье	Группа	N	Среднее значение	Стд. отклонение	p*
До операции	I	52	18,500	4,599	0,848
	II	56	18,392	4,746	
6 месяцев после операции	I	52	43,750	3,864	0,117
	II	56	44,964	4,107	
12 месяцев после операции	I	52	76,019	5,571	0,295
	II	56	77,071	5,440	

Жизнеспособность (Ж) — это субъективная оценка настроения пациента, его энергичности, уровня жизненных сил. Основой формирования данной оценки является реабилитационная программа, по которой происходит работа с пациентом. Реабилитационная загруженность пациентов, профессионализм реабилитологов, постоянное поддержание мотивации на продолжение лечения и совместные занятия оказывают на пациентов стимулирующий эффект, который помогает поддерживать хороший настрой на выздоровление. Все пациенты проходили реабилитацию по одной программе, поэтому разницы в динамике и

уровне данного показателя между группами не было. Динамика показателя «Жизнеспособность» по шкале SF-36 представлена на Рисунке 50 и Таблице 19.

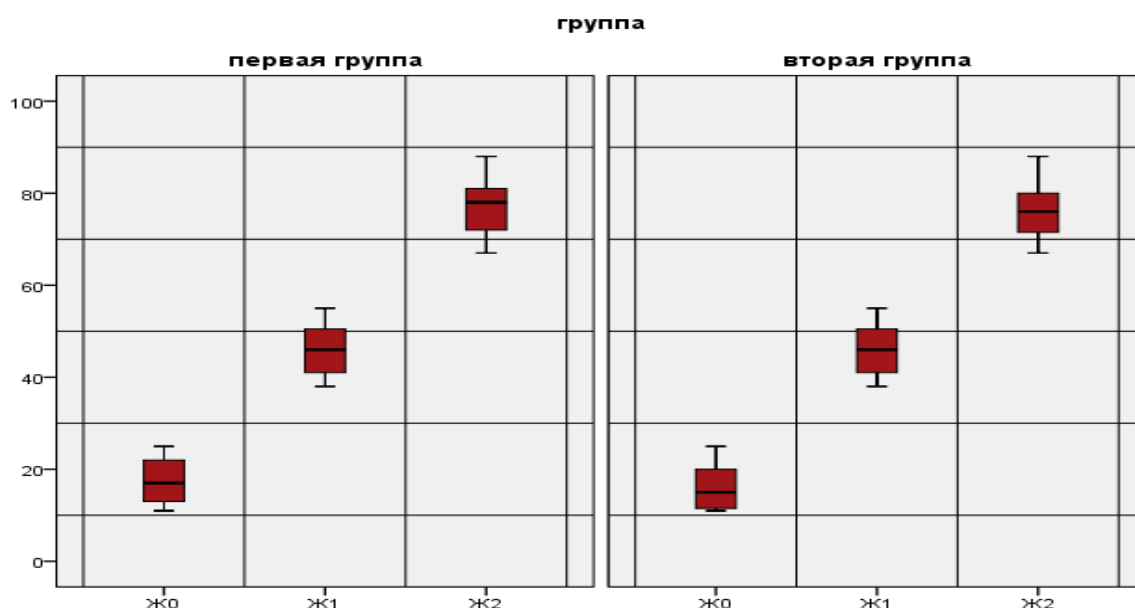


Рисунок 50 - Динамика показателя «Жизнеспособность» по шкале SF-36.

Таблица 19 - Результаты показателя «Жизнеспособность» по шкале SF-36 (в баллах).

Групповые статистики					
«Жизнеспособность»	Группа	N	Среднее	Стд. отклонение	p*
До операции	I	52	17,538	4,872	0,136
	II	56	16,125	4,797	
6 месяцев после операции	I	52	45,634	5,387	0,774
	II	56	45,928	5,119	
12 месяцев после операции	I	52	76,865	5,580	0,486
	II	56	76,232	5,656	

Социальное функционирование (СФ) — это эмоциональная и психическая коммуникационная способность общаться с персоналом, другими пациентами, членами семьи. Пациенты, проходя длительное лечение, оказываются в относительной изоляции и вынуждены общаться с больными людьми, а некоторые при этом еще проходят этапы неудачных операций или осложнений и ожидания сращения ложного сустава. В этой связи снижается качество жизни по данному показателю. Однако после продолжительного стационарного периода лечения и реабилитации пациенты достаточно быстро восстанавливаются, и социальное

функционирование стабилизируется и мало чем отличается по сравнению со здоровыми людьми и с другими группами пострадавших. Поэтому динамика изменений качества жизни по показателю СФ не имела статистически значимых различий, динамика показателя СФ по шкале SF-36 представлена на Рисунке 51 и Таблице 20.

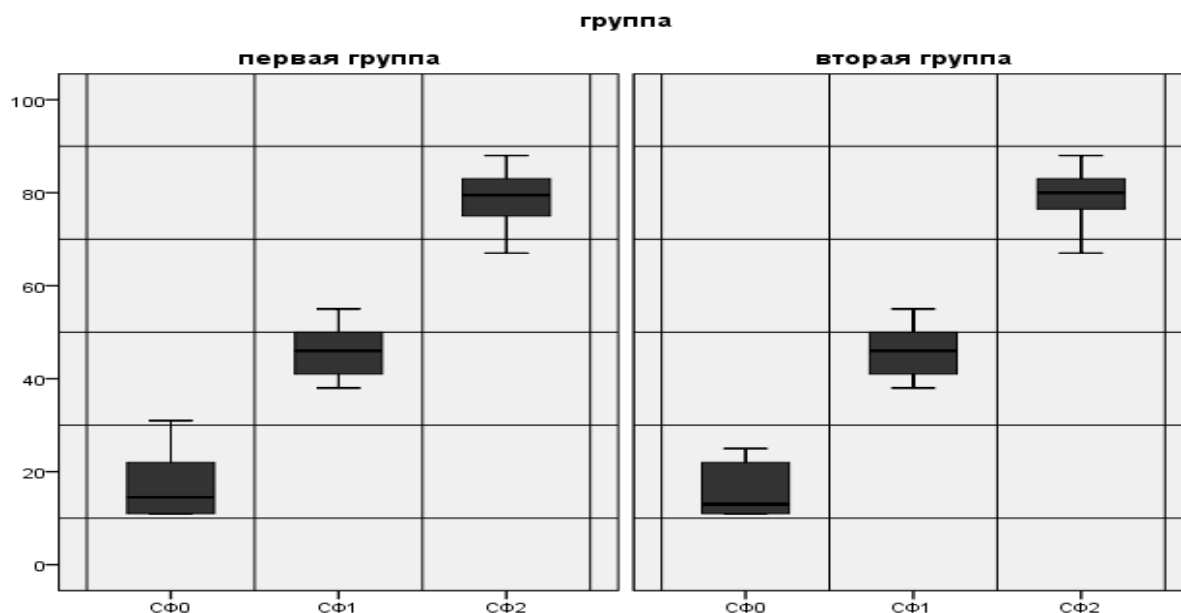


Рисунок 51 - Динамика показателя социального функционирования по шкале SF-36.

Таблица 20 - Результаты показателя социального функционирования по шкале SF-36 ( в баллах).

Групповые статистики					
Социальное функционирование	Группа	N	Среднее значение	Стд. отклонение	p*
До операции	I	52	17,538	4,872	0,700
	II	56	16,125	4,797	
6 месяцев после операции	I	52	45,634	5,387	0,980
	II	56	45,928	5,119	
12 месяцев после операции	I	52	76,865	5,580	0,626
	II	56	76,232	5,656	

Эмоциональное функционирование (ЭФ) — это субъективная оценка эмоционального состояния пациента, которая характеризует склонность к депрессии и тревогам. Поэтому сразу после операции отмечается положительная

динамика у всех пациентов, что связано с их верой в эффективность операции. Затем динамика данного показателя несколько замедляется, так как пациенту выполняют рентгенологические исследования и сообщают об отсутствии сращения ложного сустава. Конечно, убеждение доктора о положительной динамике костной мозоли в некоторой мере поддерживают эмоциональное состояние пациента, что заметно в срок 6 месяцев, но учитывая большую разницу в сроках сращения в зависимости от сегмента конечности в группах, статистической разницы между группами не выявлено. После сращения ложного сустава и окончания реабилитации эмоциональный показатель качества жизни резко возрастает, а в сроки 12 месяцев после операции тревожность сохранялась только у пациентов с осложнениями, однако по данному показателю у пациентов группы с применением биодеградируемого геля в сроки 12 месяцев ( $I_{ЭФ}=74,2\pm 3,8$  баллов  $II_{ЭФ}=79,2\pm 5$  баллов) получена выраженная статистическая достоверная разница результатов ( $p>0,001$ ), что представлено в Таблице 21 и на Рисунке 52.

Таблица 21 - Результаты показателя эмоционального функционирования(в баллах).

<b>Групповые статистики</b>					
Эмоциональное функционирование	Группа	N	Среднее	Стд. отклонение	p*
До операции	I	52	15,923	5,408	0,317
	II	56	17,339	5,803	
6 месяцев после операции	I	52	45,846	5,424	0,568
	II	56	46,482	4,667	
12 месяцев после операции	I	52	74,269	3,886	0,001
	II	56	79,160	5,004	

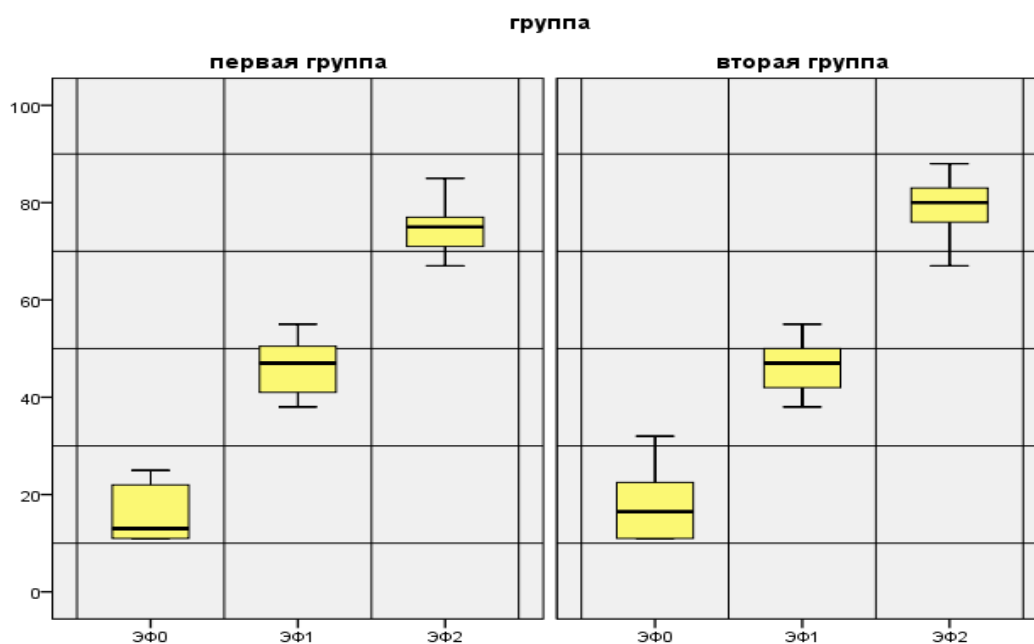


Рисунок 52 – Динамика показателя эмоционального функционирования по шкале SF-36.

Психическое здоровье (ПЗ) является интегральным показателем психического и эмоционального состояния пациента, его взаимодействия с окружающими, с врачами, с другими пациентами, коллегами и т. д. Данный показатель всей ментальной сферы пациента, его вера в выздоровление, поддерживается в значительном взаимодействии с физическими факторами качества жизни. Здесь имеет влияние не только срок сращения, но и полное выздоровление пациента и возвращение к нормальной жизни, на который воздействует весь комплекс лечебных мероприятий. Данный показатель у пациентов обеих групп был практически одинаков и не имел статистически значимых различий, несмотря на то, что к сроку в 12 месяцев значения показателя ПЗ превосходили дооперационные в 4 раза, что представлено на Рисунке 53 и в Таблице 22.

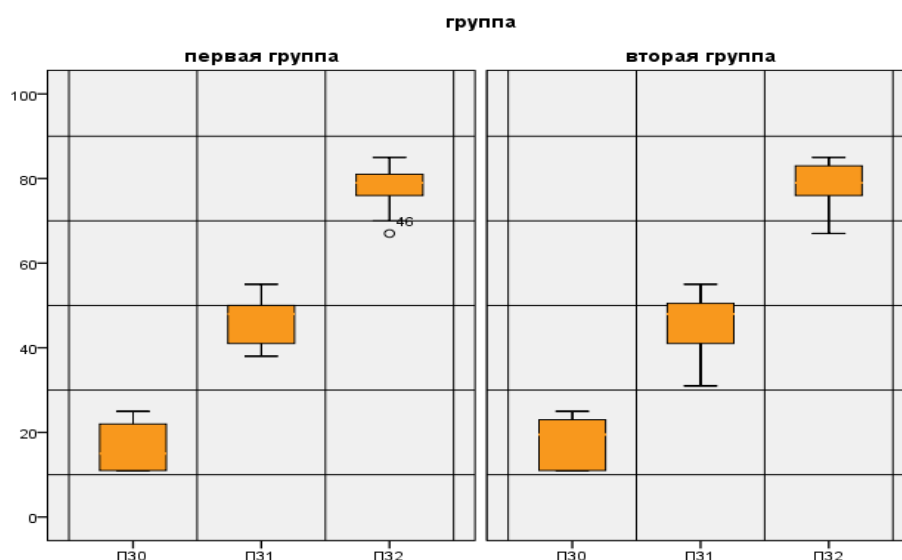


Рисунок 53 - Динамика изменения психологического здоровья по шкале SF-36.

Таблица 22 - Результаты показателя психологического здоровья по шкале SF-36 (в баллах).

<b>Групповые статистики</b>					
Эмоциональное функционирование	Группа	N	Среднее	Стд. отклонение	p*
До операции	I	52	16,846	5,581	0,322
	II	56	17,964	5,579	
6 месяцев после операции	I	52	46,423	4,948	0,911
	II	56	46,250	5,431	
12 месяцев после операции	I	52	78,596	4,499	0,817
	II	56	78,732	4,941	

При суммации и пересчете данных вопросника SF-36 в два основных показателя – физический и психический компоненты здоровья, которые рассчитали до операции и через год после операции, мы получили следующие результаты. Сравнение обоих компонентов в каждой из групп показало значительное повышение качества жизни пациентов в среднем в 4 раза по обоим показателям (Рисунок 54).





По психическому компоненту здоровья разница в группах до и после операции была еще больше выраженной: с ПКЗI<sub>до операции</sub> -  $16,6 \pm 5,0$  баллов, до ПКЗI<sub>после операции</sub> -  $78,6 \pm 7,0$  баллов( достоверное увеличение в 4,7 раза,  $p < 0,001$ ); с ПКЗII<sub>до операции</sub> -  $15,6 \pm 5,1$  баллов, до ПКЗII<sub>после операции</sub> -  $77,8 \pm 5,2$  баллов( увеличение в 4,9 раза,  $p < 0,001$ ), но при сравнении средних величин независимых выборок между собой (группы I и II) статистически значимой разницы мы не получили ( $p = 0,784$ ). То есть, можно заключить, что применение биодеградируемого геля при лечении атрофических ложных суставов костей верхней конечности дает значительное улучшение качества жизни по показателю физического компонента здоровья по шкале SF-36.

При этом, несмотря на значительное улучшение качества жизни пациентов, показатель психического компонента здоровья по шкале SF-36 статистически не достоверен.

Таким образом, отмечая трудности лечения данных пациентов, особенности формирования групп и однородность выборки, сложности объективной оценки сроков и качества сращения ложных суставов, функциональные результаты и качество жизни пациента, можно заключить, что метод лечения ложного сустава на основе применения биодеградируемого геля как скаффолд-технологии, не влияет на болевой синдром, но позволяет уменьшить сроки сращения, особенно при лечении ложных суставов ключицы, улучшает функциональный исход и повышает качество жизни пациентов по показателю физического компонента здоровья.

## ОШИБКИ И ОСЛОЖНЕНИЯ

Лечение пациентов с ложными суставами верхних конечностей связано с большими проблемами, так как ложный сустав и есть осложнение, которому предшествовала травма и длительное осложненное лечение, что сопровождалось длительными сроками стационарного и амбулаторного лечения, реабилитацией, что в общем не привело к выздоровлению пациента, поэтому имели место не только общие и местные клинические проблемы, но и психологические. Поэтому проблемы связанные с предшествующим лечением, которые дали свое отражение и не были устранены в последующем нашем лечении мы не рассматривали. Здесь речь идет о таких проблемах, как стойкие контрактуры плечевого сустава при ложном суставе ключицы, понятно, что включить артролиз плечевого сустава в план лечения возможности не было, поэтому мы считали своей задачей сращение ложного сустава, по возможности во время реабилитации, мы уделяли возможное внимание этой проблеме, но если в дальнейшем требовалось повторное вмешательство на суставе мы не считали это осложнением.

Всего в нашем исследовании имело место 13 осложнений, что составило 12,0% пациентов. Нагноение раны у 3 (2,8%) пациентов привело к необходимости ее вторичной хирургической обработки, удалению пластин, применению внеочаговых аппаратов фиксации и вакуумному дренированию раны. Потребовались значительные усилия по купированию нагноения раны, удаляли не только металлоконструкцию, но и костный ауто трансплантат. Рецидив ложного сустава имел место у 4 (3,7%) пациентов, перелом металлоконструкции наступил у 2 пациента (3,8%) и контрактуры смежных суставов у 4 (3,7%) пациентов, что представлено в Таблице 24.

Уровень инфекции в области хирургического вмешательства не превышал многолетние среднестатистические показатели по России. Пациентам выполнены повторные операции после неинфекционных осложнений (ложный сустав) лечения переломов. Указанные инфекционные осложнения диагностированы через 2, 4 и 10 месяцев после операции.

Таблица 24 - Распределение пациентов по группам и количеству осложнений.

Осложнения	Количество пациентов						p
	Группа I (n=52)		Группа II (n=56)		Общее количество (n=108)		
	абс*	%**	абс	%	абс	%	
Нагноение раны	1	1,9	2	3,6	3	2,8	0,688
Рецидив ложного сустава	1	1,9	3	5,4	4	3,7	0,004
Перелом металлоконструкции	1	1,9	1	1,8	2	1,9	--
Контрактуры суставов костей верхней конечности	2	3,8	2	3,6	4	3,7	0,790
Итого	5	9,5	8	14,4	13	12,0	0,092
*абсолютное количество/ **процент в группах.							

Протоколы предоперационной подготовки, техника проведения операции и послеоперационное ведение у этих пациентов, как и в группах, не имели отличий. Среди возможных причин рассматривались ухудшение локального кровообращения на фоне предшествующего лечения, снижение местного и общего иммунитета, технические особенности операции, нарушение стабильности фиксации в послеоперационном периоде, индивидуальные характеристики трансплантата, влияние БМКГ, перенесенные в послеоперационном периоде инфекционные заболевания, контакт с инфекционным больным. Анализ осложнений в виде нагноения ран в первой и второй группах не позволил выявить причину и установить связь с какими-либо внешними воздействиями, особенностями оперативных вмешательств, характером перелома и последующего лечения, анатомии сегментов или состояния здоровья пациентов. Не установлено влияния применения БМКГ на развитие инфекции в области хирургического вмешательства.

Рецидив ложного сустава отмечен у одного пациента первой и трех пациентов второй групп. Среди возможных причин данного осложнения рассматривались влияние БМКГ, нарушение техники операции, адекватность фиксатора, характеристики трансплантата, ведение послеоперационного периода, ошибки динамического наблюдения, гипердиагностика сращения, повторная травма, преждевременное удаление металлоконструкции. Убедительных доказательств

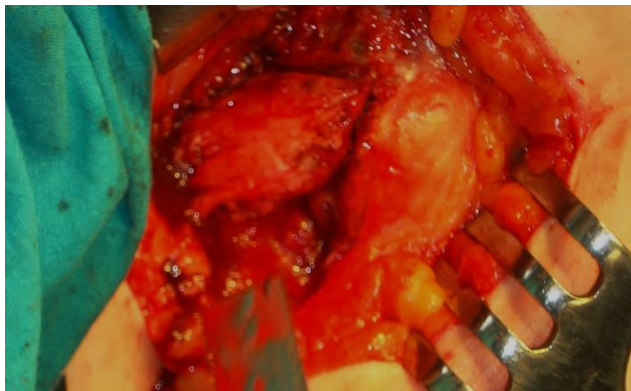
преимущественного влияния какого-либо одного фактора на формирование ложного сустава не получено. В каждом конкретном случае рецидива ложного сустава выявлена совокупность объективных и субъективных причин. Среди них наиболее значимые представлены ниже. Первая – нарушение стабильности фиксации в системе кость-трансплантат- фиксатор из-за невозможности ее гарантированного обеспечения на весь срок сращения трансплантата с реципиентскими участками отломков кости в двух местах. Вторая – нарушения режима реабилитации из-за трудности обеспечения плавности возрастающей дозированной нагрузки на травмированный сегмент на протяжении длительного периода. Третье – гипердиагностика сращения из-за недостаточной объективности показателей для прогнозирования времени сращения и скорости перестройки трансплантата, а также сложности интерпретации результатов лучевой диагностики при динамическом наблюдении за процессом сращения и перестройки трансплантата. Представленный ниже клинический случай из группы сравнения наглядно демонстрирует действие указанных причин рецидива ложного сустава.

Представляем клинический случай рецидива ложного сустава у пациента группы II. Пациентка Б., 54 лет, получила низкоэнергетическую бытовую травму. Диагностика: закрытый перелом левой ключицы в средней трети со смещением отломков. По месту жительства пациентке выполнен остеосинтез пластиной, через 12 месяцев пластина удалена. Через месяц после удаления пластины появились боли в области левой ключицы и деформация, травмы отрицает. При обследовании пациентки выявлен атрофический ложный сустав левой ключицы в средней трети (Рисунок 55).

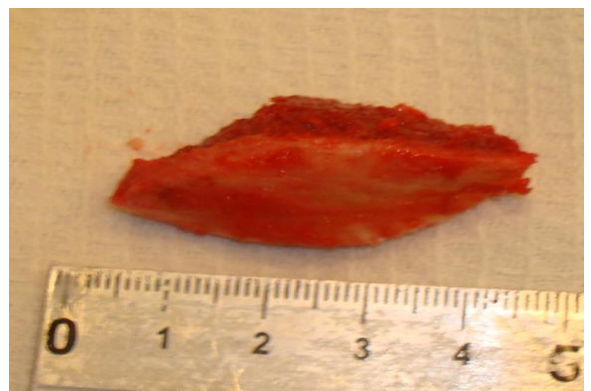


Рисунок 55 - Пациентка Б. Рентгенограмма левой ключицы, атрофический ложный сустав.

Выполнена декортикация отломков, костная аутопластика ключицы трансплантатом из гребня подвздошной кости и остеосинтез анатомической пластиной с угловой стабильностью винтов (Рисунки 56 ).



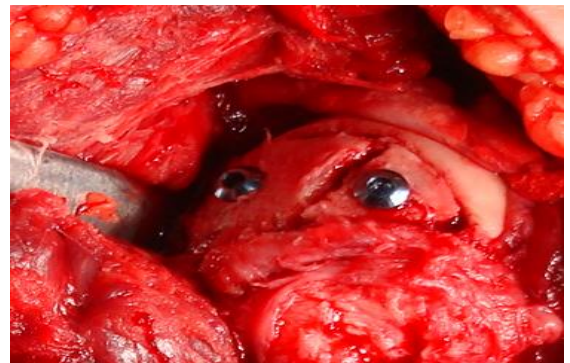
*а*



*б*



*в*



*г*

Рисунок 56 - Пациентка Б. Интраоперационная картина:

*а* — выделение крыла подвздошной кости, формирование трансплантата; *б* — вид кортикально-губчатого трансплантата; *в* — этап остеосинтеза; *г* — фиксация трансплантата к передней поверхности ключицы (перелом кортикальной пластинки губчато-кортикального трансплантата — клинически не значимый).

Раны зажили, перелом сросся (по данным рентгенографии через 12 месяцев) (рисунок 57).



А

Б

Рисунок 57 - Пациентка Б. а- Вид послеоперационной раны; б- Рентгенограмма обеих ключиц через год после операции, перелом сросся, и длина левой ключицы восстановлена.

Несмотря на рекомендации лечащего врача (удаление пластины не ранее 24 месяцев после костной пластики), через 14 месяцев по месту жительства пациентке пластина была удалена (по данным медицинской документации), на контрольных рентгенограммах подтвержден диагноз сращения левой ключицы (рентгенограммы не предоставлены). Однако через 2–3 месяца после удаления пластины появилась подвижность в области левой ключицы, боли отсутствовали, факт травмы пациентка категорически отрицает.

При обследовании через 18 месяцев после операции диагностирован рецидив атрофического ложного сустава средней трети левой ключицы, выявлено частичное рассасывание трансплантата (рисунок 58).

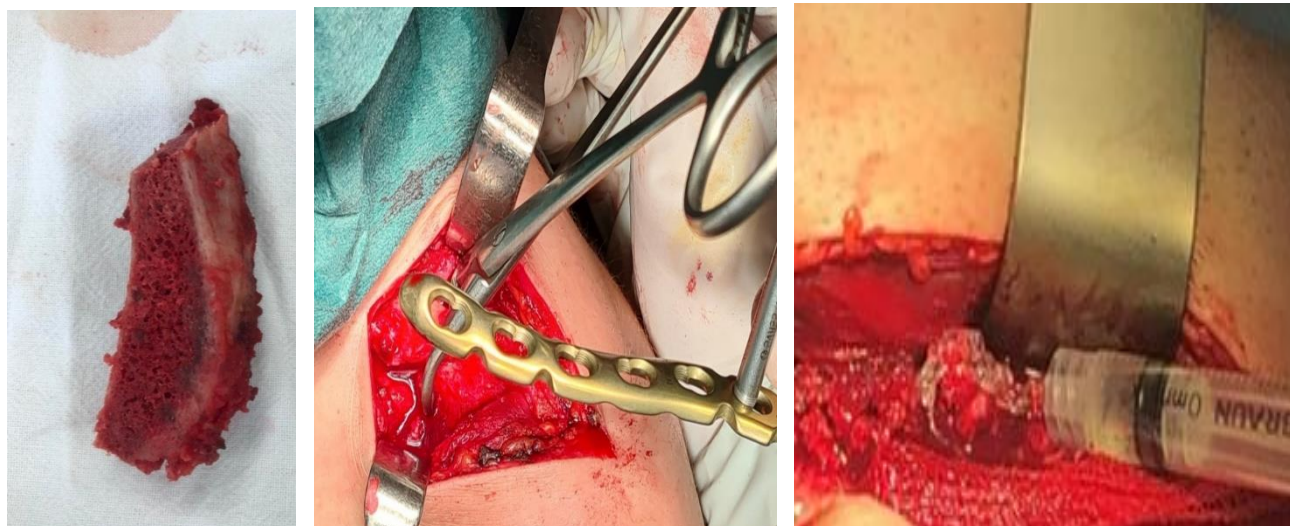


*а*

*б*

Рисунок 58 - Пациентка Б. *А* — вид деформации области ключицы и рубца; *б* — рентгенограмма левой ключицы, в области верхушки дистального отломка ключицы виден трансплантат, который сросся с дистальным отломком, сращение с проксимальным отломком отсутствует.

Решено было выполнить повторный остеосинтез и свободную костную пластику левой ключицы с применением БМКГ, этапы операции представлены на рисунке 59.



*а*

*б*

*в*

Рисунок 59. Пациентка Б. Интраоперационная картина: *а* — кортикально-губчатый трансплантат из крыла подвздошной кости; *б* — этап остеосинтеза ключицы; *в* — сформирован мышечный «карман» в области ключицы и этап введения биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего геля в область кортикально-губчатого трансплантата.



Послеоперационная рана зажила первично, перелом сросся через 24 месяца после операции и пластина удалена (через 36 месяцев) (рисунок 60), функция конечности восстановлена (Рисунок 61).

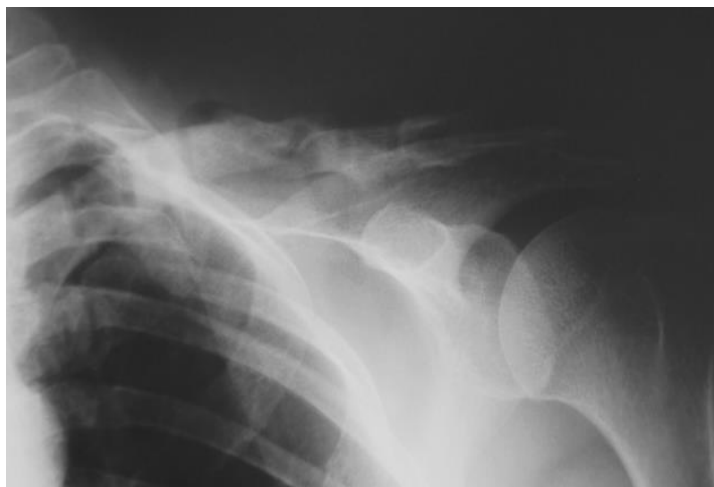


Рисунок 60 - Пациентка Б. Рентгенограмма левой ключицы, после удаления металлокостнострукции (через 36 месяцев после остеосинтеза), ложный сустав сросся.



Рисунок 61 - Пациентка Б. Вид пациентки и функция верхних конечностей через 12 месяцев после удаления пластины.

Пациентка ведет активный образ жизни без функциональных ограничений. В настоящее время срок наблюдения составил 40 месяцев после удаления пластины, жалоб нет, работает по прежней специальности.

Деструкция фиксатора, которая может рассматриваться как вторичная по отношению к сращению, отмечена у одного пациента в каждой группе. В наших наблюдениях исключен дефект (брак) металлоконструкций. Особенности операций остеосинтеза атрофического ложного сустава с пластикой массивным аутотрансплантатом заключаются в необходимости обеспечения стабильности фиксации двух мест контакта трансплантата и отломков, что предопределяет необходимость комбинации технических приемов компрессионного и шунтирующего (мостовидного) остеосинтеза. Последующие неуправляемые процессы сращения и перестройки трансплантата могут приводить к нарушению стабильности фиксации с развитием ложного сустава и усталостному перелому металлоконструкции. Подтверждением сказанного может служить клинический пример, представленный ниже.

Пациент Ф., 44 лет из основной группы обратился в клинику с атрофическим ложным суставом в области диафиза лучевой кости на границе средней и нижней трети (рисунок 62). В анамнезе многоэтапное лечение после тяжелой травмы предплечья с фрагментарными переломами обеих костей. Операция: реosteосинтез пластиной, свободная неваскуляризированная костная аутопластика атрофического ложного сустава трансплантатом из гребня подвздошной кости с применением БМКГ. Ближайший послеоперационный период без осложнений. Через 8 дней после операции больной выписан по месту жительства. Иммобилизация гипсовой лонгетной повязкой в течении 3 недель.



Рисунок 62 - Пациент Ф. группы I. Рентгенограммы костей левого предплечья: перелом пластины фиксирующей ложный сустав диафиза лучевой кости.

Далее через 10 месяцев после операции по месту жительства диагностирован перелом металлоконструкции и атрофический ложный сустав диафиза лучевой кости, рентгенограмма представлена на Рисунке 63.



Рисунок 63 - Пациент Ф. группы I. Рентгенограммы костей левого предплечья: перелом пластины фиксирующей ложный сустав диафиза лучевой кости.

Контрактуры смежных суставов на разных этапах лечения в той или иной мере отмечены у большинства наших пациентов. В данный анализ включены случаи законченной реабилитации со сформировавшимися стойкими контрактурами, не поддающимися дальнейшей коррекции. Таких пациентов было четверо – по два в каждой группе. По имеющимся данным применение БМКГ на формирование контрактуры никакого влияния не оказывало. В наших наблюдениях амплитуда ограничения движений и стойкость контрактур были связаны с локализацией и характером перелома и ложного сустава, количеством выполненных операций, длительностью внешней иммобилизации, степенью повреждения мышц и сухожилий. Пациентам, включенных для анализа в данную главу выполнены 3 и более операции. У каждого из них имели место оскольчатые открытые переломы в околосафизарных отделах диафиза. С учетом предшествующего личного опыта каждый пациент с чрезмерной осторожностью относился к реабилитационному лечению, заведомо предпочитая достижение сращения возможному формированию контрактуры.

Таким образом, в заключении данной главы можно отметить, что применение остеосинтеза с костной аутопластикой и БМКГ дает в 2,8 раза меньшее количество рецидивов ложного сустава по сравнению с традиционной техникой операции ( $p=0,003$ ), а общее количество осложнений уменьшается на 4,9%. Применение БМКГ не способствует развитию инфекции в области хирургического вмешательства. Ограничение движений в смежных суставах не зависит от методики применявшихся операций. Ни в одном случае не выявлено прямого или опосредованного влияния применения БМКГ на развитие осложнений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационное исследование посвящено хирургическому лечению ложных суставов костей верхней конечности атрофического характера. Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, характеризуют проблему образования ложных суставов костей верхних конечностей как актуальную в связи с большой частотой и высоким процентом инвалидности, особенно среди лиц трудоспособного возраста [2, 22, 23, 84].

Данные патологические состояния характеризуются снижением репаративных процессов в кости в месте перелома [98, 132, 139]. Проведен сравнительный анализ литературных данных по эффективности методик остеостимуляции, сочетающих костную пластику и различные биоинженерные препараты. Проанализированы основные на сегодняшний день возможности восстановления остеопластических процессов кости при сохранении васкуляризованных мягких тканей — это стабильный функциональный остеосинтез, различные виды костной пластики.

Общеизвестно, что при свободной невакуляризированной костной аутопластике большая часть клеток погибает и губчатый трансплантат резорбируется [52, 56]. Сегодня появились материалы нового поколения на основе биорезорбируемых полимеров (биополимеров) с набором уникальных качеств, позволяющих осуществлять целенаправленную мобилизацию собственных ресурсов тканей на восстановление [61, 62]. Технологии тканевой инженерии позволяют получить БМКГ с высокими регенераторными свойствами [63, 64]. Внедрение БМКГ в клиническую практику обосновано его свойствами, открывающими новые перспективы тканевой инженерии в реконструктивной медицине.

Большое количество научных работ рекомендует применять стабильный остеосинтез с использованием костных аутотрансплантатов — это уже устоявшееся мнение [81, 83, 109, 113, 121]. Новые биомиметики и

остеопластические материалы показывают неплохие экспериментальные и клинические результаты [77, 86, 114, 117, 124].

Стандартные протоколы лечения атрофических ложных суставов включают применение структурных аутотрансплантатов со стабильно-функциональным остеосинтезом [48, 59, 83]. Но «излишняя» стабильность имеет свои отрицательные моменты, которые влияют на биологию костной ткани, нарушая кровоснабжение, и способствуют возникновению остеогенной недостаточности [25, 58, 65, 68].

Остеогенная недостаточность не является клинической патологией или болезнью, но это не умаляет ее патогенетического значения в процессе формирования атрофического ложного сустава [130, 133, 134, 152, 157]. Поэтому использование различных стимуляторов, модуляторов, регуляторов процесса остеогенеза давно привлекает внимание не только травматологов-ортопедов, но и биологов, биотехнологов и всех специалистов в области управления процессами репаративной и физиологической регуляции [142, 146, 147, 151].

Процесс регенерации тканей условно можно разделить на составные части: ангиогенез, остеогенез, фиброгенез и другие составляющие.

Обеспечить стимуляцию ангиогенеза в зоне атрофического ложного сустава возможно различными генетически активированными остеопластическими материалами, обладающими эффектом стимуляции ангиогенеза, например, плазмидной ДНК с геном VEGFA, что показало его безопасность и высокую эффективность при пластике костей нижней челюсти [85, 89, 157].

На сегодняшний день в клинической практике используются факторы роста: костные морфогенетические белки (BMP-2, BMP-7), трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ 1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) [143]. Поэтому использование активированных материалов в чистом виде, либо в комбинации с костными аутотрансплантатами, дают возможность получить хорошие результаты лечения ложных суставов за счет применения BMP-7. Однако мнение, что она не дает существенной разницы в сравнении костным аутотрансплантатом [153, 158].

Ускорение репаративной регенерации за счет индукции активированными веществами и материалами весьма заманчива, но пока что не дает результатов лучше, чем аутотрансплантация кости. Материалы, комбинированные с костным морфогенетическим белком, могут замедлять консолидацию по сравнению с костной аутопластикой [103,158].

Комбинация BMP-7 с костными аутотрансплантатами показала успех в 92,6% случаев при атрофических ложных суставах длинных костей, данный факт обнадеживает возможность клинического применения, но требует дальнейшего изучения.

Перспективными видятся препараты или материалы, которые смогут воздействовать и на боль, и на полноценное восстановление мягких тканей, сухожильной и мышечной ткани. Еще больше трудностей отмечается в управлении регенерацией хрящевой ткани, ведь прогресса в лечении внутрисуставных переломов или асептического некроза суставных концов кости в настоящее время пока не получено [156].

Комбинация различных биологически активных препаратов с травматологическими и ортопедическими имплантатами уже широко применяется, что в какой-то мере может исключить необходимость костной пластики, потребность которой достаточно высока. Решение данной проблемы также может значительно улучшить результаты лечения пациентов с ложными суставами костей конечностей [119, 116, 156].

Эффективные методы лечения стволовыми клетками для тканевой инженерии и регенеративной медицины требуют создания носителя биоматериала для улучшения удержания стволовых клеток в дегенерированных участках и управления восстановления тканей. БМКГ могут выступить в роли каркаса-носителя стволовых клеток, поэтому новые виды гелей интенсивно исследуются. Предложены гели из микросфер или нанопористые гидрогели, в которых удается транспортировать стволовые клетки в эксперименте и возможно это поможет решить данную проблему.

Наше исследование проведено в центре травматологии и ортопедии ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н.Бурденко» МО РФ, где ежегодно проходят лечение раненые и пострадавшие с тяжелыми травмами и огнестрельными ранениями, у которых нередко возникают проблемы, связанные с нарушением репаративной регенерации кости, а также поступают пациенты с ложными суставами костей конечностей из других лечебных учреждений. В этой связи данной проблеме уделяется огромное внимание, ведется поиск новых путей для ее решения.

Проведено проспективное контролируемое одноцентровое исследование у 108 пациентов с ложными суставами костей верхних конечностей. Критериями включения пациентов в исследование было наличие у них атрофических, аваскулярных ложных суставов метафизов и диафиза костей верхних конечностей с необходимостью выполнения костной пластики области ложного сустава кости.

Для достижения цели работы и возможности сравнения и статистического анализа мы разделили пациентов на две группы. Пациентам первой группы (основная) была выполнена хирургическая операция декортикации кости, стабильный функциональный остеосинтез и аутокостная пластика ложного сустава с применением биодеградируемого геля. Пациентам второй группы (сравнения) с подобными ложными суставами была применена традиционная методика операции: декортикация, аутокостная пластика и стабильный функциональный остеосинтез. Данный подход к формированию групп пациентов, по нашему мнению, дает возможность определить значение и влияние каждого компонента предлагаемой нами технологии при лечении ложных суставов верхних конечностей.

Результаты исследования мы оценивали клинически и рентгенологически. Универсальные методы исследования, такие как шкальные оценки функции и качества жизни пациентов были добавочными, но не менее важными в интерпретации результатов. В заключение был проведен анализ возникших осложнений обычными принятыми в клинической практике статистическими методами.



В результате хирургической части работы были отработаны методики лечения ложных суставов костей верхней конечности по анатомическим областям и локализации, что представлено в отдельной главе, явившейся основным источником практических рекомендаций, полученных в ходе исследования.

В качестве костного трансплантата для операций пациентам первой и второй групп мы использовали гребень подвздошной кости, и как правило, на стороне поврежденной верхней конечности. Данный трансплантат мы забирали по стандартной методике из отдельного открытого доступа, при необходимости в состав включалась кортикальная пластинка, которая была удобна при фиксации трансплантата к реципиентному ложу.

Одним из основных показателей эффективности методики лечения ложного сустава является срок сращения, который определяли клинически и рентгенологически. При сравнении сроков сращения ложного сустава ключицы в подгруппах 1 и 2 имела место статистически значимая разница ( $66,8 \pm 4,8$  суток и  $76,6 \pm 7,0$  увеличение на 13 %,  $p < 0,001$ ). В других подгруппах при локализации ложного сустава на предплечье динамика была схожая, третья подгруппа составила  $105,0 \pm 6,7$  суток, четвертая подгруппа –  $121,7 \pm 6,7$  суток со статистической разницей ( $p < 0,001$ ), что составило 13,2%.

При лечении атрофических ложных суставов плечевой кости (только диафизы) пятая подгруппа составила  $137,1 \pm 8,7$  суток, шестая подгруппа составила  $145,5 \pm 6,9$  суток: разница в процентах составила 5,5% (при статистической достоверности  $p = 0,005$ ).

Таким образом, по данным нашего исследования средний срок сращения атрофического ложного сустава ключицы при применении биодеградируемого геля уменьшается на 13,0%, ложного сустава одной из костей предплечья на 13,2%, а при атрофическом ложном суставе плечевой кости на 5,5%, в среднем по верхней конечности мы получили достоверную разницу в 12,9%.

Анализ болевого синдрома после операции в сроки 3, 6 и 12 месяцев прогрессивно снижался в обеих группах в среднем с 4–5 баллов до 1-2 баллов, при этом статистически значимая разница между группами отсутствовала.

При анализе результатов по функциональной шкале DASH в общей группе пациентов и при анализе по подгруппам, можно сказать, что обследование и тестирование пациентов в течение 1 года после хирургического лечения с применением биодеградируемого геля позволяет улучшить результаты на 18,2% при высокой статистической значимости между группами пациентов, особенно при лечении атрофических суставов ключицы (42%) и одной из костей предплечья (21,7), но не имеет клинической и статистической значимости (4,6%,  $p=0,083$ ) при лечении атрофических ложных суставов плечевой кости.

В последнее время в отечественной исследовательской практике большое внимание уделяется качеству жизни пациента, соответственно мы тоже включили данную шкалу SF-36 в наше исследование.

Статистически достоверные значения физического функционирования были получены при сравнении данного показателя у пациентов до операции и через 6 месяцев: в группе I ФФ количество баллов составило  $48,6 \pm 4,4$ , в группе II ФФ -  $41,9 \pm 3,16$  ( $p > 0,001$ ), а затем в 12 месяцев после операции, в группе I ФФ было  $81,2 \pm 3,6$  баллов, а в группе II ФФ -  $71,8 \pm 3,8$  ( $p > 0,001$ ).

В данной шкале SF-36 имел место субъективный анализ боли, который оказался во всех группах в пределах референтных значений, и через 3–6 месяцев не влиял на способность заниматься повседневной работой или учёбой. Значительное снижение болевого синдрома после сращения ложного сустава кардинально повлияло на качество жизни пациентов по показателям функционирования и физиологической нагрузки на конечность, поэтому статистически значимая разница здесь подчеркивает преимущество «быстрого сращения».

Шкала психического здоровья является интегральным показателем психического и эмоционального состояния пациента, его взаимодействия с окружающими — с врачами, с другими пациентами, коллегами и т. д. Поэтому принципиально важно изучать психическое или психологическое состояние пациента при хирургическом лечении. Психологический статус до операции пациента, неоднократно оперированного и имеющего опыт неудачного,

осложненного и длительного лечения, был на невысоком уровне. Но при этом многие пациенты возлагали надежды на благоприятный исход.

Несмотря на значительное улучшение качества жизни пациентов, улучшения показателя психического компонента здоровья по шкале SF-36 статистически были не достоверными.

Мы уже обращали внимание на то, что ложный сустав — это осложнение, которому предшествовала травма и длительное лечение, болезненная и малоэффективная реабилитация, что в конечном счете не привело к выздоровлению пациента. Поэтому наш анализ осложнений был особенно тщателен, изучались общие и местные клинические проблемы, а также психологические аспекты.

Важным результатом исследования явилось то, что применение остеосинтеза и костной аутопластики в комбинации с биодеградируемым гелем дает меньшее количество осложнений, по сравнению со второй группой. Данный факт вселяет большие надежды на перспективы применения новой технологии.

Таким образом, представленный материал нашей работы обосновывает актуальность проблемы лечения ложных суставов костей верхних конечностей. Традиционные хирургические методы лечения ложных суставов верхних конечностей во многом изучены, сложны, трудоемки и связаны с большими затратами времени и материальных ресурсов. Этим и обусловлен интерес к новым материалам, имплантатам и трансплантатам, позволяющим повысить результаты лечения пациентов с данной патологией.

Целью нашей работы явилось улучшение результатов лечения атрофических ложных суставов верхней конечности путем применения биодеградируемого геля для улучшения регенерации костной ткани.

Отмечая трудности изучения данной проблемы, особенности формирования групп, однородность выборки, сложность объективной точной диагностики сроков и качества сращения ложных суставов, изменений и влияния методов хирургического лечения на функциональные результаты и качество жизни пациента, можно заключить, что метод лечения атрофического ложного сустава с

применением биodeградируемого геля не влияет на болевой синдром, но ускоряет сроки сращения, особенно у пациентов с ложными суставами ключицы, дает преимущества в окончательном функциональном результате и повышает качество жизни пациентов по показателям физического и психического здоровья.

Данные результаты и идеи далеки от завершения и требуют дальнейшего всестороннего исследования в лабораторных, экспериментальных и клинических условиях, с применением различных методов, направленных на решение главного вопроса — управление процессом репаративной регенерации.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана и внедрена в клиническую практику методика оперативного лечения атрофических ложных суставов костей верхних конечностей, заключающаяся в применении костной аутопластики невааскуляризированным трансплантатом, стабильного функционального остеосинтеза и биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля.

2. Клиническая апробация предложенной методики показала, что применение костной аутопластики в сочетании с биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля при лечении ложного сустава уменьшает общий срок сращения на 12,9% ( $15,0 \pm 1,1$  суток,  $p=0,008$ ), а при атрофическом ложном суставе ключицы и костей предплечья — на 13% ( $p<0,001$ ), плечевой кости на 5,5% ( $p=0,005$ )

3. Функциональные результаты при применении биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля в лечении атрофических ложных суставов верхних конечностей были лучше на 18,2% ( $p<0,001$ ) чем при традиционном лечении, при лечении ложных суставов ключицы на 42% и костей предплечья на 21,7% с высокой статистической достоверностью ( $p<0,001$ ), однако это не имеет клинической и статистической значимой разницы при лечении ложных суставов плечевой кости (на 4,6%,  $p=0,083$ ).

4. Статистически достоверные значения улучшения качества жизни по шкале SF-36 были получены при сравнении физического функционирования здоровья через 12 месяцев после операции на 6,9% ( $p<0,001$ ), а по показателю психического компонента здоровья статистической разницы результатов не выявлено.

5. Применение остеосинтеза, костной аутопластики и биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля позволило снизить количество осложнений в 1,5 раза до 9,5% по сравнению со второй группой (14,4%), а количество рецидивов ложного сустава в 2,8 раза ( $p=0,004$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Костный аутотрансплантат необходимо помещать в биodeградируемый гель сразу после его формирования для пересадки и сохранять в нем до внедрения в рану.
2. Перед зашиванием раны следует сформировать вокруг зоны трансплантата мягкотканую полость, которую затем после введения геля герметично ушить.
3. Обязательным условием применения биodeградируемого геля при костной пластике атрофического ложного сустава костей верхних конечностей является тщательный гемостаз и отказ от применения дренажей, которые могут способствовать выведению БМКГ из зоны применения и нивелированию положительного эффекта.
4. При стабильной фиксации ложного сустава частичную нагрузку на сегмент следует начинать в раннем послеоперационном периоде через 6 недель, полную — только при наличии признаков костного сращения костей конечностей, подтвержденной компьютерной томографией.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АВФ	аппарат внешней фиксации
Б	боль
БМКГ	биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель
ВАК	высшая аттестационная комиссия
ВАШ	визуально-аналоговая шкала
ВКМ	внеклеточный матрикс
ГАП	гидроксиапатит
Ж	жизнеспособность
ИМТ	индекс массы тела
КТ	компьютерная томография
МСК	мезенхимальные стволовые клетки
ОА	остеоартроз
ОЗ	общее здоровье
ПЗ	психическое здоровье
РФФ	ролевое (физическое) функционирование
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СФ	социальное функционирование
ФФ	физическое функционирование
ЭФ	эмоциональное функционирование
PCL	поликапролактон
PEG	полиэтиленгликоль
PGL	полигликолид
PL	полилактид
PLGA	полимолочно-гликолевая кислота

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агапова О.И. // Сравнительный анализ трехмерной наноструктуры пористых биodeградируемых матриц из рекомбинантного спидроина и фиброина шелка для регенеративной медицины / О.И. Агапова А.Е., Ефимов М.М. Мосейнович, В.Г. Богуш И.И., // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2015. — Т. XVII. — № 2. — С. 37–44.
2. Анастасиева Е.А. // Использование ауто- и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей (обзор литературы) // М.А. Садовой, А.А. Воропаева, И.А. Кирилова // Травматология и ортопедия России. 2017. 23 (3). С. 148-155. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155.
3. Борзунов Д. Ю. // Анализ опыта применения углеродных наноструктурных имплантатов в травматологии и ортопедии / В.И. Шевцов, М.В. Стогов, Е.Н. Овчинников // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2016. № 2. С. 77-81.
4. Брижань Л.К., Давыдов Д.В., Аль-Ханих М.А., Грицюк А.А. // Лечение атрофических ложных суставов ключицы с применением биогеля // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2022. – № 2(48). – С. 26–33.
5. Барабаш А.П. // Планирование выбора вида остеосинтеза при повреждениях и последствиях травм плечевой кости / А.П. Барабаш К.А. Гражданов // Амурский медицинский журнал. — 2015. — Т. 12. — № 4. — С. 189–190.
6. Барабаш Ю.А. // Эффективность видов остеосинтеза при переломах плечевой кости и их последствиях / Ю.А. Барабаш А.П. Барабаш, К.А. Гражданов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2014. — № 10. — С. 76–80.
7. Басок Ю.Б. // Получение микродисперсного тканеспецифического децеллюляризованного матрикса из суставного хряща свиньи / Ю.Б. Басок, А.Д. Кириллова, А.М. Григорьев Л.А. Кирсанова Е.А., Немец В.И. Севастьянов // Перспективные материалы. — 2020. — № 5. — С. 51–60.



8. Беленький И.Г. // Структура переломов длинных костей конечностей у пострадавших, поступающих для хирургического лечения в городской многопрофильный стационар / И.Г. Беленький, Д.И. Кутянов, А.Ю. Спесивцев // Вестник СПбГУ. — 2013. — № 1. — С. 134–139.
9. Беленький И.Г. // Оперативное лечение переломов диафиза плечевой кости. Современный взгляд на проблемы и пути их решения / И.Г. Беленький, Б.А. Майоров, С.Х. Ли // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10. — С. 1849–1857.
10. Борзунов Д.Ю. // Несвободная костная пластика по Г.А. Илизарову в проблеме реабилитации больных с дефектами и ложными суставами длинных костей / Д.Ю. Борзунов // Гений ортопедии. — 2011. — № 2. — С. 21–26.
11. Боровиков А.М. // Микрохирургическая аутотрансплантация в лечении повреждений верхней конечности: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.М. Боровиков. — М., 1991. — 47 с.
12. Брагина С.В. // Нестабильный остеосинтез перелома диафиза плечевой кости как причина ложного сустава и обширного дефекта кости (клинический случай) / С.В. Брагина, П.В. Искусов, Д.А. Лapidус, А.Г. Ивашов, В.Г. Куроптев // Травматология и ортопедия России. — 2020. — Т. 26. — № 3. — С. 150–157.
13. Гайворонский И.В. // Нормальная анатомия человека: Учебник для медицинских ВУЗов. Т. 1 / И.В. Гайворонский. — СПб.: СпецЛит, 2000.
14. Головчак Б.Я. // Клинико-морфологическая характеристика свободных васкуляризированных трубчатых костных трансплантатов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Б.Я. Головчак — М., 1993. — 23 с.
15. Голубев В.Г. // Свободная пересадка костных аутотрансплантатов на сосудистой ножке при дефектах трубчатых костей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Г. Голубев — М., 1985. — 16 с.
16. Гольдман Б.Л. // Исходы лечения закрытых диафизарных переломов костей предплечья / Б.Л. Гольдман, Н.А. Литвинова // Ортопедия и травматология — 1979. — № 1. — С. 44–47.

17. Гольдман Б.М. // Остеосинтез компрессирующими металлическими пластинами при свежих и несросшихся переломах, ложных суставах и дефектах костей предплечья / Б.Л. Гольдман, Н.А. Литвинова // Вестник хирургии. — 1981. — № 5. — С. 113–117.
18. Гражданов К.А. // Интрамедуллярный остеосинтез в лечении последствий переломов плечевой кости / К.А. Гражданов, А.П. Барабаш, Ю.А. Барабаш, О.А. Кауц // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2018. — Т. 14. — № 3. — С. 523–529.
19. Грубер Н.М. // Возможные осложнения хирургического лечения переломов костей предплечья и способы их коррекции / Н.М. Грубер, И.В. Цой // Практическая медицина. — 2013. — Т. 1–2. — № 69. — С. 45–47.
20. Губочкин Н.Г. // Пересадка кровоснабжаемых костных трансплантатов для лечения ложных суставов и дефектов костей / Н.Г. Губочкин, С.И. Микитюк, В.С. Иванов // Гений ортопедии. — 2014. — № 4. — С. 5–10.
21. Давыдов Д. В. // Способ хирургического лечения ложного сустава длиной кости верхней конечности при помощи тканеинженерной конструкции на основе коллагенового гидрогеля (клинико-экспериментальное исследование)// Д. В. Давыдов, Ю. В. Чирва, М. И. Бабич. III конгресс ортобиология 2022 «от исследования к клинической практике» Москва, 15—16 апреля 2022 год.
22. Давыдов Д.В. // Перспективный метод восстановления костной ткани у пострадавших с тяжелыми нарушениями остеорепаляции (Опыт клинического применения скаффолд-технологии) / Д.В. Давыдов, Ю.В. Чирва, Л.К. Брижань, М.И. Бабич, П.Н. Федуличев, М.А. Аль-Ханих // Политравма. — 2021. — № 1. — С. 41–50.
23. Давыдов Д.В., Аль-Ханих М.А., Брижань Л.К., Грицюк А.А. // Результаты применения биodeградируемых гелей при лечении ложных суставов костей верхних конечностей / Кафедра травматологии и ортопедии. 2021. № 3(45). С. 83–91.
24. Давыдов Д.В., Аль-Ханих М.А., Брижань Л.К., Грицюк А.А. // Скаффолд-технологии в лечении атрофического ложного сустава ключицы // Вестник

- Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2021. – Т. 16. – № 3. – С. 121–124.
25. Дажин А.Ю. // Свободная костная пластика васкуляризированным фрагментом малоберцовой кости при лечении больных с обширными сегментарными дефектами костей предплечья / А.Ю. Дажин, Б.Ш. Минасов, М.М. Валеев, С.А. Чистиченко, Э.М. Бикташева // Гений ортопедии. — 2013. — № 2. — С. 58–61.
26. Донченко С.В. // Малоинвазивный остеосинтез плечевой кости из переднего доступа: анатомическое обоснование, показания, первые результаты / С.В. Донченко, А.Ф. Лебедев, А.В. Черняев, А.Г. Симонян // Московский хирургический журнал. — 2013. — № 2. — С. 38–43.
27. Елдзаров П.Е. // Лечение по методу Илизарова больных с ложными суставами диафизов костей предплечья / П.Е. Елдзаров // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2012. — Т. 8. — С. 60–64.
28. Закс Х.О. // Остеосинтез пластинами диафизарных несросшихся переломов и ложных суставов костей предплечья: Респ. сб. науч. трудов «Актуальные вопросы лечения повреждений и заболеваний опорно-двигательной системы» / Х.О. Закс, Р.Р. Аванесов. — М.: МОНИКИ им. М.В. Владимирского, 1990. — С. 89–91.
29. Зацепин С.Т. // Костная патология взрослых: Руководство для врачей / С.Т. Зацепин. — М.: Медицина, 2001. — С. 158–177.
30. Зацепин С.Т. // Сохранные операции при опухолях костей / С.Т. Зацепин. — М.: Медицина, 1984. — 102 с.
31. Зедгенидзе И.В. // Математическое моделирование компоновок стержневых аппаратов внешней фиксации / И.В. Зедгенидзе // Гений ортопедии. — 2008. — № 4. — С. 114–117.
32. Зелянин А.С. // Микрохирургическая аутотрансплантация тканей в лечении ложных суставов длинных трубчатых костей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.С. Зелянин. — М., 2004. — 40 с.
33. Зелянин А.С. // Выбор свободного реваскуляризируемого надкостнично-кортикального аутотрансплантата для поддержки остеогенеза / А.С. Зелянин //

Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. — 2004. — № 4. — С. 78–79.

34. Карякин Н.Н. // Хирургическое лечение пациентов с опухолями длинных трубчатых костей верхних конечностей с использованием индивидуальных имплантатов из костнозамещающего материала, созданных по технологиям 3D-печати / Р.О. Горбатов, А.Е. Новиков, Р.М. Нифтуллаев // Гений ортопедии. 2017. Т. 23, № 3. С. 323-330. DOI 10. 18019/1028-4427-2017-23-3-323-330.
35. Ким А.П. // Хирургическое лечение несросшихся переломов и ложных суставов проксимальных отделов костей предплечья: Дис. ... канд. мед. наук / А.П. Ким — Ташкент, 1993. — 160 с.
36. Клишов А.А. // Гистогенез и регенерация тканей / А.А. Клишов. — Л.: Медицина, 1984. — 232 с.
37. Крстич Радивой В. // Иллюстрированная энциклопедия по гистологии человека / Радивой В. Крстич; Пер. с англ. Р.П. Самусева, М.Ю. Капитоновой; Под ред. Р.П. Самусева. — СПб.: СОТИС, 2001. — 531 с.
38. Крылов А.А. // Лечение ложных суставов костей предплечья с применением экстраоссального фиксатора / А.А. Крылов // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1977. — № 5. — С. 81–83.
39. Крюков Е.В. // Опыт клинического применения тканеинженерных конструкций в лечении протяженных дефектов костной ткани / Е.В. Крюков, Л.К. Брижань, В.В. Хоминец, Д.В. Давыдов [и др. ] // Гений ортопедии. — 2019. — Т. 25. — № 1. — С. 49–57.
40. Кузанов А.И. // Реваскуляризация костной ткани васкуляризованными надкостнично-кортикальными ауто трансплантатами: Дис. ... канд. мед. наук / А.И. Кузанов. — М., 2005. — 154 с.
41. Кузнецова Д.С. // Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор) / Д.С. Кузнецова, П.С. Тимашев, В.Н. Баграташвили, Е.В. Загайнова // Современные технологии в медицине. — 2014. — Т. 6. — № 4. — С. 201–212.

42. Кун Мин Парк, Ки Донг Парк, Севастьянов В.И. // Сшиваемые *in situ* гидрогели для создания клеточного микроокружения // Вестник трансплантологии и искусственных органов 2017; XIX (3): 53–9.
43. Левченко К.К. // Чрескостный остеосинтез диафизарных переломов костей предплечья / К.К. Левченко, О.В. Бейдик, Х.С. Карнаев, Т.Н. Лукпанова, Е.И. Шоломова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2008. — Т. 2. — № 20. — С. 105–109.
44. Литовченко В.А. // Наиболее распространенные ошибки при применении интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза / В.А. Литовченко, Е.В. Горячий, Н.И. Березка, И.И. Спесивый // Травма. — 2012. — № 4. — С. 145–148.
45. Ложкин В.В. Переломы (разрушения) металлофиксаторов при остеосинтезе костей конечностей (обзор литературы) / В.В. Ложкин, В.И. Зоря // Кафедра травматологии и ортопедии. — 2017. — Т. 29. — № 3. — С. 20–25.
46. Лыжин А.В. Хирургическое лечение псевдоартрозов костей предплечья: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Лыжин. — Челябинск, 1971. — 18 с.
47. Любошиц Н.А. Анатомо-функциональная оценка исходов лечения больных с переломами длинных трубчатых костей и их последствиями / Н.А. Любошиц, Э.Р. Маттис // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1980. — Т. 3. — С. 47–52.
48. Меликов Э.А., Дробышев А.Ю., Волков А.В. // Особенности дистракционного остеосинтеза у пациентов с реваскуляризованными аутотрансплантатами: гистоморфологический анализ // Гены и Клетки 2017; 12(2): 110–5.
49. Милюков В.Е. // Критерии формирования возрастных групп пациентов в медицинских исследованиях / В.Е. Милюков, Т.С. Жарикова // Клиническая медицина. — 2015. — № 11. — С. 5–11.
50. Неверов В.А. // Тактика лечения переломов плечевой кости, осложненных повреждением периферических нервов / В.А. Неверов, А.Н. Черняев, Д.В. Шинкаренко // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. — 2015. — № 6. — С. 42–45.

51. Писарев В.В. // Инфекционные осложнения послеоперационной раны при металлоостеосинтезе закрытых переломов длинных трубчатых костей / В.В. Писарев, С.Е. Львов, Ю.А. Ошурков, В.В. Калущков, В.Н. Кулыгин, А.С. Львов // Травматология и ортопедия России. — 2008. — № 2. — С. 14–19.
52. Попков А.В. // Остеоинтеграция биоактивных имплантатов при лечении переломов длинных трубчатых костей: Учебное пособие / А.В. Попков. — Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2017. — 304 с.
53. Попков А.В. // Удлинение предплечья с напряженным интрамедуллярным армированием / А.В. Попков, Д.А. Попков, Е.Б. Гребенюк, С.О. Мурадисинов // Гений ортопедии. — 2007. — № 1. — С. 85–89.
54. Пусева М.Э. // Применение комбинированного остеосинтеза в практике травматолога при диафизарных повреждениях предплечья / М.Э. Пусева, Ч.З. Бутаев, А.Н. Рудаков // Acta Biomedica Scientifica. — 2020. — Т. 5. — № 6. — С. 224–229.
55. Пусева М.Э. // Ложный сустав диафиза лучевой кости в сочетании с застарелыми вывихами головок лучевой и локтевой костей (клинический случай) / М.Э. Пусева, И.Н. Михайлов, Ч.З. Бутаев, А.Н. Рудаков // Травматология и ортопедия России. — 2013. — Т. 4. — № 70. — С. 80–84.
56. Пусева М.Э. // Чрескостный остеосинтез повреждений Монтеджиа / М.Э. Пусева, И.Н. Михайлов, Г.В. Сидорова // Гений ортопедии. — 2009. — № 4. — С. 99–103.
57. Севастьянов В.И. // Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины / В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2014. — Т. 16. — № 3. — С. 93–108.
58. Севастьянов В.И. // Клеточно-инженерные конструкции в тканевой инженерии и регенеративной медицине / В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2015. — Т. 17. — № 2. — С. 127–130.
59. Севастьянов В.И. // Формирование тканеинженерной конструкции хрящевой ткани человека в проточном биореакторе / В.И. Севастьянов, Ю.Б. Басок, А.М.

- Григорьев, Л.А. Кирсанова, В.Н. Василец // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2017. — № 3. — С. 178–183.
60. Севастьянов В.И. // Применение технологии тканевой инженерии для формирования хрящевой ткани человека в проточном биореакторе / В.И. Севастьянов, Ю.Б. Басок, А.М. Григорьев, Л.А. Кирсанова, В.Н. Василец // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2017. — Т. 19. — № 3. — С. 81–92.
61. Севастьянов В.И. // Функциональная эффективность биомедицинского клеточного продукта для регенерации суставного хряща (экспериментальная модель остеоартроза) / В.И. Севастьянов, Г.А. Духина, А.М. Григорьев [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2015. — Т. 17. — № 1. — С. 86–96. Биогель
62. Севастьянов В.И. // Биополимерный гетерогенный гидрогель Сферо®ГЕЛЬ — инъекционный биодеградируемый имплантат для заместительной и регенеративной медицины / В.И. Севастьянов, Н.В. Перова // Практическая медицина. — 2014. — Т. 8. — № 84. — С. 120–126.
63. Севастьянов В.И., Перова Н.В. // Инъекционный гетерогенный биополимерный гидрогель для заместительной и регенеративной хирургии и способ его получения. Патент РФ на изобретение № 2433828 (2010).
64. Севастьянов В.И. // Доклинические исследования безопасности и эффективности БМКП для регенерации суставного хряща, печени и поджелудочной железы. В кн.: Методические рекомендации по проведению доклинических исследований биомедицинских клеточных продуктов / Под ред. акад. В.А. Ткачука / В.И. Севастьянов, М.Ю. Шагидулин, Н.Н. Скалецкий, Н.В. Перова, И.А. Довжик, С.В. Готье. — М.: МГУ, 2017. — С. 110–132.
65. Соколова М.Н. // Методические принципы замещения дефектов костей предплечья с использованием технологий чрескостного остеосинтеза / М.Н. Соколова, Д.Ю. Борзунов // Травматология и ортопедия России. — 2010. — № 3. — С. 103–110.

66. Соловьев В.А. // Происхождение, дифференцировка и морфофункциональная характеристика клеток костной ткани / В.А. Соловьев, Т.В. Шинкаренко // Верхневолжский медицинский журнал. — 2011. — Т. 9. — № 3. — С. 49–54.
67. Соловьева И.В, Шестерня Н., Перова Н.В, Севастьянов В.И. // Комбинированное применение биополимерного гетерогенного гидрогеля и гиалуроновой кислоты при остеоартрозе (первый опыт) // Врач. 2016. № 1. С. 12-17.
68. Соловьева И.В., Перова Н.В., Севастьянов В.И. // Возможности применения биополимерного микрогетерогенного коллагенсодержащего геля при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата // Современная медицина. 2016. № 2. С. 66-69.
69. Тихилов Р.М. // Новый способ одномоментной пластики двумя кровоснабжаемыми аутотрансплантатами при ложных суставах обеих костей предплечья / Р.М. Тихилов, А.Ю. Кочиш, С.П. Лушников // Травматология и ортопедия России. — 2010. — Т. 55. — № 1. — С. 89–93.
70. Ткаченко А.Н. // Частота и структура осложнений при лечении переломов длинных костей конечностей (Обзор литературы) / А.Н. Ткаченко, Э. Уль Хак, А.В. Алказ, М.М. Ранков, А.А. Хромов, Е.М. Фадеев [и др.] // Кафедра травматологии и ортопедии. — 2017. — Т. 29. — № 3. — С. 87–94.
71. Ткаченко С.С. // Компрессионный остеосинтез при лечении ложных суставов костей предплечья / С.С. Ткаченко, В.М. Гайдуков // Ортопедия, травматология и протезирование. — 1984. — № 2. — С. 16–20.
72. Хлусов И.А., Литвинова Л.с., Юрова К.А. // Моделирование микроокружения мезенхимальных стволовых клеток как перспективный подход к тканевой инженерии и регенеративной медицине (краткий обзор). // Бюллетень сибирской медицины 2018; 17(3): 217–28.
73. Ходжанов И.Ю. // Сравнительный анализ результатов хирургического лечения несросшихся переломов и ложных суставов костей предплечья / И.Ю. Ходжанов, А.М. Рахимов, А.А. Косимов // Гений ортопедии. — 2021. — Т. 27. — № 2. — С. 199–208.



74. Чирва Ю.В. // Репаративная регенерация дефекта кости при помощи скаффолд-технологий у онкоортопедического больного (клинический случай) / Ю.В. Чирва, М.И. Бабич, М. Аль-Ханих // Гены и Клетки. — 2020. — Т. 15. — № 3. — С. 71–77.
75. Шастов А.Л., Кононович Н.А., Горбач Е.Н. // Проблема замещения посттравматических дефектов длинных костей в отечественной травматолого-ортопедической практике (обзор литературы) / Гений ортопедии. 2018. Т. 24, № 2. С. 252-257. DOI 10.18019/1028-4427-2018-24-2-252-257.
76. Шевцов В.И. // Псевдоартрозы, дефекты длинных костей верхней конечности и контрактуры локтевого сустава / В.И. Шевцов, В.Д. Макушин, Л.М. Куфтырев, Ю.П. Солдатов. — Курган, 2001. — 398 с.
77. Шодиев Б.У. // Лечение несросшихся переломов и ложных суставов костей предплечья: Матер. междунар. науч.-практ. конф. «Современные проблемы в травматологии и ортопедии» / Б.У. Шодиев // Травматология и ортопедия. — 2008. — Т. 2. — № 14. — С. 216.
78. Ямковой А.Д. // Лечение диафизарных переломов плечевой кости интрамедуллярной системой Fixion: «Медицина чрезвычайных ситуаций. Современные технологии в травматологии и ортопедии»/А.Д. Ямковой, В.И. Зоря // Кафедра травматологии и ортопедии. — 2016. — С. 65–67.
79. Accardo J.V. // Reversibly Tuning Hydrogel Stiffness through Photocontrolled Dynamic Covalent Crosslinks / J.V. Accardo, J.A. Kalow // Chem. Sci. — 2018. — Vol. 9. — P. 5987–5993.
80. Antonova E. // Tibia shaft fractures: costly burden of nonunions / E. Antonova, T.K. Le, R. Burge, J. Mershon // BMC Musculoskelet Disord. — 2013. — Vol. 14. — P. 42.
81. Badawi I. // Combined intramedullary and extramedullary fixation with autogenous bone grafting for the treatment of forearm nonunions with severe bone loss / I. Badawi // The Egyptian Orthopaedic Journal. — 2017. — Vol. 52, N 4. — P. 251.
82. Balasubramanian P. // Collagen in human tissues: structure, function, and biomedical implications from a tissue engineering perspective / P. Balasubramanian, M.P.

- Prabhakaran, M. Sireesha, S. Ramakrishna // *Advances in Polymer Science*. — 2013. — Vol. 251. — P. 173–206.
83. Boussakri H. // Nonunion of fractures of the ulna and radius diaphyses: clinical and radiological results of surgical treatment / H. Boussakri, A. Elibrahimi, M. Bachiri [et al.] // *Malays. Orthop. J.* — 2016. — Vol. 10, N 2. — P. 27–34.
84. Brinker M.R. // Management of aseptic tibial and femoral diaphyseal nonunions without bony defects / M.R. Brinker, D.P. O'Connor // *Orthop. Clin. North. Am.* — 2016. — Vol. 47. — P. 67–75.
85. Burdick J.A., Mauck R.L., Gerecht S. // To serve and protect: hydrogels to improve stem cell-based therapies / J.A. Burdick, R.L. Mauck, S. Gerecht // *Cell Stem Cell*. — 2016. — Vol. 18, N 1. — P. 13–15.
86. C. Jaloux. // Free vascularized medial femoral condyle corticoperiosteal flap with non-vascularized iliac crest graft for the treatment of recalcitrant clavicle non-union / C. Jaloux, Q. Bettex, M. Levadoux [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* — 2020. — Vol. 73, N 7. — P. 1232–1238.
87. Caldwell A.S. // Clickable microgel scaffolds as platforms for 3D cell encapsulation / A.S. Caldwell, G.T. Campbell, K.M. Shekiro, K.S. Anseth // *Advanced healthcare materials*. — 2017. — Vol. 6, N 15. — 10.1002/adhm.1700254.
88. Caliarì S.R. // Dimensionality and spreading influence MSC YAP/TAZ signaling in hydrogel environments / S.R. Caliarì, S.L. Vega, M. Kwon, E.M. Soulas, J.A. Burdick // *Biomaterials*. — 2016. — Vol. 103. — P. 314–323.
89. Chantelot C. // Massive bone loss of the forearm skeleton in trauma victims: six reconstructions with a free fibular transfer / C. Chantelot, C. Feugas, M. Schoofs, P. Leps, C. Fontaine // *Orthopaedic Proceedings*. — 2018. — Vol. 86-B, No Suppl. 1. *Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologie*.
90. Chaudhuri O. // Hydrogels with tunable stress relaxation regulate stem cell fate and activity / O. Chaudhuri, L. Gu, D. Klumpers, M. Darnell, S.A. Bencherif, J.C. Weaver, N. Huebsch, H.-P. Lee, E. Lippens, G.N. Duda // *Nature materials*. — 2016. — Vol. 15, N 3. — P. 326–334.

91. Chieh-Ting Huang T. // The vascularized medial femoral condyle free flap for reconstruction of segmental recalcitrant nonunion of the clavicle / T. Chieh-Ting Huang, M.D. Sabbagh, C.-K. Lu, S.P. Steinmann, S.L. Moran // *J. Shoulder Elbow Surg.* — 2019. — Vol. 28, 12. — P. 2364–70.
92. Costa D.O. // The differential regulation of osteoblast and osteoclast activity by surface topography of hydroxyapatite coatings / D.O. Costa, P.D.H. Prowse, T. Chrones [et al.] // *Biomaterials.* — 2013. — Vol. 34, N 30. — P. 7215–7226.
93. Cruz-Acuna R. // Synthetic hydrogels mimicking basement membrane matrices to promote cell-matrix interactions / R. Cruz-Acuna, A.J. Garcia // *Matrix Biology.* — 2017. — Vol. 57. — P. 324–333.
94. Dapunt U. // Are atrophic long-bone nonunions associated with low-grade infections? / U. Dapunt, O. Spranger, S. Gantz [et al.] // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2015. — Vol. 11. — P. 1843–52.
95. De Rutte J.M. // Scalable High-Throughput Production of Modular Microgels for In Situ Assembly of Microporous Tissue Scaffolds / J.M. De Rutte, J. Koh, D. Di Carlo // *Advanced Functional Materials.* — 2019. — Vol. 29, N 25. — 10.1002/ADFM.201900071.
96. Doyle A.D. // Local 3D matrix microenvironment regulates cell migration through spatiotemporal dynamics of contractility-dependent adhesion / A.D. Doyle, N. Carvajal, A. Jin, K. Matsumoto, K.M. Yamada // *Nat. Commun.* — 2015. — Vol. 6 — P. 8720.
97. Dresing K. // Infektionen in unfallchirurgie und orthopädie [Infections intrauma and orthopedic surgery] / K. Dresing // *Oper. Orthop. Traumatol.* — 2013. — Vol. 25, N 3. — P. 220–4.
98. Ermisch C. // Klinisches, funktionelles und psychosoziales Outcome nach Pseudarthrosetherapie nach Masquelet–Technik / C. Ermisch [medizinische dissertation] Universität Heidelberg; 2016.
99. Farokhi M. // Bio-hybrid silk fibroin/calcium phosphate/PLGA nanocomposite scaffold to control the delivery of vascular endothelial growth factor / M. Farokhi, F.

- Mottaghitalab, M.A. Shokrgozar [et al.] // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* — 2014. — Vol. 35. — P. 401–10.
100. Gandhimathi C. // Biomimetic hybrid nanofibrous substrates for mesenchymal stem cells differentiation into osteogenic cells / C. Gandhimathi, J.R. Venugopal, A.Y. Tham, S. Ramakrishna, S.D. Kumar // *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.* — 2015. — Vol. 49. — P. 776–85.
101. Gilpin A., Yong Y. // Decellularization strategies for regenerative medicine: from processing techniques to applications// Hindawi BioMed Research International. 2017. Vol. 2017. 13 p. Article ID 9831534.
102. Griffin D.R. // Accelerated wound healing by injectable microporous gel scaffolds assembled from annealed building blocks / D.R. Griffin, W.M. Weaver, P.O. Scumpia, D. Di Carlo, T. Segura // *Nature materials.* — 2015. — Vol. 14, N 7. — P. 737–744.
103. Guo M. // Cell volume change through water efflux impacts cell stiffness and stem cell fate / M. Guo, A.F. Pegoraro, A. Mao [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2017. — Vol. 114, N 41. — E8618–E8627.
104. Gupta D.K. // Gap nonunion of forearm bones treated by modified Nicoll's technique / D.K. Gupta, G. Kumar // *Indian J. Orthop.* — 2010. — Vol. 44, N 1. — P. 84–88.
105. Gupta S. // The management of infected nonunion of tibia with a segmental defect using simultaneous fixation with a monorail fixator and a locked plate / S. Gupta, A. Malhotra, N. Mittal, S.K. Garg, R. Jindal, R. Kansay // *Bone Joint J.* — 2018. — Vol. 100-B, N 8. — P. 1094–1099.
106. Had P. // Volume expansion and TRPV4 activation regulate stem cell fate in three-dimensional microenvironments / P. Had, R. Stowers, O. Chaudhuri // *Nat. Commun.* — 2019. — Vol. 10. — P. 529.
107. Hamada Y. // Expanding the utility of modified vascularized femoral periosteal bone-flaps: An analysis of its form and a comparison with a conventional-bone-graft / Y. Hamada, N. Hibino, A. Kobayashi // *J. Clin. Orthop. Trauma.* — 2014. — Vol. 5, N 1. — P. 6–17.
108. Hasany M. // Combinatorial screening of nanoclay-reinforced hydrogels: a glimpse of the «Holy Grail» in orthopedic stem cell therapy? / M. Hasany, A. Thakur, N.

- Taebnia [et al.] // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. — 2018. — Vol. 10, N 41. — P. 34924–34941.
109. Hernigou J. // Tobacco and bone fractures: A review of the facts and issues that every orthopaedic surgeon should know / J. Hernigou, F. Schuind // *Bone J. Res.* — 2019. — Vol. 8, N 6. — P. 255–65.
110. Hudak P.L. Development of an upper extremity outcome measure: the DASH (disabilities of the arm, shoulder and hand) [corrected] / P.L. Hudak, P.C. Amadio, C. Bombardier // *Am. J. Ind. Med.* — 1996. — Vol. 29, N 6. — P. 602–608.
111. Huff S. // Variability of orthopedic physician fracture location identification: Implications for bone stimulator treatment / S. Huff, J. Henningsena, A. Schneider [et al.] // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* — 2020. — Vol. 106, N 7. — P. 1383–1390.
112. Huskisson E / Measurement of pain //— 1974 Nov 9—;2(7889):1127-31. doi: 10.1016/s0140-6736(74)90884-8.
113. Kamrani R.S. // Treatment of nonunion of the forearm bones with posterior interosseous bone flap / R.S. Kamrani, S.R. Mehrpour, R. Sorbi, M. Aghamirsalim, L. Farhadi // *J. Orthop. Sci.* — 2013. — Vol. 18, N 4. — P. 563–568.
114. Kenan M.A. // Diaphyseal Fracture-Nonunion of Forearm Bone Treated by Compression PlatingAided withAutologous Bone Grafting — AStudy Outcome / M.A. Kenan, H.R. Habib // *J. Orthop. Clin. Stu. Adv. Res.* — 2018. — Vol. 2, N 1. — P. 1–3.
115. Kim H.Y. // Effect of pore sizes of PLGA scaffolds on mechanical properties and cell behavior for nucleus pulposus regeneration in vivo / H.Y. Kim, H.N. Kim, S.J. Lee [et al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* — 2014. — Vol. 11, N 1. — P. 44–57.
116. Kirschner C.M. // In situ control of cell substrate microtopographies using photolabile hydrogels / C.M. Kirschner, K.S. Anseth // *Small*. — 2013. — Vol. 9, N 4. — P. 578–84.
117. Lanao R.P. // Physicochemical properties and applications of poly (lactic-co-glycolic acid) for use in bone regeneration / R.P. Lanao, A.M. Jonker, J.G. Wolke [et al.] // *Tissue Eng. B. Rev.* — 2013. — Vol. 19. — P. 380–390.

118. Lee, S. // Hydrogels with enhanced protein conjugation efficiency reveal stiffness-induced YAP localization in stem cells depends on biochemical cues. / S. Lee, A.E. Stanton, X. Tong, F. Yang // *Biomaterials*. — 2019. — Vol. 202. — P. 26–34.
119. Lenzini S. // Matrix mechanics and water permeation regulate extracellular vesicle transport / S. Lenzini, R. Bargi, G. Chung, J.W. Shin // *Nat. Nanotechnol.* — 2020. — Vol. 15, N 3. — P. 217–223.
120. Li C. // A viscoelastic chitosan-modified three-dimensional porous poly (L-lactide-co- $\epsilon$ -caprolactone) scaffold for cartilage tissue engineering / C. Li, L. Wang, Y. Zheng [et al.] // *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* — 2012. — Vol. 23. — P. 405–424.
121. Liu B. // Comparison of our self-designed rotary self-locking intramedullary nail and interlocking intramedullary nail in the treatment of long bone fractures / B. Liu, Y. Xiong, H. Deng [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* — 2014. — Vol. 9. — P. 47.
122. Liou J.J. // Effect of Platelet-Rich Plasma on Chondrogenic Differentiation of Adipose- and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells / B.B. Rothrauff, P.G. Alexander, R.S. Tuan // *Tissue Eng. Part A*. 2018. Vol. 24, No 19-20. P. 1432-1443. DOI: 10.1089/ten.tea.2018.0065.
123. Madl C.M. // Bioengineering strategies to accelerate stem cell therapeutics / C.M. Madl, S.C. Heilshorn, H.M. Blau // *Nature*. — 2018. — Vol. 557, N 7705. — P. 335–342.
124. Mancuso P., Raman S., Glynn A., Barry F., Murphy J.M. // Mesenchymal Stem Cell Therapy for Osteoarthritis: The Critical Role of the Cell Secretome // *Front Bioeng Biotechnol.* 2019. No. 7. P. 9.
125. Meselhy M.A. // Gradual fibular transfer by Ilizarov external fixator in post-traumatic and post-infection large tibial bone defects/ M.A. Meselhy, M.S. Singer, A.M. Halawa, G.A. Hosny, A.H. Adawy, O.M. Essawy // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2018. Vol. 138, No 5. P. 653-660. DOI: 10.1007/s00402-018-2895-z.
126. Moghaddam A. // Treatment of atrophic tibia non-unions according to 'diamond concept': Results of one- and two-step treatment / A. Moghaddam, S. Zietzschmann, T. Bruckner, G. Schmidmaier // *Injury*. — 2015. — Vol. 46, Suppl. 4. — P. S39–50.

127. Morelli I. // Masquelet technique: myth or reality? A systematic review and meta-analysis / I. Morelli, L. Drago, D.A. George [et al.] // *Injury*. — 2016. — Vol. 47, Suppl. 6. — P. S68–76.
128. Okamoto K. // Sepsis and disseminated intravascular coagulation / K. Okamoto, T. Tamura, Y. Sawatsubashi // *J. Intensive Care*. — 2016. — Vol. 4. — P. 23.
129. Ozkan S. // Diagnosis and management of long-bone nonunions: a nationwide survey / S. Ozkan, P.A. Nolte, M.P.J. van den Bekerom, F.W. Bloemers // *Eur. J. Trauma. Emerg. Surg.* — 2019. — Vol. 45. — P. 3–11.
130. Pan Z. // Poly (lactide-co-glycolide) porous scaffolds for tissue engineering and regenerative medicine / Z. Pan, J. Ding // *Interface Focus*. — 2012. — Vol. 2. — P. 366–377.
131. Perale G. // *Bioresorbable Polymers for Biomedical Applications: From Fundamentals to Translational Medicine*. Eds. / G. Perale, J. Hilborn. London: Elsevier Ltd.; 2017. — 601 p.
132. Popkov D. // Use of flexible intramedullary nailing in combination with an external fixator for a postoperative defect and pseudarthrosis of femur in a girl with osteogenesis imperfecta type VIII: a case report // *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2018. Vol. 13, No 3. P. 191-197. DOI: 10.1007/s11751-018-0320-3.
133. Popp J.R. // In vitro evaluation of osteoblastic differentiation on amorphous calcium phosphate decorated poly (lactic-co-glycolic acid) scaffolds / J.R. Popp, K.E. Laflin, B.J. Love [et al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* — 2011. — Vol. 5. — P. 780–789.
134. Pugel A.J. // A risk calculator for short-term morbidity and mortality after hip fracture surgery / A.J. Pugel, C.T. Martin, Y. Gao [et al.] // *J. Orthop. Trauma*. — 2014. — Vol. 28, N 2. — P. 63–69.
135. Qazi T.H. // Biomaterials that promote cell-cell interactions enhance the paracrine function of MSCs / T.H. Qazi, D.J. Mooney, G.N. Duda, S. Geissler // *Biomaterials*. — 2017. — Vol. 140. — P. 103–114.
136. Raven T.F. // Use of Masquelet technique in treatment of septic and atrophic fracture nonunion / T.F. Raven, A. Moghaddam, C. Ermisch, G. Schmidmaier // *Injury*. — 2019. — Vol. 50, Suppl. 3. — P. 40–54.

137. Riley L. // Granular hydrogels: emergent properties of jammed hydrogel microparticles and their applications in tissue repair and regeneration / L. Riley, L. Schirmer, T. Segura // *Cur. Opin. Biotechnol.* — 2019. — Vol. 60. — P. 1–8.
138. Rosales A.M. The design of reversible hydrogels to capture extracellular matrix dynamics / A.M. Rosales, K.S. Anseth // *Nature Reviews Materials.* — 2016. — Vol. 1, N 2. — P. 15012.
139. Solla F. // Surgical treatment of congenital pseudarthrosis of the forearm: Review and quantitative analysis of individual patient data // Solla F, Lemoine J, Musoff C, Bertonecelli C, Rampal V // *Hand Surg Rehabil.* 2019— P. 233-241.
140. Sheikh, F.A. // A novel approach to fabricate silk nanofibers containing hydroxyapatite nanoparticles using a three-way stopcock connector / F.A. Sheikh, H.W. Ju, B.M. Moon [et al.] // *Nanoscale Res. Lett.* — 2013. — Vol. 8. — P. 303–317.
141. Sheikh F.A. // Hybrid scaffolds based on PLGA and silk for bone tissue engineering / F.A. Sheikh, H.W. Ju, B.M. Moon [et al.] // *Journal of tissue engineering and regenerative medicine.* — 2016. — Vol. 10, N 3. — P. 209–221.
142. Sheikh F.A. // Fabrication of mineralized collagen from bovine waste materials by hydrothermal method as promising biomaterials / F.A. Sheikh, M.A. Kanjwal, J.M. Macossay [et al.] // *Biomater. Tissue Eng.* — 2011. — Vol. 1. — P. 194–197.
143. Sheikhi A. // Microfluidic-enabled bottom-up hydrogels from annealable naturally-derived protein microbeads / A. Sheikhi, J. de Rutte, R. Haghniaz [et al.] // *Biomaterials.* — 2019. — Vol. 192. — P. 560–568.
144. Sideris E. // Particle hydrogels based on hyaluronic acid building blocks / E. Sideris, D.R. Griffin, Y. Ding [et al.] // *ACS Biomater. Sci. Engineer.* — 2016. — Vol. 2, N 11. — P. 2034–2041.
145. Stanton A.E. // Extracellular matrix type modulates mechanotransduction of stem cells / A.E. Stanton, X. Tong, F. Yang // *Acta. Biomaterialia.* — 2019. — Vol. 96. — P. 310–320.
146. Stevens M.M. // Biomaterials for bone tissue engineering / M.M. Stevens // *Mater. Today.* — 2008. — Vol. 11. — P. 18–25.



147. Swift J. // Nuclear lamin-A scales with tissue stiffness and enhances matrix-directed differentiation / J. Swift, I.L. Ivanovska, A. Buxboim [et al.] // *Science*. — 2013. — Vol. 341(6149). — P. 1240104.
148. Tarallo L. // Treatment of the ulna non-unions using dynamic compression plate fixation, iliac bone grafting and autologous platelet concentrate / L. Tarallo, R. Mugnai, R. Adani, F. Catani // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* — 2012. — Vol. 22, No 8. — P. 681–687.
149. Thakur A. // Injectable shear-thinning nanoengineered hydrogels for stem cell delivery / A. Thakur, M.K. Jaiswal, C.W. Peak [et al.] // *Nanoscale*. — 2016. — Vol. 8, N 24. — P. 12362–12372.
150. Truong N.F. // Microporous annealed particle hydrogel stiffness, void space size, and adhesion properties impact cell proliferation, cell spreading, and gene transfer / N.F. Truong, E. Kurt, N. Tahmizyan [et al.] // *Acta. Biomaterialia*. — 2019. — Vol. 94. — P. 160–172.
151. Wang Z. // Cartilaginous extracellular matrix derived from decellularized chondrocyte sheets for the reconstruction of osteochondral defects in rabbits / Z. Wang, Z. Li, B. Wu, Y. Liu, W. Wu // *Acta. Biomater.* — 2018. — Vol. 81. — P. 129–145.
152. Wong S.W. // Controlled deposition of 3D matrices to direct single cell functions / S.W. Wong, S. Lenzini, R. Bargi [et al.] // *Adv. Sci. (Weinh)*. — 2020. — Vol. 7, N 20.
153. Xiao W. // Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling / Y. Wang, S. Pacios, S. Li, D.T. Graves // *Front. Oral Biol.* 2016. Vol. 18. P. 9-16. DOI: 10.1159/000351895.
154. Xin S. // Interplay between degradability and integrin signaling on mesenchymal stem cell function within poly (ethylene glycol) based microporous annealed particle hydrogels / S. Xin, C.A. Gregory, D.L. Alge // *Acta. Biomater.* — 2020. — Vol. 101. — P. 227–236.

155. Xin S. // Assembly of PEG Microgels into Porous Cell- Instructive 3D Scaffolds via Thiol- Ene Click Chemistry / S. Xin, O.M. Wyman, D.L. Alge // *Advanced healthcare materials*. — 2018. — Vol. 7, N 11.
156. Yang C. // Spatially patterned matrix elasticity directs stem cell fate / C. Yang, F.W. DelRio, H. Ma [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2016. — Vol. 113, N 31. — E4439–45.
157. Zura R. // Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones / R. Zura, Z. Xiong, T. Einhorn [et al.] // *JAMA Surg*. — 2016. — Vol. 151, N 11. — e162775.
158. Zlowodzki, M. Evidence-Based Orthopaedic Trauma Working Group. /Treatment of acute midshaft clavicle fractures: systematic review of 2144 fractures: on behalf of the Evidence-Based Orthopaedic Trauma Working Group / M. Zlowodzki, B.A. Zelle, P.A. Cole, K. Jeray, M.D. McKee // *J. Orthop. Trauma*. — 2005. — Vol. 19, N 7.