

КОМАРОВ

Артем Владимирович

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
ГЕН-АКТИВИРОВАННОГО ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕСРАЩЕНИЯМИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

3.1.8. Травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном военном образовательном учреждении высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **Хоминец Владимир Васильевич**

Официальные оппоненты:

Ахтямов Ильдар Фуатович - доктор медицинских наук профессор, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, заведующий.

Кирилова Ирина Анатольевна - доктор медицинских наук доцент, ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, заместитель директора по научной работе.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «25» ноября 2025 г. в 15.00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.008.02 на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Минздрава России (195427, г. Санкт-Петербург, ул. академика Байкова, дом 8).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России и на сайте <http://dissovet.rniito.org>

Автореферат разослан «_____» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 99.0.008.02
доктор медицинских наук



Денисов А.О.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В Российской Федерации (РФ) инвалидность вследствие травм и заболеваний костно-мышечной системы за последние 10 лет увеличилась почти на 20% и вышла на третье место после болезней органов кровообращения и злокачественных новообразований (Бондаренко А.В. и др., 2023; Бугаев Д.А., 2023; Руголь Л.В., Боряк А.Л., 2024). Большинство пациентов этой группы составляют лица трудоспособного возраста (Миронов С.П. и др., 2019; Uliana C.S. et al., 2021). При этом на долю замедленной консолидации, несращений переломов и образования ложных суставов приходится более 30% в структуре неудовлетворительных исходов лечения переломов (Kalsbeek J.H. et al., 2023; Khan M.J. et al., 2024; Zura R. et al., 2017).

Несращения длинных костей конечностей считаются одним из наиболее серьезных осложнений в травматологии и ортопедии, которое оказывает социально значимое влияние на дальнейшую жизнь пострадавших (Хоминец В.В. и др., 2020; Yasuda T. et al., 2021, Ахтямов И.Ф. и др., 2024). Пациенты жалуются на боль в месте несросшегося перелома, неспособность выполнять осевую нагрузку на поврежденную конечность, снижается их социальная активность и качество жизни, присутствует психологический дискомфорт (Wittauer M. et al., 2021).

Основными причинами ложных суставов длинных костей являются нарушение кровоснабжения сегмента конечности при повреждении мягких тканей, недостаточная фиксация костных отломков, не обеспечивающая должной стабильности, инфекционные осложнения, плохое качество костной ткани и наличие сопутствующей соматической патологии (Mukhopadhyaya J. et al., 2022; Phillips M.R. et al., 2022).

Необходимость совершенствования способов хирургического воздействия, внедрение новых методик, направленных на повышение эффективности лечения пациентов с нарушениями консолидации длинных костей конечностей, представляют собой актуальную медико-социальную проблему.

Степень разработанности темы исследования

Существенный научный и практический интерес представляет изучение причин неудовлетворительных исходов лечения пациентов с несращениями

бедренной кости, а также совершенствование существующих и разработка новых эффективных способов их хирургического лечения (Patil A.R. et al., 2023; Stolberg-Stolberg J. et al., 2022).

При лечении атрофического и олиготрофического несращения по классификации B.G. Weber и O. Cech приоритетными являются стимуляция остеогенеза и ангиогенеза в зоне несращения с использованием костной пластики и осуществление повторного остеосинтеза со стабильной фиксацией отломков костей (Liu J. et al., 2022; Phillips M.R. et al., 2022).

Для оптимизации процессов консолидации кости при лечении пациентов с несращениями предложены различные остеопластические материалы, как биологические, так и синтетические (Деев Р.В. и др., 2015; Negazy M. et al., 2020; Rai D. et al., 2024). В последние десятилетия развитие медицинских технологий привело к созданию и внедрению в травматологию и ортопедию большого количества разнообразных синтетических остеопластических материалов для оптимизации репаративной регенерации костной ткани при последствиях травм и огнестрельных ранений (Богов А.А. и др., 2021; Roger de Oña I. et al., 2024).

При лечении пациентов с ложными суставами длинных костей конечностей нередко требуется применение костных аутооттрансплантатов, однако их получение сопряжено с рисками развития осложнений, таких как воспаление, гематома, хроническая боль в донорской области. Частота их составляет 0,8–15,0% (Saxena V. et al., 2023). Качество костных аутооттрансплантатов может варьировать в зависимости от пола и возраста пациентов, что ограничивает их клиническое применение (Кирилова И.А., 2024). Кроме того, существуют ограничения по размеру, форме и количеству используемых аутооттрансплантатов (Хоминец В.В. и др., 2022; Mittal K.K. et al., 2021).

Для уменьшения объема костного аутооттрансплантата в последние годы выполняют его комбинацию с синтетическими остеопластическими материалами, обладающими остеокондуктивной, а также остеоиндуктивной активностью (Karam J. et al., 2019; Park K.C. et al., 2017; Saxena V. et al., 2023).

Кроме того, известно, что способность к репарации костной ткани напрямую зависит от кровоснабжения области несращения (Деев Р.В. и др., 2015). Поэтому применение медицинских изделий, обладающих местным ангиогенным эффектом, является перспективным направлением при лечении пациентов с ложными суставами длинных костей.

В доступной отечественной и зарубежной научной литературе мы не нашли данных о применении синтетических остеокондуктивных и остеоиндуктивных материалов с ангиогенной и остеогенной активностью для лечения пациентов с нарушениями консолидации бедренной кости, что послужило к планированию и выполнению настоящей научной работы.

Цель исследования

Разработать методику и оценить эффективность комбинированного использования ген-активированного остеопластического материала для лечения пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости.

Задачи исследования

1. Изучить в эксперименте остеогенное действие ген-активированного остеопластического материала на основе октакальциевого фосфата (ОКФ) с плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов.

2. Представить сравнительную характеристику результатов гистологического исследования в двух экспериментальных группах животных: замещение дефекта кости остеопластическим материалом на основе октакальциевого фосфата без генной активации и с применением ген-активированного остеопластического материала.

3. Разработать методику комбинированного использования ген-активированного остеопластического материала и аутологичной костной ткани для лечения пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости.

4. Оценить результаты хирургического лечения двух групп пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости при аутотрансплантации без генной активации и комбинированном применении ген-активированного материала с костным аутотрансплантатом.

Научная новизна

Впервые в эксперименте изучено остеогенное действие ген-активированного материала на основе октакальциевого фосфата с плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов.

Впервые произведен сравнительный анализ гистологического исследования экспериментальной модели замещения дефекта субхондральной кости остеопластическим материалом на основе октакальциевого фосфата с генной активацией.

Предложена новая классификация несращений длинных костей конечностей, объединяющая все виды нарушений консолидации и методики их лечения.

Разработан и внедрен в клиническую практику способ применения ген-активированного остеопластического материала при несращениях длинных костей (патент РФ № 2764373), заключающийся в имплантации в костную рану гранул октакальциевого фосфата с плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов, и костного аутооттрансплантата в соотношении 1:1 для стимуляции репаративной регенерации костной ткани.

Обоснованы и сформулированы показания к применению ген-активированного остеопластического материала при внесуставных несращениях дистального отдела бедренной кости по универсальной классификации несращений длинных костей NU33A31, NU33A32 и балльной системе оценки несращений III группы (51–75 баллов).

Впервые доказано, что применение ген-активированного материала при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости с учетом используемых классификаций позволяет добиться лучших анатомо-функциональных результатов.

Впервые в России протокол настоящего клинического исследования зарегистрирован в международном регистре clinicaltrials.gov (NCT04705857) для данного класса остеопластических материалов, применяемых в травматологии и ортопедии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проанализированы, обобщены и представлены актуальные научные сведения о проблеме лечения пациентов с несращениями длинных костей конечностей.

Обоснованы и экспериментально подтверждены преимущества применения ген-активированного остеопластического материала на основе октакальциевого

фосфата с плазмидной ДНК, содержащей ген, который кодирует фактор роста эндотелия сосудов.

Комплексное применение представленных классификаций несращений длинных костей конечностей позволяет более углубленно использовать их для рационального выбора тактики лечения пациентов рассматриваемого профиля.

Разработана и внедрена в клиническую практику методика комбинированного использования, ген-активированного остеопластического материала и аутологичной костной ткани при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по универсальной классификации несращений длинных костей NU33A31, NU33A32 и балльной системе оценки несращений III группы (51–75 баллов) (патент РФ № 2764373).

Доказана эффективность применения ген-активированного остеопластического материала при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости.

Методология и методы исследования

Проведены экспериментальное и клиническое проспективное когортное нерандомизированное исследования. Объектом исследования служили в экспериментальной части животные средних размеров — кролики породы «Советская шиншилла» обоих полов, которым наносилась костная рана в виде дефекта субхондральной зоны метафизарного отдела бедренной кости; в клинической части — 64 пациента, которым в плановом порядке производились ревизионные реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства в клинике военной травматологии и ортопедии по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости в период с 2020 по 2024 г.

Методология исследования включала в себя проведение анализа литературы, формулировку гипотезы, разработку дизайна и протокола исследования, определение цели и задач научной работы, сбор, обработку и анализ данных, получение выводов и разработку практических рекомендаций. Для достижения цели выполняли гистологическое исследование экспериментальной модели репаративной регенерации кости, применяли основные клинические методики обследования пациентов, на основании данных медицинской документации и анамнеза устанавливали давность травмы, наименование и количество ранее выполненных оперативных вмешательств, возможность самообслуживания пациентов и влияние несращения на качество жизни.

При исследовании ортопедического статуса пациентов оценивали положение, опороспособность конечности, амплитуду движений тазобедренного и коленного суставов, состояние мышц, укорочение конечности. Отмечали нуждаемость пациента в использовании дополнительных средств опоры при ходьбе (костыли, трость, ходунки). Для выбора методики лечения пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости использовали критерии универсальной классификации несращений длинных костей и балльной системы оценки несращений.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение ген-активированного остеопластического материала на основе октакальциевого фосфата с плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов, является патогенетически обоснованным при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости.

2. Предлагаемый способ использования ген-активированного остеопластического материала при лечении пациентов с несращениями бедренной кости (патент РФ № 2764373) по универсальной классификации несращений длинных костей NU33A31, NU33A32 и балльной системе оценки несращений III группы (51–75 баллов) обеспечивает эффективную стимуляцию репаративной регенерации костной ткани, снижает риски резорбции костного трансплантата и сопровождается более коротким реабилитационным периодом.

3. Анатомические и функциональные исходы хирургического лечения пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по универсальной классификации несращений длинных костей NU33A31, NU33A32 и балльной системе оценки несращений III группы (51–75 баллов) с использованием ген-активированного остеопластического материала на основе октакальциевого фосфата с плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов, в целом сопоставимы с результатами лечения пациентов по стандартной методике, а по ряду показателей превышают их (частота осложнений статистически значимо ниже ($p < 0,05$), сроки сращения статистически значимо меньше ($p < 0,05$), восстановление функции нижней конечности значимо раньше ($p < 0,05$)).

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность результатов исследования обеспечивается адекватным объемом экспериментального и клинического материала, репрезентативностью комплексного, многоуровневого обследования пациентов, адекватностью полученных результатов поставленной цели и задачам исследования, использованием современных методов статистической обработки полученных данных.

Апробация и реализация диссертационной работы

Основные результаты исследования представлены в виде докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: XXI Межвузовской конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии», посвященной 100-летию ЦИТО (Москва, 2021), IX Научно-практической конференции «Приоровские чтения» совместно с II Конгрессом «Ортобиология» под названием «Регенеративные технологии в травматологии и ортопедии с позиций доказательной медицины» (Москва, 2021), Ежегодной научно-практической конференции с международным участием «Вреденовские чтения» (Санкт-Петербург, 2021), Евразийском ортопедическом форуме (Москва, 2021), Десятом юбилейном Всероссийском конгрессе с международным участием «Медицинская помощь при травмах мирного и военного времени. Новое в организации и технологиях» (Санкт-Петербург, 2025), Межрегиональной научно-практической конференции «Академическая травматология и ортопедия» (Санкт-Петербург, 2025).

Реализация результатов исследования

Разработанные подходы к лечению пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости, полученный клинический опыт, а также усовершенствованная тактика хирургического лечения, базирующаяся на проведенном в исследовании сравнительном анализе, используются в клинике военной травматологии и ортопедии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, травматологических отделениях центральных госпиталей Министерства обороны

РФ и в медицинских учреждениях гражданского здравоохранения Санкт-Петербурга.

Материалы исследования использованы в лекциях и семинарских занятиях для ординаторов и слушателей циклов повышения квалификации врачей на кафедре военной травматологии и ортопедии Военно-медицинской академии.

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки, 1 статья в журнале, индексируемом в наукометрической базе Scopus для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, получен патент на изобретение (патент РФ № 2764373).

Личный вклад автора

Личный вклад соискателя заключается в непосредственном участии на всех этапах подготовки диссертационной работы. Автором были сформулированы цель и задачи, исходя из них, разработан план эксперимента и дизайн клинического исследования. Проведен поиск и анализ научной литературы по изучаемой проблеме. В ходе реализации исследования диссертант лично участвовал в обследовании, лечении и последующем наблюдении пациентов с внесуставными переломами дистального отдела бедренной кости. Автором лично проведен статистический анализ полученных данных, выполнена формулировка основных положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций. Диссертантом в соавторстве подготовлены к печати публикации по теме работы.

Объем и структура работы

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием материалом и методов исследования, главы с описанием полученных результатов, главы с обоснованием клинической эффективности метода, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и приложения. Общий объем диссертации изложен на 176 страницах, включает 38 рисунков и 27 таблиц. Список литературы включает 247 источников, в том числе 40 отечественных и 207 зарубежных публикаций.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование состояло из четырех взаимосвязанных этапов, включавших экспериментальную и клиническую части (рисунок 1).

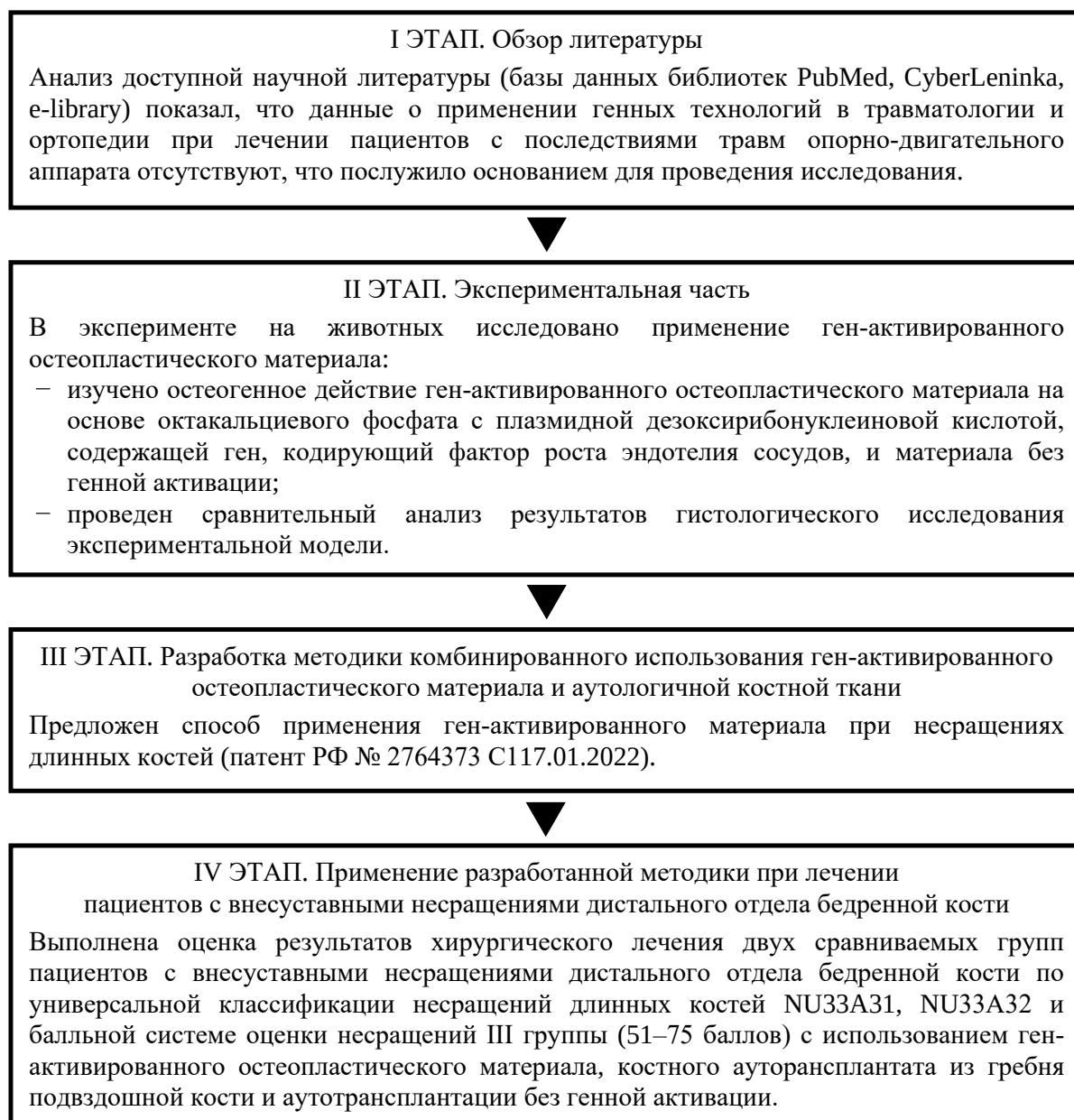


Рисунок 1 — Этапы исследования

Во **введении** обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи, а также определены научная и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту. Приведены данные о реализации результатов научного исследования и соответствующие публикации по тематике диссертационной работы.

В **первой главе** диссертации обобщены и представлены современные научные данные о возможности применения генных технологий в лечении пациентов с несращениями длинных костей конечностей. Рассмотрены особенности терминологии, классификации и современные методы диагностики нарушений консолидации. Проанализированы причины, частота встречаемости, факторы риска, прогнозы образования ложных суставов. На основании анализа современных научных публикаций получены данные о применяемых в травматологии и ортопедии классификациях несращений и тактик лечения пациентов с несращениями длинных костей конечностей. Описаны показания к костной пластике, а также раскрыты свойства аутологичной костной ткани, ее преимущества и недостатки. Представлены особенности методов биологической аугментации зоны несращения. Изучены возможности применения широкого спектра различных остеопластических материалов при нарушениях консолидации, а также внедрения генных технологий как одного из перспективных направлений в лечении рассматриваемой категории пациентов.

Обоснована необходимость проведения экспериментально-клинического исследования ген-активированного остеопластического материала на основе октакальциевого фосфата с плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов, для использования в травматологии и ортопедии при лечении пациентов с нарушениями консолидации.

Во **второй главе** представлены материалы и методы диссертационного исследования, которое состояло из экспериментальной и клинической частей.

На базе кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России выполнили экспериментальное исследование на животных средних размеров — кроликах породы «Советская шиншилла» обоих полов. Задачей данного этапа было определить, обладает ли стимулирующим остеогенным свойством остеопластический материал с генной активацией, и изучить состав «новообразованной» костной ткани, поэтому выполнять модель ложного сустава на животных не потребовалось.

Для корректного выполнения эксперимента отработана модель костного дефекта метафизарной зоны бедренной кости. Проведена серия исследований с формированием костного дефекта и внесением в зону повреждения нескольких

видов остеопластических материалов: опытная группа ($n = 12$) — ген-активированный остеопластический материал на основе ОКФ с коллагеновым гелем; контрольная группа ($n = 12$) — остеопластический материал на основе ОКФ с коллагеновым гелем без генной активации. Животных выводили из эксперимента на сроках 1 ($n = 8$), 2 ($n = 8$), 3 ($n = 8$) месяца после проведения операции.

Клиническая часть настоящей работы представляет собой проспективное когортное исследование. Клиническое исследование выполнено в клинике военной травматологии и ортопедии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. В исследование были включены 64 пациента, которым в плановом порядке производились ревизионные реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости в 2020–2024 гг. Протокол клинического исследования был зарегистрирован в международном регистре clinicaltrials.gov (NCT04705857).

Пациенты были разделены на две группы. Пациентам основной группы ($n = 33$) был выполнен наkostный реостеосинтез с пластикой ген-активированным остеопластическим материалом в виде гранул в комбинации с измельченным аутологичным костным трансплантатом в соотношении 1:1. Пациентам контрольной группы ($n = 31$) — наkostный реостеосинтез с пластикой аутологичным костным трансплантатом.

В предоперационном периоде все пациенты были оценены согласно критериям балльной системы оценки несращений (БСОН) III группы — 51–75 баллов и сгруппированы по универсальной классификации несращений длинных костей (УКНДК): NU33A32 (внесуставной, подвижный, с нестабильным фиксатором), NU33A31 (внесуставной, подвижный, без фиксатора). Всем пациентам потребовалось «большое хирургическое вмешательство» в виде наkostного реостеосинтеза и костной пластики.

БСОН — Non-Union scoring system, NUSS — комплексная система оценки, которая учитывает большое количество критериев (в том числе качество кости, стабильность остеосинтеза, общее состояние пациента, наличие факторов риска и состояние мягких тканей). Система БСОН разработана для объективной оценки несращений и включает 18 переменных, которые в сумме позволяют получить максимальный общий балл 50. Затем этот балл удваивается, и полученное

значение определяется одной из четырех групп, которые обозначают тяжесть несращения.

В зависимости от количества баллов определяется необходимость применения того или иного метода лечения.

- от 0 до 25 баллов считается простым несращением; в большинстве случаев проблема является механической (М), обусловлена несостоятельностью (нестабильностью) остеосинтеза; обычно эффективна замена фиксатора.
- от 26 до 50 требует более специализированного подхода; обычно проблема является как биологической, так и механической. Лечение таких пациентов не требует замены фиксатора (м) (коррекция или дополнительная фиксация), и предопределяет биологическую терапию, которая включает: а) консервативную биологическую стимуляцию (применение импульсных электромагнитных полей) или б) хирургическую биологическую стимуляцию (аутологичная костная пластика, применение остеопластических материалов).
- Оценка от 51 до 75 требует специального лечения. Проблема сложная и характеризуется нарушением как биологических, так и механических условий. Требуется либо механическая фиксация (замена фиксатора) в сочетании с биологической терапией (М+б), либо механическая фиксация (дополнение фиксации, аугментация), в сочетании с биологической терапией (костная пластика) (м+Б) — «большое хирургическое вмешательство».
- Оценка на уровне от 76 до 100 баллов может свидетельствовать о необходимости первичной ампутации, артродеза, имплантации протеза в зависимости от состояния пациента, тяжести потери костной ткани и анатомической локализации несращения.

В дополнение к этому использование БСОН позволяет определять показания к хирургическому лечению для каждой категории пациентов по тяжести нарушения консолидации, этот протокол был назван «Лестничной стратегией»: чем больше количество баллов, тем более сложное лечение требуется пациенту (рисунок 2).

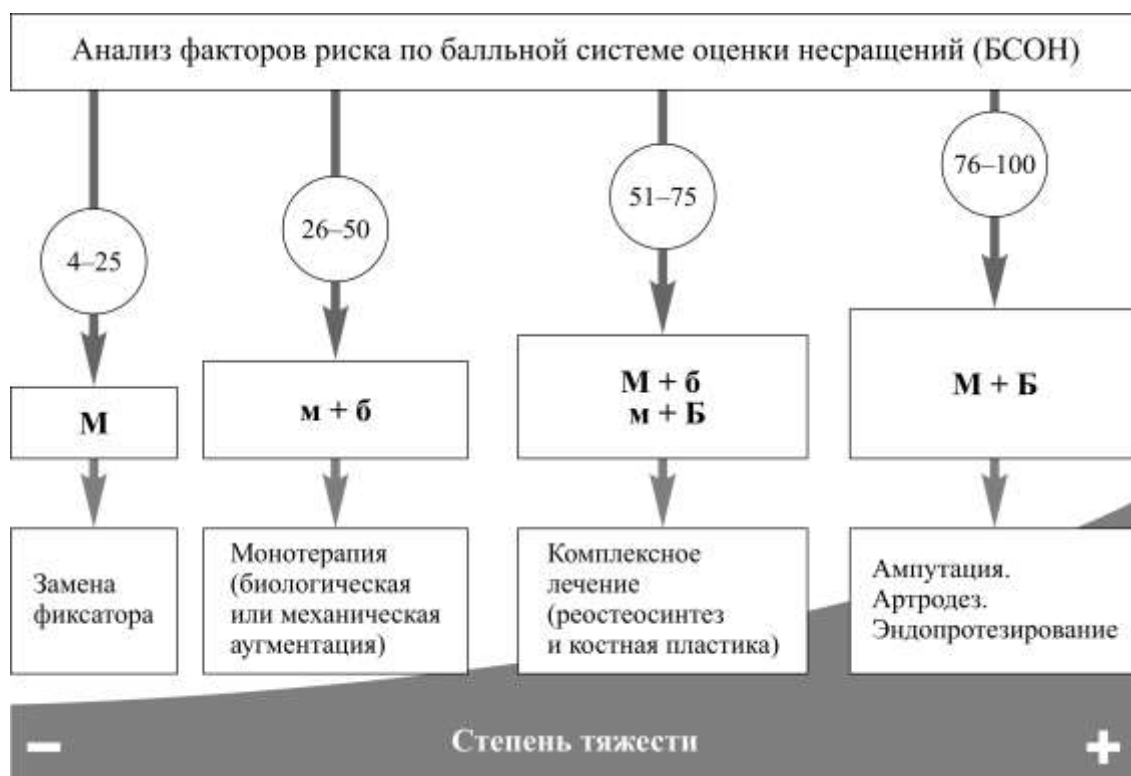


Рисунок 2 — Алгоритм лечения пациентов с несращениями в зависимости от количества баллов по БСОН

УКНДК объединяет рентгенологические и клинические параметры — биологический тип, патологическую подвижность, метод фиксации, деформацию и анатомическую локализацию. УКНДК основана на принципах, аналогичных классификации переломов и вывихов АО/ОТА. Буквенно-цифровая система кодирует локализацию, тип (несращение, замедленное сращение), сегмент (диафизарные, околосуставные), морфологию нарушения консолидации (гипертрофические, нормотрофические, олиготрофические), а также наличие деформации кости и стабильность фиксации (Solomin L.N. et al., 2023).

Всем пациентам выполняли рентгенографию и компьютерную томографию бедренной кости в прямой и боковой проекциях с захватом коленного сустава. Рентгенологическое исследование проводили перед оперативным вмешательством, на следующие сутки после оперативного вмешательства, через 3, 6, 12, 18 месяцев.

При анализе рентгеновских снимков и компьютерных томограмм пациентов в послеоперационном периоде оценивали следующие показатели: 1) образование костной мозоли; 2) визуализацию линии перелома. Также были проанализированы основные параметры хирургической операции: длительность, объем кровопотери, наличие интра- и ранних послеоперационных осложнений.

В соответствии с протоколом исследования были использованы: уровень оценки болевого синдрома по нумерологической оценочной шкале (НОШ), результаты оценки функционального состояния нижней конечности по шкале Lower Extremity Functional Scale (LEFS — функциональная шкала нижней конечности, ФШНК), частота осложнений в течение всего срока наблюдения за пациентами.

В третьей главе представлены результаты экспериментального исследования.

Проведен сравнительный анализ результатов гистологического исследования экспериментальной модели замещения дефекта субхондральной кости остеопластическим материалом на основе ОКФ с коллагеновым гелем без генной активации и ген-активированным остеопластическим материалом. На сроках 30, 60 и 90 суток в двух экспериментальных группах оценивали морфометрические показатели: доли новообразованной костной, фиброзной, хрящевой тканей, костного мозга; определяли степень резорбции остеопластического материала в зоне дефекта.

Анализ динамики доли костной ткани в зоне дефекта у экспериментальных животных показал, что через 30 и 90 суток после моделирования дефекта статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. Через 60 дней в обеих группах было отмечено уменьшение этого показателя, при этом в контрольной группе оно составило 24,5 (20,1; 32,7)%, а в основной группе было статистически значимо выше ($p < 0,001$) — 15,3 (13,1; 18,0)%.

При оценке доли фиброзной ткани через 30 и 90 суток после моделирования дефекта выявленные различия не достигали статистической значимости. Через 60 суток в основной группе было отмечено снижение доли фиброзной ткани — до 6,9 (4,9; 9,1)%, что было статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем в контрольной группе — 21,3 (18,2; 31,0)%.

Изучение доли остеопластического материала в зоне дефекта позволило установить, что через 30 и 90 суток выявленные различия не достигали статистической значимости, тогда как через 60 суток в обеих группах наблюдалось снижение величины этого морфометрического показателя: в группе I — до 22,7 (14,5; 28,4)%, а в группе II значение показателя было статистически значимо ниже — 6,9 (3,2; 9,0)% ($p < 0,001$).

При сравнении долей хрящевой ткани в зоне дефекта у экспериментальных животных показано, что через 30 и 90 суток статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было. Через 60 дней в контрольной группе отмечено уменьшение данного показателя до 11,6 (6,8; 14,1)%, тогда как в основной группе его величина, напротив, возросла до 19,0 (13,5; 24,4)% и была статистически значимо выше, чем в контроле ($p = 0,028$).

Оценка доли костного мозга произведена через 60 и 90 суток после моделирования дефекта (рисунок 3). Установлено, что через 60 дней в контрольной группе значение данного показателя составило 19,9 (10,2; 25,6)%, в то время как в основной группе было статистически значимо выше ($p < 0,001$) — 49,5 (43,7; 56,0)%. Спустя 90 суток доля костного мозга в зоне дефекта кости в первой группе несколько увеличилась до 32,3 (26,4; 36,0)%, во второй группе, напротив, снизилась до 42,0 (37,8; 49,2)%, при этом, как и в предыдущий срок, была статистически значимо выше ($p = 0,010$).

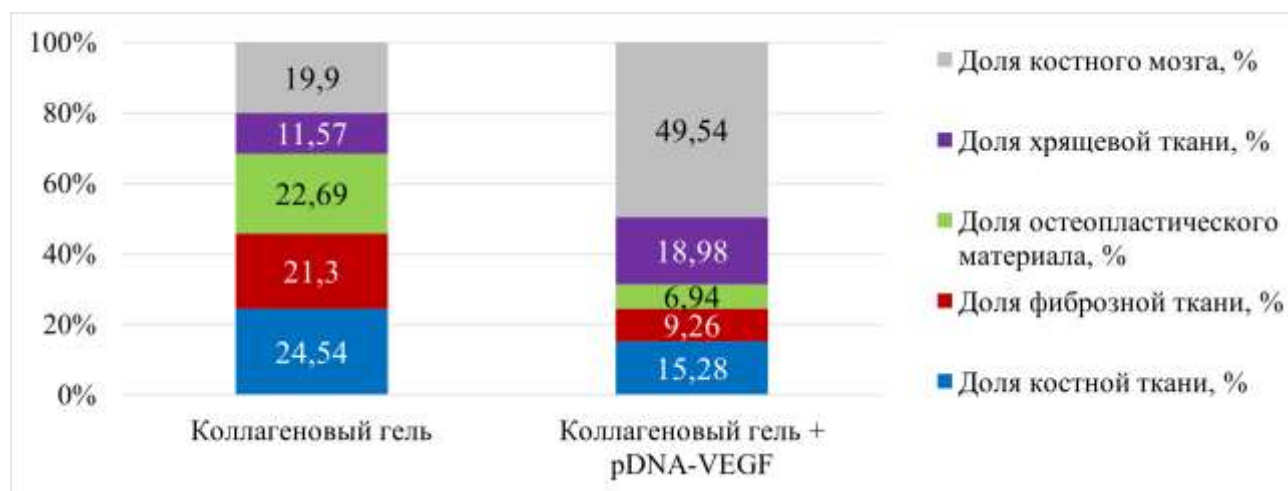


Рисунок 3 — Соотношение тканевых компонентов в регенерате у животных (область дефекта кости на 60-е сутки эксперимента)

Проведенное экспериментальное исследование показало, что использованные остеопластические материалы, как в случаях с применением генной конструкции, так и без ее использования, оказывали положительный эффект на репаративный процесс в зоне дефекта костной ткани. Объемы остеопластического материала и фиброзной ткани снижались с увеличением сроков исследования, в то время как масса костной ткани увеличивалась.

Сравнение структуры костной ткани в области дефекта конечности у экспериментальных животных показало, что применение ген-активированного геля на основе коллагена характеризуется полуторакартным приростом объема хрящевой ткани по сравнению с величиной показателя после применения геля без генной активации. Дополнительно установлено, что применение вышеуказанного вещества характеризуется трехкратным снижением объема фиброзной ткани, а также двукратным превышением объема костного мозга по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля (см. рисунок 3).

Таким образом, результаты гистологического исследования продемонстрировали высокую эффективность применения исследуемого материала в отношении реконструкции дефектов субхондральной кости. Показано, что структура восстановленной субхондральной кости в совокупности с обширной васкуляризацией волокнистой соединительной ткани характеризовалась наиболее оптимальными соотношениями в основной группе экспериментальных животных.

В четвертой главе описана методика комбинированного использования ген-активированного остеопластического материала, представлены результаты лечения пациентов с внесуставными ложными суставами дистального отдела бедренной кости и их сравнительный анализ.

Разработана методика комбинированного использования ген-активированного остеопластического материала и аутологичной костной ткани при лечении пациентов с несращениями длинных костей конечностей (патент РФ № 2764373). Основываясь на данных мировой литературы, определили соотношение объема костного аутооттрансплантата и ген-активированного остеопластического материала как 1:1 (Urban I.A. et al., 2019). Выполняли резекцию костных концов зоны несращения, рассверливание костномозгового канала, обильное промывание стерильными растворами. Костные дефекты несращения и дефекты, образовавшиеся после резекции, заполняли аутооттрансплантатами из гребня подвздошной кости, костными фрагментами, полученными в ходе резекции концов несращения и ген-активированным остеопластическим материалом в виде гранул диаметром 1,0 мм, смешанных с венозной кровью пациента. Выполняли фиксацию отломков пластиной с угловой стабильностью винтов.

Предложенная методика была применена при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по УКНДК NU33A32, NU33A31 и БСОН III группы (51–75 баллов), как одной из наиболее сложных проблем травматологии и ортопедии, учитывая анатомические особенности данного сегмента.

Затем провели анализ результатов хирургического лечения двух групп пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по УКНДК NU33A32, NU33A31 и БСОН III группы (51–75 баллов) с использованием ген-активированного остеопластического материала и костного ауторансплантата из гребня подвздошной кости и аутоотрансплантации без генной активации: сращение и состояние (перестройку, резорбцию) ген-активированного материала оценивали по данным послеоперационных лучевых исследований оперированной конечности при помощи шкалы REBORNE. Также проанализировали основные параметры хирургической операции: длительность, объем кровопотери, наличие интра- и ранних послеоперационных осложнений.

При помощи специальных опросников оценивали функциональные результаты пациентов, болевой синдром, удовлетворенность результатом лечения, а также наличие поздних послеоперационных осложнений на сроках 3, 6, 12 и 18 месяцев.

При сравнении интраоперационных показателей не выявлено межгрупповых различий по длительности выполнения вмешательства. Объем интраоперационной кровопотери в основной группе был несколько меньше, при этом выявленные различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

Анализ частоты осложнений показал, что статистически значимых различий по отдельным осложнениям раннего послеоперационного периода не наблюдалось, тогда как общая частота осложнений в основной группе составила 9,1% (3 случая) и была статистически значимо ниже соответствующего показателя в группе сравнения, где было зарегистрировано всего 10 осложнений (32,3%) ($p = 0,022$).

Оценка длительности стационарного лечения показала, что в основной группе ее величина была несколько ниже, но статистически значимых различий отмечено не было ($p = 0,097$).

Изучение динамики выраженности болевых ощущений по шкале НОШ показало, что до операции значения данного параметра были сходными в первой и второй группах исследования, составив соответственно $8,21 \pm 0,39$ и $7,94 \pm 0,47$ балла. Через 21 день после выполнения операции уровень данного показателя снизился до $3,24 \pm 0,40$ балла в группе сравнения, в то время как в основной группе его величина была статистически значимо меньше — $2,07 \pm 0,32$ балла ($p = 0,011$).

Оценка времени сращения показала, что в группе сравнения величина данного показателя составила $7,7 \pm 1,1$ месяца, в то время как в основной группе значение этого показателя было статистически значимо ниже — $5,3 \pm 0,8$ месяца ($p < 0,001$).

Сравнение значений показателей по оценочной шкале REBORNE в группах исследования показало, что на сроках 3, 6, 12, 18 месяцев в основной группе они были статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,005$) (таблица 1).

Таблица 1 — Динамика показателя REBORNE в зависимости от сроков наблюдения пациентов в исследуемых группах ($M \pm m$), баллы

Срок исследования	Группа 1 (сравнения) $n = 31$	Группа 2 (основная) $n = 33$	p
До операции	$4,73 \pm 0,53$	$4,62 \pm 0,32$	0,912
Через 3 месяца	$7,42 \pm 0,44$	$9,61 \pm 0,78$	0,029*
6 месяцев	$8,94 \pm 0,67$	$12,57 \pm 2,24$	<0,001*
12 месяцев	$11,65 \pm 1,33$	$14,14 \pm 0,72$	<0,001*
18 месяцев	$12,58 \pm 1,18$	$16,21 \pm 2,17^*$	<0,001

Примечание: * — статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующим показателем группы 1 (критерий Манна — Уитни).

Оценка показателя функциональной шкалы нижней конечности продемонстрировала, что до операции величина показателя данной шкалы в группах 1 и 2 существенно не различалась и составила $16,3 \pm 4,3$ и $15,6 \pm 3,2$ балла ($p = 0,247$). Через 3 месяца после выполнения ревизионных реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств по поводу внесуставных

несращений дистального отдела бедренной кости значения данного показателя возросли в обеих группах, составив $27,4 \pm 5,0$ балла в группе сравнения, а в основной группе значение параметра было почти в 1,5 раза выше — $39,6 \pm 6,1$ балла ($p = 0,006$). На сроках 6, 12, 18 месяцев исследования уровень ФШНК в основной группе был статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Анализ отдаленных осложнений (последствий) показал, что в группе сравнения у 3 пациентов (9,7%) развился инфекционно-воспалительный процесс в области вмешательства, тогда как в основной группе был отмечен один такой случай (3,0%). Миграция металлоконструкции на фоне гнойно-воспалительного процесса была диагностирована у 2 больных (6,5%) первой группы и у одного пациента (3,0%) второй группы, миграция металлоконструкции отмечена в 3 случаях (9,7%) в группе 1, в группе 2 это осложнение зафиксировано не было.

По отдельным осложнениям в отдаленном периоде после ревизионных реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств по поводу несращений бедренной кости статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось. Общая частота осложнений в группе 1 составила 25,8% (8 случаев), в то время как в группе 2 величина данного показателя была статистически значимо ниже ($p = 0,03$) и составила 6,1% — 2 случая.

Сравнение продолжительности временной нетрудоспособности пациентов после выполнения ревизионных реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости показало, что в группе сравнения значение этого показателя было на уровне $8,2 \pm 1,5$ месяца, тогда как в основной группе его величина статистически значимо ниже, составив $6,5 \pm 1,2$ месяца ($p = 0,025$).

Оценка по шкалам опросника SF-36 динамики показателей качества жизни и удовлетворенности пациентов, которым выполнялись ревизионные реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства по поводу внесуставных ложных суставов дистального отдела бедренной кости, показала, что через месяц после операции в основной группе показатели были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. Сравнение показателей опросника SF-36 спустя 6 и 12 месяцев после вмешательства свидетельствовало о положительной динамике уровня качества жизни в обеих группах, более выраженной в основной группе ($p < 0,05$).

Таким образом, на всех сроках наблюдения после оперативных вмешательств пациенты, в лечении которых использована предложенная нами методика, были удовлетворены результатами выполненных реконструктивно-восстановительных вмешательств по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости в большей степени, чем в группе стандартного хирургического лечения.

Проведенное нами клиническое исследование, выполненное на кафедре военной травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера Военно-медицинской академии, убедительно свидетельствует об эффективности предложенной методики.

В **заключении** представлены итоги диссертационной работы и сведения по решению задач, а также кратко обсуждены полученные результаты.

ВЫВОДЫ

1. Ген-активированный остеопластический материал на основе октакальциевого фосфата с плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов, обладает выраженным остеогенным действием и способствует стимуляции репаративной регенерации костной ткани.

2. Сравнительный анализ результатов гистологического исследования показал, что процессы репаративного остеогенеза более активно протекают в экспериментальной группе животных с использованием генной активации, характеризующейся большим приростом объёма костной ткани ($p < 0,001$) и костного мозга ($p < 0,001$), уменьшением объёма фиброзной ткани ($p = 0,037$), биодеградацией ген-активированного остеопластического материала в костной ране ($p < 0,001$).

3. Разработанная методика комбинированной пластики дефектов бедренной кости ген-активированным материалом на основе октакальциевого фосфата в сочетании с использованием аутологичного костного трансплантата характеризуется сокращением времени оперативного вмешательства, интраоперационной кровопотери, сопровождается низкой частотой ранних

послеоперационных осложнений ($p < 0,05$), уменьшением болевого синдрома и меньшей продолжительностью стационарного лечения пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по универсальной классификации несращений длинных костей NU33A31, NU33A32 и балльной системе оценки несращений III группы (51–75 баллов).

4. Результаты хирургического лечения у пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по универсальной классификации несращений длинных костей NU33A31, NU33A32 и балльной системе оценки несращений III группы (51–75 баллов) с применением ген-активированного остеопластического материала и аутологичной костной ткани показали лучшие анатомо-функциональные исходы за счет сокращения времени консолидации ($p < 0,05$), сроков временной нетрудоспособности пациентов после операции ($p < 0,05$), снижения частоты осложнений и повторных оперативных вмешательств ($p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по универсальной классификации несращений длинных костей NU33A31, NU33A32 и балльной системе оценки несращений III группы (51–75 баллов) целесообразно использование комбинированной пластики костных дефектов ген-активированным материалом на основе октакальциевого фосфата в сочетании с аутокостью.

2. Использование классификации БСОН и УКНДК дает возможность объединить все виды нарушений консолидации длинных костей конечностей, стандартизировать подходы к хирургическому лечению пациентов указанных категорий и улучшить результаты их лечения.

3. Накостный мини-инвазивный остеосинтез анатомичными пластинами LCP является предпочтительным при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости.

4. При хирургическом лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по универсальной классификации

несращений длинных костей NU33A31, NU33A32 и балльной системе оценки несращений III группы (51–75 баллов) следует выполнять прецизионную резекцию костных отломков, иссечение фиброзных тканей, ревизию костных каналов, обильное орошение стерильными растворами с последующим применением комбинированной костной трансплантации ген-активированного материала и на костного остеосинтеза.

ОСНОВНЫЕ ПЕЧАТНЫЕ РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хоминец В.В., Деев Р.В., Кудяшев А.Л., Михайлов С.В., Шакун Д.А., Комаров А.В., Бозо И.Я., Щукин А.В., Фоос И.В. / Применение ген-активированного остеопластического материала при лечении несращения бедренной кости: клинический случай // Травматология и ортопедия России. - 2021. Т. 27. № 1. С. 66-74.
2. Хоминец В.В., Калюжная-Земляная Л.И., Гранкин А.С., Федоров Р.А., Волов Д.А., Комаров А.В. / Эволюция методов, технологий и материалов для восполнения дефектов костной ткани (научный обзор) // Профилактическая и клиническая медицина. – 2022. № 4(85). С. 25-34.
3. Solomin LN, Semenisty AA, Komarov AV, Khominets VV, Sheridan GA, Rozbruch SR. / Universal Long Bone Nonunion Classification // Strategies Trauma Limb Reconstr. – 2023. 18(3). Pp. 169-173.
4. Патент № 2764373 Российская Федерация, МПК А61В 17/56 (2006.01) А61В 17/80 (2006.01) А61К 48/00 (2006.01) А61К 35/32 (2015.01) А61Р 19/00 (2006.01). Способ применения ген-активированного материала при несращениях длинных костей : № 2021108615: заявлено 29.03.2021: опубликовано 17.01.2022 /Хоминец В.В., Деев Р.В., Кудяшев А.Л., Комлев В.С., Михайлов С.В., Шакун Д.А., Комаров А.В. Фоос И.В., Щукин А.В., Бозо И.Я.; патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования "Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова" Министерства обороны Российской Федерации. — 8 с.: