

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ВОЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ОБОРОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОМАРОВ

Артем Владимирович

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

3.1.8. Травматология и ортопедия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук
профессор
В.В. ХОМИНЕЦ

Санкт-Петербург — 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. НЕСРАЩЕНИЯ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ: ЧАСТОТА, ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕСРАЩЕНИЯМИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Несращения длинных костей: определение, частота, причины, эволюция методов лечения	15
1.2 Особенности терминологии, классификации и диагностика несращений длинных костей	20
1.3 Лечение несращений длинных костей конечностей.....	25
1.3.1 Обоснование выбора метода лечения пациентов с несращениями длинных костей	25
1.3.2 Применение костной пластики при лечении пациентов с несращениями длинных костей	28
1.3.3 Применение остеопластических материалов при лечении пациентов с несращениями длинных костей.....	35
1.3.4 Применение ген-активированного остеопластического материала при лечении пациентов с несращениями длинных костей	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Общая структура работы	41
2.2 Экспериментальная часть исследования	45
2.2.1 Дизайн экспериментального исследования.....	45
2.2.2 Моделирование костной раны в виде дефекта субхондральной кости метафизарной зоны бедренной кости	46
2.2.3 Методы экспериментального исследования	48
2.3 Клиническая часть исследования	49
2.3.1 Дизайн клинического исследования	49
2.3.2 Общая характеристика пациентов.....	51

2.3.3 Методика комбинированной пластики костного дефекта при лечении пациентов с несращениями бедренной кости	54
2.3.4 Методы исследования.....	55
2.4 Статистическая обработка полученных данных.....	72
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.....	73
3.1 Гистологическая характеристика зоны имплантации	73
3.1.1 Использование остеопластического материала на основе октакальциевого фосфата.....	73
3.1.2 Применение ген-активированного остеопластического материала на основе октакальциевого фосфата	79
3.2 Динамика морфометрических показателей	87
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕН-АКТИВИРОВАННОГО ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕСРАЩЕНИЯМИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ	93
4.1 Методика комбинированного использования ген-активированного остеопластического материала и аутологичной костной ткани при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости	93
4.2 Сравнительная характеристики интраоперационных показателей пациентов исследуемых групп.....	94
4.3 Особенности раннего послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп	95
4.4 Сравнительная оценка рентгенологической картины пациентов исследуемых групп	98
4.5 Оценка мобильности пациентов исследуемых групп	100
4.6 Результаты оценки функционального состояния нижней конечности пациентов исследуемых групп.....	102
4.7 Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов исследуемых групп по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости	103

4.8 Динамика показателей качества жизни и удовлетворенности проведенным лечением пациентов в исследуемых группах.....	106
4.9 Клинические случаи.....	110
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ.....	129
ВЫВОДЫ	139
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	141
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	142
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	143
ПРИЛОЖЕНИЕ А	173

ВВЕДЕНИЕ

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 [9, 10, 11, 19, 28]. Большинство пациентов этой группы составляют лица трудоспособного возраста [23, 219]. При этом на долю замедленной консолидации, несращений переломов и образования ложных суставов приходится более 30% в структуре неудовлетворительных исходов лечения переломов [125, 132, 246].

Несращения длинных костей конечностей считаются одним из наиболее серьезных осложнений в травматологии и ортопедии, которое оказывает социально значимый эффект на дальнейшую жизнь пострадавших [34, 107, 237]. 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 [136, 234].

Несращения, как правило, возникают в процессе продолжительного лечения, в период которого пациентам нередко выполняется определенное количество оперативных вмешательств [96, 175]. Исходы лечения этого состояния могут быть разными: нередко пациенты остаются длительное время нетрудоспособными или приобретают инвалидность [34, 120, 188, 190]. Кроме того, комплексное лечение таких больных примерно вдвое дороже первичного лечения неосложненных переломов [34, 171].

Основными причинами ложных суставов длинных костей являются нарушение кровоснабжения сегмента конечности при повреждении мягких тканей, недостаточная фиксация костных отломков, не обеспечивающая должной

стабильности перелома, инфекционные осложнения, качество костной ткани и наличие сопутствующей соматической патологии [108, 168, 188].

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

Несмотря на расширение возможных методик лечения, ложные суставы остаются весьма дискуссионным состоянием среди травматологов-ортопедов. Соответственно, нет единого мнения относительно классификаций и лечения [75, 210]. Существующие системы учитывают полезные элементы клинической оценки несращений, они рассматривают их по отдельности, игнорируя, таким образом, взаимодействия и многие другие факторы, этиологически связанные с возникновением нарушения консолидации кости [91].

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 [19, 178, 182, 213, 217].

Этиология несращений длинных костей конечностей является многофакторной, это обуславливает необходимость индивидуального выбора тактики лечения для конкретного пациента, которая предусматривает использование ряда патогномоничных условий («инструментов»), формирующих так называемую «концепцию алмаза», которая включает в себя улучшение васкуляризации, обеспечение механической стабильности, применение остеокондуктивных матриксов, факторов роста, остеогенных клеток [94, 155, 179].

Согласно этой концепции, 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 [144, 173, 188].

Для ускорения процессов консолидации кости при лечении пациентов с несращениями предложены различные остеопластические материалы, как биологические, так и синтетические [17, 110, 189]. В последние десятилетия развитие технологий привело к созданию и внедрению в травматологию и ортопедию большого разнообразия синтетических остеопластических материалов для оптимизации репаративной регенерации костной ткани при последствиях травм и огнестрельных ранений [35, 170, 193, 205].

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% [141, 199, 201]. Качество костных аутооттрансплантатов может варьировать в зависимости от пола и возраста пациентов, что ограничивает их клиническое применение [21]. Кроме того, существуют ограничения по размеру, форме и количеству используемых аутооттрансплантатов [35, 162].

Для уменьшения объема костного аутооттрансплантата в последние годы выполняют его комбинацию с синтетическими остеопластическими материалами, обладающими остеокондуктивной, а также остеоиндуктивной активностью [129, 181, 201].

Кроме того, известно, что способность к репарации костной ткани напрямую зависит от кровоснабжения области несращения [17].

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 стимулом 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 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 исследования

Впервые изучено в эксперименте 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 превосходства 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.

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 и апробация работы

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.

Основные результаты исследования представлены в виде докладов на российских и международных конференциях и конгрессах: Первом съезде травматологов-ортопедов Центрального федерального округа России (Смоленск, 2017), Третьем Всероссийском конгрессе с международным участием «Медицинская помощь при травмах мирного и военного времени. Новое в организации и технологиях» (Санкт-Петербург, 2018), XI Всероссийском съезде травматологов-ортопедов (Санкт-Петербург, 2018), научно-практической конференции молодых ученых Северо-Западного федерального округа «Актуальные вопросы травматологии и ортопедии 2018 года» (Санкт-Петербург, 2018), 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).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа по тематике, методам исследования и научным положениям соответствует паспорту специальности 3.1.8 Травматология и ортопедия: п. 1 (изучение этиологии, патогенеза и распространенности врожденных и приобретенных заболеваний опорно-двигательной системы (позвоночника, грудной клетки, таза и конечностей)), п. 4 (экспериментальная и клиническая разработка и совершенствование методов лечения заболеваний и повреждений опорно-двигательной системы, их последствий, а также предупреждение, диагностика и лечение возможных осложнений).

Реализация и внедрение результатов работы в практику

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, ортопедических 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.

Личное участие автора в получении научных результатов

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 скрининге, обследовании, лечении и последующем наблюдении пациентов с внесуставными несращениями 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.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, в том числе 2 публикации 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).

Структура и объем диссертации

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.

ГЛАВА 1. НЕСРАЩЕНИЯ ДЛИННЫХ КОСТЕЙ: ЧАСТОТА, ПРИЧИНЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ. ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕСРАЩЕНИЯМИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Несращения длинных костей: определение, частота, причины, эволюция методов лечения

Переломы длинных костей, в частности бедренной, большеберцовой и плечевой, представляют собой один из наиболее распространенных видов травмы. Согласно статистике, на 100 000 населения приходится 406 случаев переломов длинных костей в год, и этот показатель растет пропорционально увеличению среднего возраста в популяции [95]. При этом 0,5–3,0% общего числа этих переломов составляют переломы бедренной кости, частота которых также увеличивается с возрастом, что сопровождается значительными неблагоприятными социально-экономическими последствиями [44].

Несращение перелома — патологическое состояние, при котором сращение невозможно без дополнительного вмешательства, что определяется на основе рентгенологических, клинических и временных критериев [12, 100, 203].

По определению Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, несращение длинной кости — это такое состояние в лечении пациента, когда при рентгенографическом исследовании видна линия перелома через 9 месяцев после травмы, а также отсутствие прогрессирующих признаков сращения на серийных рентгенограммах в течение трех последующих месяцев [215].

Сотрудниками кафедры военной травматологии и ортопедии Военно-медицинской академии предложено свое определение ложного сустава, включающее, кроме рентгенологической оценки процесса консолидации, клиническую и морфологическую его картину. Это симптомокомплекс клинических проявлений и морфологических изменений, характеризующихся

болями, нарушением функции поврежденной конечности, а также рентгенологическими признаками нарушения остеорепаляции. Если после перелома прошел средний срок, необходимый для сращения, а консолидация не определяется, следует считать это состояние замедленной консолидацией перелома. При ложных суставах сращение не наступает в сроки, превышающие двойной средний срок [14].

В случаях отсутствия консолидации перелома после первого (или нескольких) вмешательства, направленного на лечение пациентов с несращениями костей, увеличивается, как правило, частота осложнений при этом. Возникают сложности в лечении и возрастают затраты на таких больных, что характеризуется высокой медико-социальной значимостью [34, 40, 83, 233].

Основными причинами ложных суставов длинных костей конечностей являются нарушение кровоснабжения сегмента конечности при повреждении мягких тканей, недостаточная фиксация костных отломков, не обеспечивающая должной стабильности перелома, инфекционные осложнения, качество костной ткани и наличие сопутствующей соматической патологии [108, 168, 188].

Частота нарушений консолидации после переломов длинных костей варьирует в среднем от 5 до 27% случаев в общей структуре переломов длинных костей [95]. Установлено, что за последнее десятилетие процент несращений при лечении пациентов с переломами длинных костей не снижается и указывает на частоту 7–16%, наблюдаемую при хирургическом их лечении [224].

Данные проспективных исследований, проведенных в Великобритании, подтверждают, что частота ложных суставов длинных костей колеблется в пределах 1,9–10% в зависимости от типа перелома и возрастной категории пациентов [130, 161]. Те же авторы проанализировали истории болезни пострадавших с переломами длинных костей, поступивших на лечение в клиники Шотландии, и установили, что распространенность нарушений консолидации составила 18,94 случая на 100 000 населения в год [160]. Подобным образом дела обстоят и в США, где абсолютное количество похожих случаев ежегодно достигает 100 000 [107].

По мнению многих авторов, возникновение этой патологии обусловлено следующими факторами: локализацией и типом переломов, характером повреждения (открытые переломы и первичные дефекты костей, высокоэнергетическая и сочетанная травма). Особенности повреждения мягких тканей и частота инфекционных осложнений при огнестрельных переломах также предполагает высокую вероятность возникновения нарушений консолидации. Также повышают вероятность возникновения несращения кости вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), длительный прием препаратов, снижающих потенциал репаративной и физиологической регенерации [86], наличие таких заболеваний, как сахарный диабет, ожирение, хроническая недостаточность периферических сосудов [160, 161, 187].

В ходе масштабного исследования, проведенного Zura R. et al. (2016) с использованием Австралийского реестра результатов лечения травм, была оценена частота несращений в зависимости от локализации перелома кости [247]. Установлено, что 2,3% случаев приходится на проксимальный отдел плечевой кости, 7,8% — на его диафиз, 4,2% — на подвертельную область, 13,5% — на диафиз бедренной кости, 8,4% — на дистальный отдел бедренной кости и 11,7% — на диафиз большеберцовой кости.

Mills L.A., Simpson A.H. (2013) сообщили о ежегодной частоте диагностики несращения длинных костей в шотландской популяции в 1,9% случаев с риском до 9% для переломов в определенных возрастных группах, а именно после 60 лет [160].

Результаты исследования испанских ученых показали, что частота ложных суставов длинных костей остается в целом стабильной, составляя от 3,7 случаев на 100 000 населения в 2000 г. до 4,8 в 2015 г. [176].

Имеются сообщения, что общий риск несращений при переломах костей составляет 5%, однако с возрастом он увеличивается до 9% [161, 245]. Mills L.A. и соавт. отметили сравнительно высокие показатели частоты развития несращений в обширной общенациональной когорте молодых пациентов и у лиц среднего возраста с переломами большеберцовой кости и ключицы.

Несращение длинной кости, по-видимому, является многофакторным процессом со сложным взаимодействием между характером перелома, проведенным хирургическим лечением, сопутствующими заболеваниями пациента, принимаемыми лекарственными средствами и социальным поведением больного [161, 245].

Риск нарушения консолидации перелома увеличивается при открытых повреждениях, потере костной массы, сопутствующем инфицировании, которое происходит примерно в одной трети случаев [9, 10, 209]. Также некоторыми авторами отмечено, что в таких условиях несращение кости формируется примерно в 19 раз чаще, чем при закрытых переломах [36, 58, 159].

Различают инфицированные или неинфицированные несращения, что влияет на выбор тактики их лечения, поскольку при инфицированных необходимо выполнение дополнительных мероприятий — удаление металлоконструкций, хирургическая обработка области несращения (мягких тканей и кости) и проведение адекватной антибактериальной терапии [1, 195].

Частота инфицированных несращений составляет примерно 10–20% [47]. Диагностика таких осложнений может быть затруднена вследствие отсутствия клинической картины (отсутствие гиперемии и гипертермии, отсутствие отделяемого из раны, нормальными показателями маркеров воспаления, например С-реактивного белка) [18].

При любом переломе, осложненном несращением после остеосинтеза, всегда следует учитывать наличие инфекции [89]. Клинически подозрительными в таких случаях являются пациенты, в анамнезе у которых имелись поверхностные раневые инфекции, боль или отек пораженной конечности [56].

При рентгенографии у таких пострадавших могут быть выявлены признаки инфекции, например, прогрессирующий остеолит — следствие ранее выполненной неудачной фиксации. Отмечено, что скрытая инфекция выявляется при 5% несращений, в связи с чем во время любой ревизионной операции при лечении пациентов с ложными суставами, необходимо забирать материал и отправлять его на микробиологическое и гистологическое исследование для определения возбудителей [159].

Основная причина атрофического несращения связана с нарушением васкуляризации. Деваскуляризация кости может быть вызвана повреждением микрососудов при травме или выполнением открытой репозиции отломков и стабилизации перелома. Повреждение мягких тканей при открытом переломе увеличивает риск нарушения или отсутствия васкуляризации, обусловленных изменениями эндостального и периостального кровоснабжения [85, 172].

В гистологической картине атрофического несращения наблюдается уменьшение количества клеток-предшественников, а также снижение пролиферации и дифференциации мезенхимальных стволовых клеток (МСК), что может указывать на системный дефект мезенхимального и остеогенного пула клеток у пациента [123]. Подобные варианты несращений, как правило, требуют использования биологической аугментации в качестве основы проводимых лечебных мероприятий.

При гипертрофическом несращении кровообращение области перелома не нарушено. Основной причиной его развития является недостаточная первичная стабилизация перелома из-за нестабильного и/или недостаточно стабильного остеосинтеза, а также отсутствия контакта между отломками из-за первичной потери костной ткани или интерпозиции мягких тканей. Другие причины включают слишком раннюю мобилизацию или неадекватную иммобилизацию после консервативного лечения [58, 123].

Независимо от происхождения, чрезмерная подвижность в области перелома приводит к усилению реакции сращения и регенерации кости, что способствует образованию гипертрофированной костной мозоли. Однако в конечном итоге это может привести к усиленному развитию фиброзно-хрящевой ткани с недостаточностью минерализации гипертрофированной мозоли, что обуславливает формирование неоартроза [85].

Важнейшим аспектом в диагностике несращений является выявление ключевых факторов риска с целью прогнозирования сращения [245]. Некоторые авторы утверждают, что наиболее важным локальным фактором, влияющим на сращение переломов костей, является энергия травмы, вызывающей перелом, и

связанное с ней повреждение мягких тканей [42, 202]. Потеря костной ткани в результате открытого перелома — еще один фактор риска, связанный с несращением, хотя он был отмечен лишь в 0,4% случаев всех переломов, требующих госпитализации в крупный травматологический центр.

Несмотря на то, что наличие значительного смещения отломков и оскольчатый тип перелома клиницистами часто рассматриваются как факторы риска несращения при большинстве травм длинных костей, Zura R. с соавт. считает, что доказательства этого предположения в значительной степени основаны на ретроспективных исследованиях.

Также имеются данные, свидетельствующие, что множественные переломы при политравме являются независимым предиктором замедленной консолидации переломов [34, 118].

1.2 Особенности терминологии, классификации и диагностика несращений длинных костей

Установление диагноза на основании стандартизированного общепринятого определения понятия «несращение» представляется важным не только с точки зрения реализации исследовательских целей, но и для выбора наиболее рациональной тактики лечения конкретного пациента.

По мнению ряда авторов, замедленное сращение следует интерпретировать как отсутствие плотного контакта между отломками костей (костного мостика) и наличие линии перелома через 3–6 месяцев. Через 9 месяцев после первоначального перелома, при отсутствии прогресса сращения кости в течение трех последующих месяцев, констатируют его несращение [87, 231].

Вышеприведенное определение учитывает только временной отрезок, необходимый для установления диагноза, но не содержит описания клинических или рентгенологических признаков консолидации перелома, его качественной и количественной оценки [53].

Также данное определение не учитывает переломы, лечение которых нецелесообразно откладывать на столь долгий срок ввиду того, что они абсолютно точно останутся неконсолидированными, например, переломы с образованием костных дефектов или при развитии инфекционных осложнений с исходом в остеомиелит и прогрессирующей потерей костной массы в этой зоне [117].

Все-таки в качестве наиболее часто используемого для постановки диагноза «несращение» рассматривается временной критерий. Промежуток между первично проведенным лечением перелома и установлением диагноза «несращение» в работах разных авторов составляет от 12 недель до 24 месяцев. Более того, различия этих интервалов увеличиваются при сравнении переломов разной локализации [199].

По мнению Zura R. et al. (2016), использование единого срока для всех случаев переломов различной локализации может быть ошибочным. Некоторые авторы предлагают период ожидания до 9 месяцев перед тем, как поставить диагноз «несращение перелома диафиза большеберцовой кости», в то время как для диагностики «нарушения консолидации шейки бедренной кости» достаточно трех месяцев [65].

Bhandari M. et al. (2013) по результатам кросс-секционного исследования выявили существенную вариабельность восприятия клинической и рентгенологической картины сращения переломов и нарушений консолидации на основании результатов опроса более 400 хирургов-ортопедов [52]. Авторы пришли к выводу, что подобная неоднородность трактовки результатов инструментальных исследований может приводить к существенным различиям в сроках начала лечения и степени хирургической активности при последующих оперативных вмешательствах, направленных на устранение несращения длинной кости.

Рентгенологические признаки зависят от типа ложного сустава длинной кости. К ним относятся отсутствие костных мостиков между отломками, сохранение щели перелома, склероз диафизарных концов кости, диастаз, гипертрофическая мозоль или ее отсутствие [154].

Стандартные рентгенограммы (прямая, боковая) позволяют оценить динамику сращения костной мозоли, наличие смещения и угол в месте перелома, а также нестабильность и миграцию металлоконструкции [9, 10, 209].

Традиционно рентгенологическое исследование в значительной степени является субъективным, что приводит к низкой надежности определения стадии сращения перелома. Для более точной оценки консолидации применяется компьютерная томография (КТ), которая считается более чувствительным визуализирующим исследованием, чем стандартная рентгенография для диагностики несращений длинных костей. КТ-сканирование с последующей 3D-реконструкцией в аксиальной, корональной и сагиттальной плоскостях позволяет детально и точно представить сложно ориентированную линию перелома, форму и положение костных отломков [203].

С целью объективизации рентгенографических параметров при оценке несращения длинной кости, были разработаны стандартизованные критерии в виде рентгенологических оценочных систем для отдельных сегментов: большеберцовой кости (radiographic union score for tibia fractures, RUST) [232], шейки бедренной кости (radiographic union score for hip, RUSH) [69], плечевой кости (radiographic humerus union measurement, RHUM) [70]. Все системы в основе имеют оценку каждого кортикального слоя кости в отдельности в баллах. Учитываются два критерия: 1) образование костной мозоли (отсутствует, присутствует, мостовидная, ремодулированная); 2) визуализация линии перелома (визуализируется отчетливо, визуализируется слабо, не визуализируется).

Также разработаны универсальные системы для всех сегментов конечностей, такие как REBORNE [98, 99], mRUST (modified radiographic union score for tibia fractures) [143]. Особенностью системы REBORNE является дополнительная оценка кортикальных слоев кости при помощи компьютерной томографии [185].

Эти шкалы были разработаны для оценки консолидации переломов в специфических анатомических зонах после определенных видов остеосинтеза; например, RUST валидирована для оценки консолидации переломов диафиза

большеберцовой кости, лечение которых производится в условиях интрамедуллярного остеосинтеза. В 2015 г. шкала была модифицирована с целью расширения возможностей ее применения для оценки переломов других длинных костей, стабилизированных с использованием иных техник остеосинтеза, в частности в условиях внешнего остеосинтеза [46, 52, 88]. Следует отметить, что указанные системы позволяют рентгенографически оценить темпы консолидации перелома в конкретный момент времени после оперативного вмешательства, однако не предоставляют возможности диагностировать сам факт несращения [37].

Помимо временного интервала между травмой и установлением диагноза несращения, комплексное его определение должно содержать четкие рентгенологические и клинические критерии, при наличии которых следует констатировать факт нарушения консолидации.

Существует ряд широко известных и общепринятых классификаций нарушения консолидации длинных костей [14, 177, 195, 211], основной задачей каждой из которых является упрощение подбора хирургом наиболее оптимальной лечебной тактики в отношении пациента с тем или иным видом этой патологии.

Одну из наиболее распространенных классификаций ложных суставов предложили Weber B.G., Сech O. в 1976 г. В ее основу было положено представление о жизнеспособности и степени остеогенной активности костных отломков, которое врач получал по данным рентгенографии [230]. Авторы предложили разделить несращения на гипертрофические (избыточная костная мозоль — образуется в результате недостаточной механической стабильности перелома — «витальные»); нормотрофические (костная мозоль без избытка), гипо/атрофические («авитальные»). Ее широко используют и в настоящее время [195], хотя некоторые авторы ставят под сомнение обоснованность такого подхода [222].

Существует отечественная классификация ложных суставов, сгруппированная по определенным критериям: 1) по этиологии: врожденный, патологический, травматический; 2) по характеру повреждения: неогнестрельного

происхождения, огнестрельного происхождения; 3) по клинико-рентгенологической картине: формирующийся ложный сустав, тугой (щелевидный, фиброзный), некротический, ложный сустав костного регенерата, истинный (неоартроз), с дефектом костного вещества; по степени остеогенной активности: гипертрофический, атрофический; 4) по наличию гнойных осложнений: неосложненный, инфицированный, осложненный гнойной инфекцией [14, 30].

Некоторые системные классификации предлагают «инструменты» — способы лечения несращений. Основное внимание в них уделяется рентгенологической картине в сочетании с клинической стабильностью перелома, тем самым опускаются многие другие факторы, участвующие в развитии несращения, что в дальнейшем играет роль в выборе тактики лечения таких пациентов [5, 21, 63, 65].

В целом наблюдаемая тенденция к усложнению классификаций несращений, предлагаемых разными авторами, связана со стремлением ими учесть расширенное и углубленное представление об этой патологии, основанное на исследованиях последних десятилетий [63, 211].

В качестве альтернативы была разработана «Балльная система оценки несращений» (БСОН — Non-Union scoring system, NUSS, [63]) — 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). В то же время некоторые авторы полагают, что эту систему нельзя использовать в качестве постановки диагноза, поскольку она позволяет классифицировать только те случаи, когда о наличии несращения уже известно [41]. Данная система оценки является надежной и валидной [222] и может быть применена для объективной оценки несращений и выбора соответствующей тактики лечения пациента.

Недавно группа авторов разработала универсальную классификацию несращений длинных костей (УКНДК), объединяющую рентгенологические и клинические параметры — биологический тип, патологическую подвижность, метод фиксации, деформацию и анатомическую локализацию [211].

Универсальная классификация несращений длинных костей 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 (см. приложение А).

УКНДК дает возможность классифицировать все виды нарушений консолидации длинных костей, а ее использование в клинической практике и научных исследованиях позволяет оптимизировать и стандартизировать лечение различных видов нарушений консолидации для улучшения результатов лечения.

По классификации УКНДК наиболее сложными являются нормотрофические, олиготрофические ложные суставы с нестабильным фиксатором, а также подвижные околосуставные 3-й группы. Перечисленные несращения в той или иной степени соответствуют III группе нарушений консолидации по БСОН, что определяет общие подходы к лечению пациентов с данной патологией, подразумевающие замену фиксатора и/или костную пластику.

Значительное количество имеющихся классификаций, с одной стороны, отражает интерес исследователей к данной проблеме, а с другой — свидетельствует о наличии ряда нерешенных вопросов диагностики и лечения пациентов с нарушениями костной регенерации.

1.3 Лечение несращений длинных костей конечностей

1.3.1 Обоснование выбора метода лечения пациентов с несращениями длинных костей

Определение термина «несращение длинных костей конечностей» отличается в разных странах и научных школах, несмотря на достигнутый

прогресс в понимании патофизиологических процессов, происходящих в тканях, диагностике и лечении таких пациентов. Следовательно, алгоритмы лечения не являются едиными.

Несращение длинной кости возникает вследствие уже леченного перелома, поэтому следует учитывать факторы, влияющие на выбор метода лечения, а именно: наличие фиксатора и его стабильности, деформации и укорочения кости, подвижности костных отломков [3, 39, 121, 177, 211].

Стабильная фиксация подразумевает отсутствие показаний для ее замены. Может быть выполнено «малое хирургическое вмешательство» — вмешательство, не связанное с установкой нового фиксирующего устройства (заменой фиксатора) или костной пластикой.

Примером такого вмешательства является динамизация интрамедуллярного гвоздя и пластины, позволяющая увеличить компрессию для улучшения сращения [97, 128]. Динамизация металлоконструкции применяется как мини-инвазивный метод достижения сращения при нарушениях консолидации диафиза длинных костей с осевой стабильной конфигурацией перелома.

Также к малым операциям, в частности при несращениях большеберцовой кости, можно отнести резекцию малоберцовой кости для увеличения компрессии отломков.

Нестабильная фиксация требует ее замены, в том числе, если причиной является перелом (несостоятельность) металлоконструкции, при этом показано «большое хирургическое вмешательство» — вмешательство, связанное с установкой нового фиксирующего устройства (заменой фиксатора) и/или костной пластикой [211].

Примерами больших операций являются: замена интрамедуллярного гвоздя с рассверливанием костномозгового канала при диафизарных ложных суставах [208, 225, 226].

Доказано, что установка интрамедуллярных гвоздей с рассверливанием при переломах диафиза бедренной кости сопровождается низкой частотой несращений — до 2% [32, 33, 218]. По мере увеличения диаметра

интрамедуллярного стержня эффективная площадь контакта между интрамедуллярным гвоздем и костномозговой полостью значительно увеличивается, повышая механическую стабильность [105, 116]. Что касается технического аспекта этой процедуры при диафизарных несращениях, то показано, что установка гвоздя с диаметром менее 70% ширины перешейка часто приводит к необходимости его замены [158].

В качестве альтернативы замене интрамедуллярного гвоздя некоторые авторы предлагают установить компрессионную пластину и оставить ранее установленный интрамедуллярный гвоздь, чаще в метафизарной зоне, что улучшает стабильность, соответственно уменьшает сроки сращения. Такая методика используется также в случаях, когда гвоздь удалить не представляется возможным [169, 238, 239].

Применение аугментации антиротационной пластиной — еще один способ, позволяющий улучшить механическую прочность в зоне несращения. В данном случае ротационная нестабильность отломков является фактором риска нарушения консолидации, которое может быть устранено путем применения дополнительной фиксации пластиной [142].

При лечении пациентов с некоторыми типами ложных суставов длинных костей (нормотрофическими, олиготрофическими) может потребоваться костная пластика для стимуляции регенерации и замещения дефектов [2, 71, 211, 244].

Для оптимизации процессов сращения кости предложено большое количество остеопластических материалов, как биологических, так и синтетических. Стратегии стимуляции репаративного остеогенеза включают следующие направления: трансплантацию аутологичных, аллогенных, ксено- или синтетических костных блоков; введение в организм факторов роста; использование прогениторных клеток; комбинированное применение вышеуказанных технологий [17, 29, 35, 110, 170, 189, 193, 205].

1.3.2 Применение костной пластики при лечении пациентов с несращениями длинных костей

Трансплантация кости при несращениях является классическим методом, который способствует консолидации кости посредством улучшения остеиндукции и остеогенеза. Количество выполняемых оперативных вмешательств с использованием костных трансплантатов или остеопластических материалов весьма велико. Так, в Европе ежегодная потребность составляет более 1 миллиона костных трансплантатов, что делает кость наиболее часто трансплантируемой тканью у человека [204].

Целью костной пластики является усиление регенерации и сокращение срока консолидации переломов посредством влияния на молекулярные и транскрипционные факторы, которые в целом обозначают как «каскад сращения переломов». Концепция улучшения регенерации кости за счет создания механически и биологически благоприятной среды в области перелома была названа «концепцией алмаза» [166, 176].

Костные трансплантаты. Аутологичный костный трансплантат считают «золотым стандартом», который давно применяется в травматологии. Его главное преимущество заключается в обеспечении остеокондуктивности (через губчатые каркасы, поставляющие внеклеточный матрикс), остеиндукции (за счет факторов роста) и локального остеогенеза (за счет предшественников клеток в костном мозге) [17, 176].

Аутологичные трансплантаты усиливают регенерацию костной ткани и, таким образом, способствуют сращению кости. Преимущества этого подхода к лечению несращений общепризнаны, к ним относят: ускорение сращения, улучшение качества кости, отсутствие риска передачи заболеваний или антигенности из-за их аутологичной природы и предсказуемость восстановления с ограниченной резорбцией костной ткани, за исключением случаев развития инфекции или других осложнений [16].

Наиболее широко используемым источником костной трансплантации является гребень подвздошной кости, из которого можно получить как кортикальную, так и губчатую костную ткань. В связи с ограниченной функцией этой анатомической зоны считают, что взятие трансплантата из гребня подвздошной кости переносится пациентом относительно хорошо [20, 51].

Однако аутологичный костный трансплантат из гребня подвздошной кости имеет недостатки из-за его ограниченного объема (около 30 см³) и отсутствия регенерации в зоне его взятия (костная ткань заменяется гипоцеллюлярной фиброзной тканью) [134].

В целом осложнения при заборе аутологичного костного трансплантата оценивают как незначительные, общая частота их составляет 10–20%, включая боль в течение нескольких месяцев (5%), образование гематомы, серомы, развитие поверхностной инфекции (13%), подвздошно-паховую невралгию (2%). Серьезные осложнения наблюдаются в 5% случаев в месте забора трансплантата и включают образование грыжи через костный дефект, повреждения сосудов, седалищного нерва, глубокую инфекцию, гематому и перелом подвздошной кости [114].

Ограниченная эффективность регенерации аутоотрансплантата обусловлена относительно небольшим количеством получаемой ткани и клеток, сложностью забора после предыдущей процедуры, уменьшение количества остеопрогениторных клеток с возрастом. Частота неэффективности применения аутоотрансплантата из гребня подвздошной кости составляет до 16% [193].

Hernigou P. с соавт. (2014) предложили использовать концентрат клеток костного мозга, при заборе которого частота осложнений примерно в 10 раз ниже, чем при заборе трансплантата из гребня подвздошной кости [114].

Аллогенные костные трансплантаты долгое время использовались для заполнения дефектов костей в качестве остеокондуктивного материала. Были созданы банки костной ткани (местные, региональные, национальные) от живых доноров (головки бедренных костей после артропластики) [84] или от трупов (большие и малые трансплантаты, диафизарные и метафизарные,

остеохондральные, мягкие ткани) для обеспечения лечебных учреждений свежезамороженными аллотрансплантатами. Кроме того, более широкое распространение приобрело использование готовых костных трансплантатов, которые получают от строго контролируемых трупных доноров с последующей обработкой [13].

Аллотрансплантаты не содержат живых клеток. Некоторые матричные белки, включающие факторы роста, разрушаются при обработке, в том числе происходит вирусная инактивация в процессе замораживания. Таким образом, применение этих трансплантатов обеспечивает только остеокондуктивные свойства, при этом выраженность остеоиндуктивных свойств значительно варьирует, а остеопрогениторные клетки в них отсутствуют [48]. Для применения аллотрансплантатов характерна более высокая частота несращений и определенный риск передачи некоторых заболеваний, чем при аутоотрансплантации [104].

Кроме того, применение аллотрансплантатов ассоциировано с достаточно высоким риском перелома при больших дефектах, что требует васкуляризированных трансплантатов или клеток костного мозга для ускорения консолидации [113]. Вышеуказанные недостатки применения данного вида трансплантатов и связанные с их использованием высокие экономические затраты способствовали разработке других направлений лечения, в частности применению синтетических заменителей кости (остеопластических материалов).

В последние годы эффективность костной пластики при лечении пациентов с несращениями костей существенно повысилась вследствие использования при этом различных способов включения клеток и их секретома, состоящего из факторов роста и цитокинов в физиологической дозе [206, 235].

Концентрат костного мозга. Несмотря на попытки использования крови или костного мозга при применении аллотрансплантатов или заменителей костной ткани, только после разработки технологии концентрирования были получены клинические результаты, благоприятные для применения. Продемонстрирована положительная связь между количеством

имплантированных МСК и консолидацией несращения большеберцовой кости [115]. Методика и хирургическая техника являются простыми и осуществимыми, а метод забора костного мозга считается достаточно безопасным [112, 139].

Рассматривались и другие источники костного мозга для получения достаточного количества клеток. В частности, эндостальное рассверливание, выполняемое в том числе при интрамедуллярном остеосинтезе при диафизарных переломах и несращениях [196].

Предложено также применение материала из диафизарного канала в качестве трансплантата, получаемого с помощью системы «рассверливание — ирригация — аспирация» (РИА). При помощи этой системы, преимущественно из бедренной кости, осуществляется забор костного мозга и частиц кости [78].

Однако сравнение безопасности применения РИА и забора костного мозга из гребня подвздошной кости показало высокую частоту осложнений (до 44%) при использовании первого метода [150]. В то же время в других исследованиях значение этого показателя было существенно ниже (14%) [151]. К осложнениям использования системы РИА относятся: риск кортикальной перфорации и интраоперационная потеря крови. В то же время результаты недавно проведенных метаанализов продемонстрировали общую низкую частоту этих осложнений [138, 223].

Применение изолированных МСК. Клеточный состав биологических трансплантатов зависит от используемого метода их получения, длительности процедуры, области забора, а также от количества получаемых в результате клеток [139]. Доля МСК в костном мозге оценивается примерно в 0,001–0,01% общего числа ядродержащих клеток. Поэтому количество полученных клеток может быть недостаточным, даже несмотря на их высокую концентрацию [223].

Это подтверждает необходимость стандартизации процедур получения биоматериалов, включая дифференциацию в зависимости от остеогенной линии стволовых клеток, транспортировку в медицинские учреждения и применение их в комбинации с другими биоматериалами [61, 102, 122, 192, 194, 227].

Некоторые исследователи полагают, что высокоэффективным методом лечения пациентов с несращениями костей может быть применение комбинации

МСК, костного мозга с остеокондуктивными скаффолдами. В работе Gómez-Barrena E. et al. (2019, 2020) было показано, что при использовании данного метода результаты хирургического лечения могут быть хорошими и составлять до 92% случаев у пациентов с диафизарными или метадиафизарными несращениями бедренной, большеберцовой или плечевой костей через 1 год после операции [99, 101, 102].

Белки и факторы роста. В ряде исследований последних лет авторы сравнивали эффективность одобренных на сегодняшний день к применению факторов роста, непосредственно влияющих на «процесс сопряжения ангио- и остеогенеза», в частности костные морфогенетические белки [77, 133, 140, 198].

Костные морфогенетические белки (КМБ) — семейство многофункциональных цитокинов, принадлежащее суперсемейству трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β , TGF- β) [22]. Роль этих белков в процессе остеогенеза описана достаточно подробно [50, 67, 109]. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* продемонстрировано, что этот фактор роста стимулирует выработку факторов ангиогенеза клетками эндотелия сосудов и индуцирует активацию циркулирующих эндотелиальных клеток-предшественников, обладающих остео- и ангиогенным действием [67].

Метаанализ, проведенный Kaspiris A. et al. (2022), показал, что введение КМБ в область перелома сопровождается сокращением сроков консолидации, а также значительным уменьшением степени ограничения движений в суставах на фоне травмы, иммобилизации и болевого синдрома [130].

В частности, Kostiv R.E. et al. (2022), используя иммуногистохимические методы, доказали, что несращение перелома является результатом избыточной продукции цитотоксических факторов и индукторов апоптоза, активно вырабатываемых организмом при хроническом воспалении и нарушении экспрессии КМБ [135]. Показано, что нанесение белка на композитные материалы, используемые при осуществлении остеосинтеза при переломах шейки бедренной кости канюлированными винтами, способствовало снижению общей частоты осложнений, в том числе аваскулярного некроза и несращений [67, 212].

Несмотря на то что применение КМБ в ряде случаев сопровождалось такими побочными эффектами, как гетеротопическая оссификация, образование синостозов и развитие посттравматического артроза, акцентируется, что вероятность их возникновения относительно низкая [29, 180]. Это согласуется с результатами работы Boraiah S. et al. (2009), авторы которой зафиксировали ограниченное количество случаев развития гетеротопической оссификации после введения рекомбинантного костного морфогенетического белка. При этом аллергических или специфических иммунологических реакций на его введение, а также тяжелых инфекционных осложнений, озлокачествления или стойкого нейрогенного нарушения функции конечности в этом исследовании отмечено не было [57].

Kanakaris N. et al. (2009) в рамках когортных исследований по изучению эффективности лечения ложных суставов выполняли пластику костным аутооттрансплантатом и костным морфогенетическим белком, при этом не зафиксировали никаких инфекционных осложнений или аллергических реакций, несмотря на большой объем выборки пациентов [126].

Сходным образом показано, что на фоне введения КМБ снижается также риск перелома имплантата у пациентов, которым выполнялось реконструктивное оперативное вмешательство с применением костной пластики. Так, Fuchs T. et al. (2021) сообщили о возникновении потребности в выполнении ревизионного вмешательства только у 3 из 72 пациентов, которым в рамках лечения несращений длинных костей вводили рекомбинантный морфогенетический белок-2 (rhBMP-2) [90]. Очевидно, что нестабильность остеосинтеза отрицательно влияет на процесс сращения перелома и в значительной мере увеличивает вероятность перелома металлоконструкции в дальнейшем [119].

Согласно данным Caterini R. et al. (2016), введение КМБ увеличивало темпы консолидации несращений длинных костей при лечении пациентов, проводимом как в рамках одного, так и двух и более оперативных вмешательств, независимо от избранного метода фиксации костных отломков (накостный, интрамедуллярный, наружный остеосинтез) [66]. В этом исследовании

подчеркнуто, что введение факторов роста позволяет добиться лучших клинических результатов при сочетании интрамедуллярного остеосинтеза и внешней фиксации (в частности, с использованием аппарата Илизарова), чем при накостном остеосинтезе.

Kaspiris A. et al. (2022) обращают внимание на то, что эффективность применения факторов роста при лечении пациентов с несращениями различается в зависимости от анатомической локализации перелома [130]. В частности, репаративный процесс более ярко выражен при лечении пострадавших с переломами большеберцовой кости по сравнению с бедренной и переломами длинных костей верхней конечности [90]. По мнению исследователей, одним из возможных вариантов объяснения этого феномена является тот факт, что взаимосвязь структуры костного вещества большеберцовой кости и вектора, приходящегося на ее осевую нагрузку, обеспечивают исключительные биомеханические условия для активации факторов роста.

Общепризнанно, что механическая нагрузка вносит важный вклад в процесс ремоделирования костной ткани — в ее отсутствие происходит снижение интенсивности остеогенеза и активация остеорезорбции [55, 184, 236]. Кроме того, она увеличивает выработку хемокинов, стимулирующих пополнение МСК на поверхность кости, способствуя при этом остеогенезу [68].

Результаты недавно завершившихся исследований позволили установить наличие взаимосвязи между индукцией прогениторных клеток эндоста и происходящим в условиях механической нагрузки высвобождением факторов роста из остеобластов [68]. Поскольку на большеберцовые кости передается наибольшая осевая нагрузка, можно предположить, что пациенты с переломами этой локализации потенциально могут получить наибольший эффект от применения остеогенных факторов.

На большом количестве экспериментов изучалась доставка отдельных факторов роста, что дало четкое представление об их потенциале способствовать ангиогенезу при регенерации кости. Хорошо известно, что VEGF — наиболее мощный ангиогенный фактор, стимулирующий образование новых кровеносных

сосудов. Уже было показано, что его местное применение при дефектах костей успешно увеличивает васкуляризацию и образование костной ткани [183]. С другой стороны, BMP-2 (bone morphogenetic protein-2 — костный морфогенетический белок 2-го типа), несмотря на его способность индуцировать образование кости, не обладает способностью инициировать ангиогенез [221]. Однако другой белок из семейства BMP, BMP-7, индуцирует раннее ремоделирование трансплантата, стимулируя образование кровеносных сосудов и остеокластическую активность, а также экспрессию ангиогенных и воспалительных цитокинов [81, 103]. Другими проангиогенными факторами роста и соединениями, которые могут использоваться в инженерии костной ткани, является инсулиноподобный фактор роста-1 (insuline like growth factor-1, IGF-1) [93].

Методики локальной доставки этих веществ варьируют от прямой инъекции в область перелома [216], покрытия матриксов и костных аллотрансплантатов факторами роста [235] до нанесения составов гидрогелей, микросфер и микрочастиц, содержащих специфические вещества цитокины для трансфекции проангиогенными генными векторами [74, 103].

В литературе описаны исследования, показывающие местное благоприятное влияние генной терапии, обладающей ангиогенным действием, на восстановление периферических нервов в эксперименте [6].

1.3.3 Применение остеопластических материалов при лечении пациентов с несращениями длинных костей

В последние годы в лечении пациентов с несращениями костей конечностей все шире применяются синтетические заменители костной ткани (остеопластические материалы). Их основными преимуществами являются доступность и отсутствие риска передачи инфекционных заболеваний, как это возможно при применении аллотрансплантатов.

Согласно классификации, основанной на механизме их действия, остеопластические материалы подразделяют на две категории: ординарные и активированные [17]. Первые не содержат в своем составе биологически активных компонентов, вторые характеризуются их наличием: живых клеток (тканеинженерные изделия), факторов роста (протеин-активированные изделия) или генных конструкций, кодирующих факторы роста (ген-активированные материалы, ГАМ).

Ординарные остеопластические материалы характеризуются остеокондуктивностью и обладают способностью направленного формирования костного регенерата, определяющегося оптимизацией естественного хода репаративного процесса.

К категории ординарных относятся: аллогенный и ксеногенный костный матрикс различных технологий обработки (деминеализованный, депротеинизированный); фосфаты кальция (β -трикальцийфосфат, октакальциевый фосфат (ОКФ) и др.); натуральный или синтетический гидроксиапатит; синтетические (полилактиды и т. д.) и натуральные (коллаген, хитозан) органические полимеры; силикаты; композитные изделия из вышеперечисленных материалов и др. [8].

Активированные материалы содержат в себе матрикс-носитель и «активирующий» компонент. Тканеинженерные остеопластические материалы, содержащие в своем составе мультипотентные МСК, обладают выраженной остеогенностью.

По мнению многих авторов, перспективным представляется использование протеин-активированных и ген-активированных остеопластических материалов, которые характеризуются остеокондуктивностью за счет входящих в их состав матриксов-носителей и остеоиндуктивностью, обусловленной наличием факторов роста или генов, их кодирующих [17].

Ранние синтетические заменители были разработаны на основе нормального минерального состава костей. Предложены биорезорбируемые материалы для замещения их новообразованной костью, различающиеся по

процентному содержанию двух основных компонентов бета-трикальцийфосфата и гидроксиапатита. В то время как бета-трикальцийфосфат менее стабилен и имеет быструю абсорбционную способность, гидроксиапатит более стабилен, но медленнее абсорбируется. Однако использование только синтетических заменителей кости, таких как гидроксиапатит и/или β -трикальцийфосфат, сопровождается высокой частотой несращения, в связи с чем было рекомендовано применение их комбинации с аутологичным костным трансплантатом в соотношении от 1:3 до 1:1 [220].

Сутью стратегии применения активированных материалов при лечении несращений длинных костей является использование матриксов-носителей в качестве системы доставки фактора роста. Факторы роста, такие как VEGF (vascular endothelial growth factor), КМБ и основной фактор роста фибробластов (basic fibroblast growth factor, bFGF), регулируют различные стадии ангиогенеза и остеогенеза в процессе регенерации кости [221, 228, 229].

1.3.4 Применение ген-активированного остеопластического материала при лечении пациентов с несращениями длинных костей

С момента регистрации в качестве медицинского изделия на территории РФ в 2019 году проведено более 3000 костных пластик с применением «Гистографта» в хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Возможность получения трепанобиоптатов из зон костной пластики при двухэтапных протоколах имплантологического лечения пациентов с несращениями длинных костей позволило детализировать на гистологическом уровне эффект «Гистографта» на формирование костной ткани [25, 27].

Главной особенностью разработанного ген-активированного остеопластического материала является выраженная остеоиндукция, приводящая к ускоренному формированию и созреванию костного регенерата. Показано, что 50% молекул конъюгированы с поверхностью материала за счет

комплексообразования и высвобождаются пролонгировано в течение 1 месяца после имплантации, другие 50% фиксированы к поверхности непрочно и открепляются в первые часы после операции. Такая технология позволяет создать нагрузочную дозу плазмидной ДНК в зоне костной пластики сразу после операции для быстрого запуска ангиогенеза и пролонгировать остеоиндуктивный эффект на период около 1,5 месяца после имплантации.

Остеокондукция достигается за счет гранул ОКФ: при заполнении костного дефекта или участка атрофии костной ткани, гранулы направляются в костный регенерат, постепенно биорезорбируются (6–12 месяцев), замещаются вновь образованной костной тканью, высвобождая при этом компоненты, используемые клетками для минерализации костного межклеточного матрикса.

Остеоиндукция происходит за счет нуклеиновых предшественников VEGF: плазмидная ДНК с геном VEGF высвобождается с поверхности гранул, поступает в клетки реципиентного ложа, которые в течение 2 недель начинают продуцировать повышенные концентрации белка VEGF. Это приводит к усилению ангиогенеза и, как следствие, к индукции репаративной регенерации костной ткани.

При имплантации ген-активированного остеопластического материала в костную рану плазида ДНК высвобождается и попадает на поверхность клетки. При проникновении плазмиды внутрь клеток вырабатывается VEGF, стимулирующий клетки эндотелия, запускается пролиферация, миграция, дифференцировка эндотелиальных прогениторных клеток, что приводит к стимуляции ангиогенеза; в результате происходит пролиферация, дифференцировка остеобластов — стимуляция остеогенеза.

VEGF — наиболее активный ангиогенный фактор, представляющий собой мультифункциональный цитокин, вызывающий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, действующий на многих этапах ангиогенеза. Эндотелиальный фактор роста сосудов был впервые описан в 1989 г. как гепарин-связывающий ангиогенный фактор роста, который оказывает выраженное митогенное воздействие на эндотелиальные клетки.

Остеопластические материалы с остеоиндуктивной (ангиогенной) и остеокондуктивной активностью можно использовать как биорезорбируемые импланты в сочетании с аутогенной губчатой костью для уменьшения потребности в последней и предотвращения убыли объема костного регенерата. Такая методика является перспективной для лечения несращений длинных костей [17].

Концепция ген-активированного остеопластического материала включает предварительную загрузку матриц генными векторами, чтобы гарантировать устойчивое высвобождение ДНК во врастающие клетки в месте перелома [24, 26, 79].

«Гистографт» (ген-активированный остеопластический материал, состоящий из гранул ОКФ, способного удерживать молекулы нуклеиновых кислот за счет комплексообразования, реализуемого по механизму донорно-акцепторной связи (матрикса-носителя) и плазмидной ДНК с геном, кодирующим сосудистый эндотелиальный фактор роста (активирующий компонент). Биологически активный компонент является действующим веществом лекарственного препарата «Неоваскулген» (ПАО «Институт Стволовых Клеток Человека», РУ ЛП-000671 от 28.09.2011) [8].

Эффективность этого биологического остеопластического материала продемонстрирована в экспериментальных исследованиях [24, 26] и клинике при мастоидопластике у больных хроническим гнойным средним отитом [25, 27], также при пластике дефекта челюсти при дентальной имплантации [7].

Не исключено, что вышеописанные эффекты медицинского изделия хорошо работают при лечении несращений длинных костей конечностей. В доступной нам современной научной литературе мы не обнаружили сведений о применении ген-активированного остеопластического материала в травматологии и ортопедии.

В литературе описаны модели несращений и ложных суставов, выполненных на экспериментальных животных [31, 38, 111, 137]. Эти модели предложены для доклинических исследований физических методов воздействия,

лекарственных препаратов, остеозамещающих материалов и хирургических методов лечения. Таким образом, разработана модель нормотрофического ложного сустава путем наложения на большеберцовую кость кролика мини-аппарата Илизарова с последующей резекцией и дистракцией костных отломков. В дальнейшем производились этапные рентгенологические исследования и изучение гистологической картины полученных препаратов с целью определения оптимальной модели несращения [31]. Также разработана модель атрофического ложного сустава для исследования влияния гипербарической оксигенации на репаративный остеогенез [137].

Все модели, которые нам удалось найти в медицинских базах данных, были выполнены на диафизе большеберцовой кости [31, 38, 137]. Во всех приведенных статьях целью исследования было достичь сращения в поврежденном сегменте.

С учетом вышесказанного становится очевидной необходимость проведения экспериментально-клинического исследования воздействия ген-активированного остеопластического материала на основе октакальциевого фосфата с плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов, на регенерацию костной ткани.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая структура работы

Исследование состояло из четырех взаимосвязанных этапов, объединенных общей целью и задачами (рисунок 2.1).

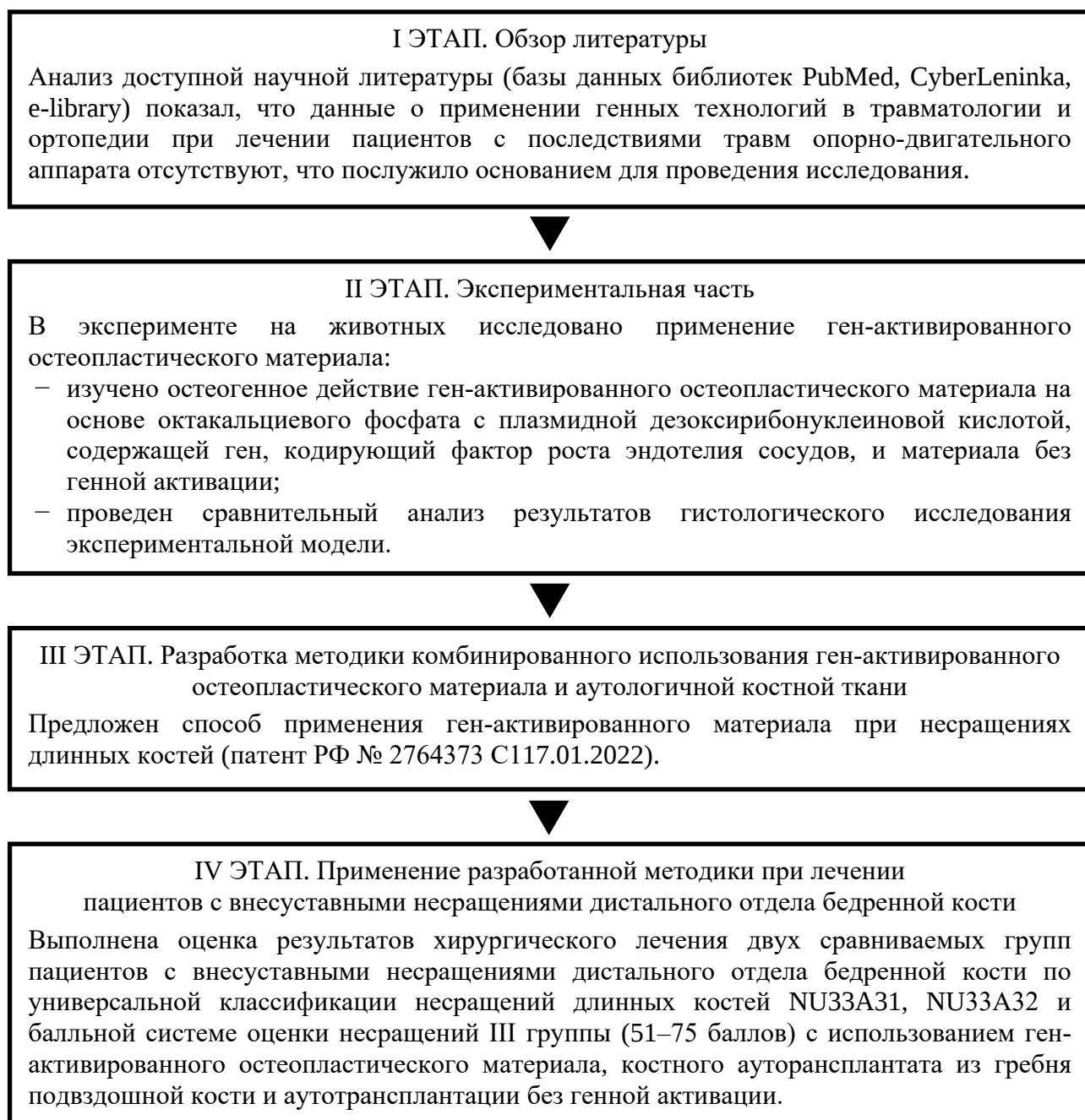


Рисунок 2.1 — Этапы исследования

В ходе первого этапа выполнен обзор литературы по проблеме лечения 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.

Вторым этапом выполнили экспериментальное исследование на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России на животных средних размеров — кроликах породы «Советская шиншилла» обоих полов. В эксперименте выбран дефект субхондральной зоны метафизарного отдела бедренной кости как модель костной раны для исследования остеопластического материала. Задачей данного этапа было определить, обладает ли стимулирующим остеогенным свойством материал с генной активацией, и изучить состав «новообразованной» костной ткани, поэтому выполнять модель ложного сустава на животном не потребовалось.

Для корректного эксперимента была выполнена модель костной раны в виде дефекта субхондральной кости метафизарной зоны бедренной кости кролика. Затем было проведено оперативное вмешательство с формированием костного дефекта и внесением в зону повреждения двух 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.

В ходе второго этапа на модели дефекта субхондральной кости метафизарной зоны изучили остеогенное действие ген-активированного остеопластического материала на основе ОКФ с плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов.

Затем провели сравнительный анализ результатов гистологического исследования экспериментальной модели репаративной регенерации кости после применения остеопластического материала на основе ОКФ с коллагеновым гелем без генной активации и ген-активированного остеопластического материала. На сроках 30, 60 и 90 суток в обеих экспериментальных группах оценивали морфометрические показатели: доли вновь образованной костной, фиброзной, хрящевой тканей, костного мозга; определяли степень резорбции остеопластического материала в зоне имплантации.

Третьим этапом приступили к разработке методики комбинированного использования ген-активированного остеопластического материала и аутологичной костной ткани при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости. Основываясь на данных мировой литературы [157, 220], определили соотношение объема костного аутооттрансплантата и ген-активированного остеопластического материала. Оно составило 1:1.

На четвертом этапе выполнено клиническое исследование на базе клиники военной травматологии и ортопедии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. В исследование вошли 64 пациента, которым в плановом порядке были выполнены ревизионные реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости. Пациенты были разделены на две группы: пациентам основной группы ($n = 33$) был выполнен накостный реостеосинтез, дополненный пластикой ген-активированным остеопластическим материалом в виде гранул в комбинации с измельченным аутологичным костным трансплантатом в соотношении 1:1. Пациентам контрольной группы ($n = 31$) — накостный реостеосинтез, который был дополнен пластикой аутологичным костным трансплантатом.

В предоперационном периоде все пациенты были оценены согласно критериям БСОН и сгруппированы по УКНДК.

Затем проведен анализ результатов хирургического лечения двух групп пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по УКНДК NU33A31, NU33A32 и БСОН III группы (51–75 баллов) с использованием ген-активированного остеопластического материала и костного ауторансплантата из гребня подвздошной кости и аутотрансплантации без генной активации: сращение и состояние (перестройку, резорбцию) ген-активированного материала оценивали по данным послеоперационных лучевых исследований оперированной конечности при помощи шкалы REBORNE [98, 99]. Также были проанализированы 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.

2.2 Экспериментальная часть исследования

2.2.1 Дизайн экспериментального исследования

Экспериментальная часть исследования выполнена на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России. Работа проведена на 24 кроликах породы «Советская шиншилла» обоих полов возрастом 3 месяца со средней массой тела 2750 г (от 2600 до 2900 г) с соблюдением международных правил гуманного обращения с лабораторными животными.

Предварительно, в ходе пилотного исследования, на 4 кроликах была отработана модель костной раны в виде дефекта субхондральной кости метафизарной зоны бедренной кости.

Затем на 24 животных была проведена серия исследований с формированием костной раны в виде дефекта субхондральной кости метафизарной зоны бедренной кости и внесением в зону повреждения двух видов остеопластических материалов. В зависимости от использованных материалов животных разделили на группы:

- группа I (контрольная) — 12 кроликов, которым в область повреждения имплантировали остеопластический материал на основе ОКФ с коллагеновым гелем без генной активации;
- группа II (основная) — 12 кроликов, которым в костную рану вносили ген-активированный остеопластический материал на основе ОКФ с коллагеновым гелем.

Исследуемые группы были сопоставимы, существенно не различались по возрасту, полу, массе тела экспериментальных животных.

В ходе эксперимента каждому животному формировали молатеральный дефект бедренной кости. После выполнения оперативного вмешательства за животными наблюдали в течение 30, 60 и 90 суток. Оценивали общее состояние

(активность, наличие аппетита, физиологические отправления) и местный статус (выраженность отека, наличие раневого отделяемого, состояние мягких тканей, функция сустава).

Животных выводили из эксперимента на сроках 30 ($n = 8$), 60 ($n = 8$), 90 ($n = 8$) суток после операции (таблица 2.1).

Таблица 2.1 — Распределение животных (конечностей) по группам в зависимости от сроков выполнения исследований

Группы животных	Сроки выполнения морфологических исследований			Всего
	30-е сутки	60-е сутки	90-е сутки	
Группа I (контрольная)	4	4	4	12
Группа II (основная)	4	4	4	12

2.2.2 Моделирование костной раны в виде дефекта субхондральной кости метафизарной зоны бедренной кости

В ходе пилотного эксперимента на 4 кроликах была отработана модель костного дефекта субхондральной кости метафизарной зоны бедренной кости. В результате операции у животных сформирован дефект метафизарной зоны задней конечности диаметром 3 мм, глубиной 5 мм. В зону повреждения вносили два вида остеопластических материалов: смесь гранул ОКФ с коллагеновым гелем (контрольная группа) и ген-активированный гидрогелевый остеопластический материал на основе ОКФ с плазмидной дезоксирибонуклеиновой кислотой, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов (экспериментальная группа).

При выборе области моделирования дефекта учитывали кровоснабжение и хирургическую доступность, что обеспечивало малотравматичность модели и

максимальную возможность имитации костного дефекта, отсутствие необходимости осуществления дополнительной фиксации (с помощью аппарата внешней фиксации либо микропластин). С учетом вышеуказанных критериев оптимальной областью моделирования дефекта явилась медиальная поверхность дистального метафиза бедренной кости, где возможно создание максимально безопасного костного дефекта объемом 48,1–50,8 мм³ (рисунок 2.2). При этом исключался риск возникновения патологического перелома.

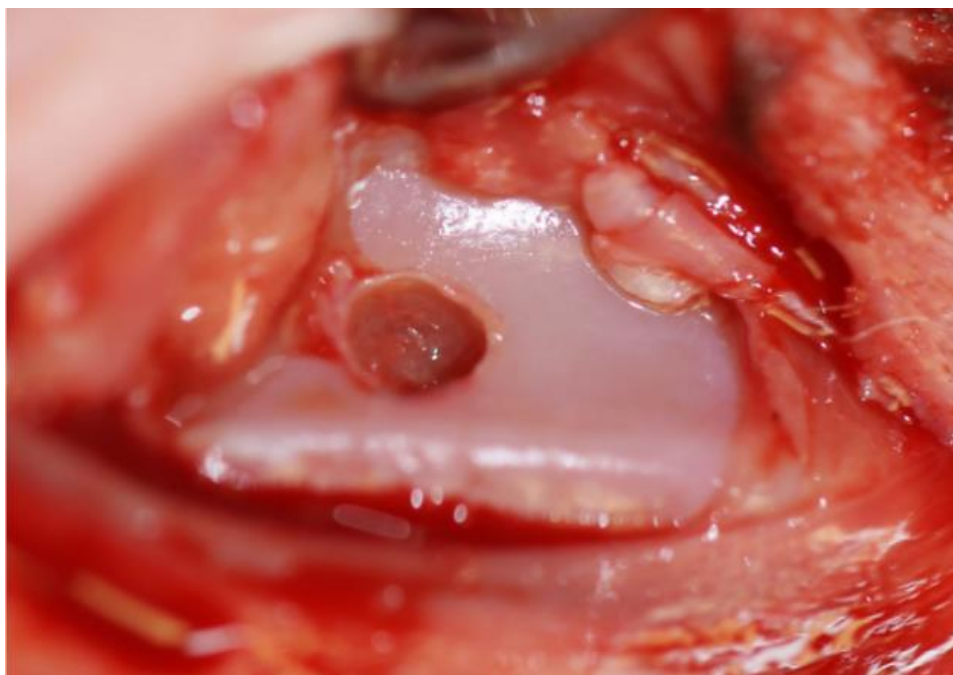


Рисунок 2.2 — Фото модели костной раны в виде дефекта субхондральной кости метафизарной зоны бедренной кости

После премедикации (Sol. Atropini Sulfatis — 0,04 мг/кг, Sol. Cephazolini — 25 мг/кг внутримышечно) и седации (Sol. Zoletili 100 — 30 мг/кг внутримышечно), обработки операционного поля под инфильтрационной анестезией (Sol. Lidocaini 1% — 5 мл) выполняли линейный разрез кожи длиной 25 мм по медиальной поверхности коленного сустава. Скальпелем рассекали мышцы и фасции, обнажали капсулу сустава. Связку надколенника отводили латерально. Вскрывали капсулу сустава, производили сгибание в суставе и тракцию дистальной части бедренной кости кпереди с выведением нагружаемых поверхностей мыщелков. С помощью алмазной шаровидной фрезы диаметром

3 мм и ограничителем глубины формировали дефект медиального мыщелка бедренной кости диаметром 3 мм, глубиной 5 мм.

Сверление отверстий в кости выполняли при стандартизированных параметрах: 800 об/мин, торк 20 Н/см. Осуществляли постоянную ирригацию для предотвращения перегрева хрящевой и костной тканей. Костные дефекты заполняли исследуемыми материалами. Операционную рану ушивали послойно узловыми швами Vicryl 5/0 (капсула сустава, мышцы), Surgipro 5/0 (кожа).

Животных помещали в клетки и выводили из эксперимента в указанные сроки.

2.2.3 Методы экспериментального исследования

Морфологическое исследование было выполнено на кафедре патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России (руководитель — кандидат медицинских наук, доцент Деев Р.В.).

После эвтаназии животных производили забор фрагмента дистального отдела бедренной кости кролика. Образцы фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина в течение 24 ч, затем промывали в проточной воде в течение 1 ч с последующей декальцинацией в растворе «Софтидек» (производитель ООО «Биовитрум», Россия) при соотношении объема образца и объема декальцинирующей 1:50. Декальцинацию завершали на 5-е сутки: в этот срок образцы стали мягкими и эластичными, игла свободно проходила сквозь их ткань. Далее проводили промывку образцов в водопроводной воде в течение 0,5 ч.

Последующие этапы изготовления гистологических микропрепаратов осуществляли по стандартной методике. Готовые парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Маллори и фотографировали с помощью светового микроскопа Leica DM2000 (Германия). Полученные изображения подвергали морфометрическому анализу с помощью графического пакета ImageJ (NIH, США, открытая лицензия).

В ходе исследования каждого гистологического макропрепарата было выбрано по 4 поля зрения на увеличении $\times 100$ с последующей фотофиксацией. На микрофотографиях рассчитывали следующие морфометрические показатели: доли вновь образованной костной, фиброзной, хрящевой тканей, костного мозга и остеопластического материала в зоне имплантации.

Далее был 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 (оценивали количественные характеристики зоны регенерации): доли новообразованной костной, фиброзной, хрящевой тканей; определяли степень резорбции остеопластического материала в зоне дефекта. Оценка доли костного мозга была произведена через 60 и 90 суток после моделирования дефекта.

2.3 Клиническая часть исследования

2.3.1 Дизайн клинического исследования

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 были 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) [72].

Критерии включения пациентов в исследование:

- мужчины и женщины в возрасте от 18 до 65 лет;
- наличие асептического периартикулярного (околосуставного) внесуставного несращения дистального отдела бедренной кости после операции остеосинтеза по БСОН III группы (51–75 баллов) по УКНДК NU33A32 (внесуставной, подвижный, с нестабильным фиксатором), NU33A31 (внесуставной, подвижный, без фиксатора).
- отсутствие выраженной соматической патологии;
- подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В качестве критериев невключения рассматривали:

- наличие инвалидности;
- диафизарные и периартикулярные (полные и неполные внутрисуставные) несращения костей;
- онкологические заболевания в анамнезе или в качестве сопутствующего заболевания;
- множественная травма;
- травмы или заболевания, препятствующие формированию костной мозоли;
- инфекция любой локализации и этиологии;
- беременность;
- лактация;
- нежелание соблюдать требования клинического исследования.

Пациенты были разделены на две группы:

- группа 1 (сравнения) — 31 пациент, которым выполнялся накостный реостеосинтез, дополненный пластикой аутологичным костным трансплантатом по стандартной методике;
- группа 2 (основная) — 33 пациента, которым производили накостный реостеосинтез, дополненный комбинированной пластикой ген-активированным остеопластическим материалом в виде гранул с измельченным аутологичным костным трансплантатом в соотношении 1:1.

В предоперационном периоде все пациенты были оценены согласно критериям БСОН и сгруппированы по УКНДК NU33A32 (внесуставной, подвижный, с нестабильным фиксатором), NU33A31 (внесуставной, подвижный, без фиксатора).

Спектр ревизионных операций включал накостный реостеосинтез, дополненный костной аутопластикой в чистом виде (по стандартной методике) и в комбинации с ген-активированным остеопластическим материалом.

Проанализированы основные параметры хирургической операции: длительность, объем кровопотери, наличие интра- и послеоперационных осложнений.

В соответствии с протоколом исследования были использованы:

- первичная конечная точка:
 - рентгенологически определяемое костное сращение на сроках 3, 6, 12, 18 месяцев (методы — КТ, рентгенография) согласно шкале REBORNE [98, 99];
- вторичные конечные точки:
 - уровень оценки болевого синдрома по нумерологической оценочной шкале (НОШ) (от 0 до 10 баллов, где 0 баллов — отсутствует болевой синдром, 10 баллов — невыносимая боль) (через 3, 6, 12, 18 месяцев);
 - результаты оценки функционального состояния нижней конечности по шкале Lower Extremity Functional Scale (LEFS — функциональная шкала нижней конечности, ФШНК) [54] (через 3, 6, 12, 18 месяцев);
 - частота осложнений в течение всего срока наблюдения за пациентами.

2.3.2 Общая характеристика пациентов

В исследование были включены 45 мужчин (70,3%) и 19 женщин (29,7%), в том числе в группе 1 был 21 мужчина (67,7%) и 10 женщин (32,3%), в группе 2 — 24 мужчины (72,7%) и 9 женщин (27,3%) (таблица 2.2).

Таблица 2.2 — Распределение пациентов по полу в исследуемых группах

Пол пациента	Группа 1 (сравнения) n = 31		Группа 2 (основная) n = 33		Всего (n = 64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	21	67,7	24	72,7	45	70,3
Женщины	10	32,3	9	27,3	19	29,7

Возрастное распределение пациентов представлено в таблице 2.3. Как видно, в обеих группах было более половины пациентов в возрасте 31–40 лет: 16 человек (51,7%) в группе сравнения и 20 пациентов (60,6%) в основной группе, в общей выборке было 36 таких пациентов (56,3%).

На втором месте по частоте была возрастная группа от 41 до 50 лет: в группах 1 и 2 было 7 (22,6%) и 5 (15,2%) пациентов, всего — 12 человек (18,8%).

Доля пациентов в возрасте до 30 лет составила 14,1% (9 пациентов), в том числе 5 больных (16,1%) в группе 1 и 4 пациента (12,1%) в группе 2. В группе 1 было 3 пациента (9,7%) в возрасте 51 год и старше, в группе 2 — 4 пациента (12,1%) этой возрастной группы, всего — 7 таких больных в общей выборке (10,8%).

Статистически значимых межгрупповых различий по возрастным показателям отмечено не было.

В таблице 2.4 представлено распределение пациентов по количеству ранее произведенных операций по поводу несращения. Как видно, максимальными были доли пациентов, которым выполнено по 2 операции — 13 (41,9%) пациентам группы сравнения и 12 (36,4%) пациентам основной группы. На втором месте было относительное количество пациентов, которым выполнено по одной операции — 10 человек (32,2%) в группе 1 и 12 пациентов (36,4%) в группе 2. Статистически значимых различий по вышеприведенным показателям отмечено не было.

Существенно не различались доли пациентов, которым выполнено по 3 операции (19,4–21,2%), по 4 вмешательства было произведено 2 пациентам из каждой группы. Статистически значимых межгрупповых отличий в группах не наблюдалось.

Таблица 2.3 — Распределение пациентов по возрасту в исследуемых группах

Возраст, лет	Группа 1 (сравнения) n = 31		Группа 2 (основная) n = 33		Всего (n = 64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 30	5	16,1	4	12,1	9	14,1
31–40	16	51,6	20	60,6	36	56,3
41–50	7	22,6	5	15,2	12	18,8
51 и старше	3	9,7	4	12,1	7	10,8

Таблица 2.4 — Количество ранее перенесенных оперативных вмешательств в исследуемых группах несращения

Количество операций	Группа 1 (сравнения) n = 31		Группа 2 (основная) n = 33		Всего (n = 64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	13	41,9	12	36,4	22	34,4
2	10	32,2	12	36,4	25	39,1
3	6	19,4	7	21,2	13	20,3
4	2	6,5	2	6,0	4	6,2

2.3.3 Методика комбинированной пластики костного дефекта при лечении пациентов с несращениями бедренной кости

Нами разработана методика комбинированной пластики костных дефектов ген-активированным материалом на основе ОКФ, обладающим ангиогенной активностью за счет входящих в его состав молекул плазмидной ДНК, несущей ген сосудистого эндотелиального фактора роста-A165 (VEGFA) в сочетании с использованием аутологичного костного трансплантата при лечении пациентов с несращениями длинных костей конечностей (патент РФ № 2764373 С117.01.2022). Основываясь на данных мировой литературы [157, 220], нами определено соотношение объема костного аутоотрансплантата и ген-активированного остеопластического материала — 1:1.

Ген-активированный остеопластический материал (содержащий высокоочищенную плазмидную ДНК с геном, кодирующим VEGF-A165 (pl-VEGFA), способную локально стимулировать ангиогенез и матрикс-носитель — гранулы октакальция фосфата) заявлен как заменитель костной ткани, альтернативный аутологичной костной пластике при несращениях длинных костей.

В этом контексте инициатива нашего исследования фокусируется на возможности проверить гипотезу превосходства ген-активированного остеопластического материала по сравнению с принятым в настоящее время стандартным методом использования аутоотрансплантата из гребня подвздошной кости для биологической стимуляции при хирургическом лечении несращений длинных костей.

При реализации вышеописанного подхода интраоперационно определяли количество требуемого объема трансплантата для восполнения костного дефекта. Гранулы ГАМ диаметром 1–2 мм смешивали с венозной кровью пациента до образования сгустка. Костные губчато-кортикальные аутоотрансплантаты, полученные из гребня подвздошной кости, измельчали при помощи долота или специального измельчителя и смешивали с ГАМ до пастообразной консистенции.

Полученный комбинированный трансплантат имплантировали в костный дефект, образовавшийся при удалении рубцовых тканей из области несращения.

Область несращения готовили к выполнению вмешательства с помощью стандартного хирургического доступа, адаптированного к анатомической локализации, удаления рубцов между отломками, вскрытия костномозговой полости (удаление костных «пробок») из обоих отломков, затем вводили ген-активированный остеопластический материал в комбинации с аутооттрансплантатом из гребня подвздошной кости пациента. Выполняли резекцию некротизированных костных фрагментов, иссечение фиброзной ткани и/или декортикацию концов кости до кровоточащей кости. Комбинированный трансплантат имел пастообразную консистенцию и распределялся на весь подготовленный объем в костной ране. Затем выполняли накостный остеосинтез пластиной. Рану ушивали послойно с дренированием по Редону.

С применением данной методики прооперированы пациенты с несращениями плечевой кости ($n = 12$), костей предплечья ($n = 7$), большеберцовой кости ($n = 10$), ключицы ($n = 5$). Получены хорошие анатомо-функциональные результаты у пациентов на всех прооперированных сегментах.

В связи с этим предложено использовать разработанную методику при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости, как одной из наиболее сложных проблем в травматологии и ортопедии.

2.3.4 Методы исследования

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.

Оценивали длительность стационарного лечения пациентов в группах исследования.

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). Устанавливали наличие неврологических нарушений нижних конечностей.

Пациенты, включенные в исследование, были сгруппированы в соответствии с критериями БСОН (таблица 2.5).

Таблица 2.5 — Балльная система оценки несращений

Балльная система оценки несращений		Оценка	Максимальная оценка
Кость			
Качество кости	Хорошее	0	3
	Умеренное (например, умеренный остеопороз)	1	
	Плохое (например, выраженный пороз или потеря костной ткани)	2	
	Очень плохое (аваскулярный некроз или очаг остеомиелита)	3	
Первичная травма — открытый или закрытый перелом (классификация по Gustilo — Anderson [214])	Закрытый	0	5
	Открытый, тип I	1	
	Открытый, тип II, тип IIIA	3	
	Открытый, тип IIIB–C	5	

Продолжение таблицы 2.5

Балльная система оценки несращений		Оценка	Максимальная оценка
Количество предыдущих оперативных вмешательств	Отсутствуют	1	4
	< 2	2	
	< 4	3	
	> 4	4	
Инвазивность предыдущих вмешательств	Минимально инвазивный остеосинтез	0	3
	Интрамедуллярный остеосинтез	1	
	Накостный остеосинтез	2	
	Остеосинтез с костной пластикой	3	
Адекватность первичной хирургии	Недостаточная стабильность	0	1
	Достаточная стабильность	1	
Тип несращения по классификации Weber, Sesh	Гипертрофический	1	5
	Олиготрофический	3	
	Атрофический	5	
Наличие деформации	Нет	0	1
	Есть	1	
Костный дефект	0,5–1 см	2	5
	1–3 см	3	
	> 3 см	5	

Продолжение таблицы 2.5

Балльная система оценки несращений		Оценка	Максимальная оценка
Мягкие ткани			
Статус	Интактные	0	6
	Предыдущая операция прошла без осложнений, небольшие рубцы	2	
	Предыдущее лечение дефекта мягких тканей (например, потеря кожного покрова, пластика местными тканями, несколько разрезов, компартмент-синдром)	3	
	Предыдущее комплексное лечение дефекта мягких тканей (например, применение пересадки свободного лоскута)	4	
	Плохая васкуляризация: отсутствие пульсации дистальных отделов, плохое наполнение капилляров, венозная недостаточность	5	
	Наличие фактического дефекта мягких тканей/дефекта кожи (например, язва, открытая кость или имплант (пластина))	6	

Продолжение таблицы 2.5

Балльная система оценки несращений		Оценка	Максимальная оценка
Пациент			
Шкала ASA (Американского общества анестезиологов) физического статуса пациента	1 или 2	0	1
	3 или 4	1	
Сахарный диабет	Нет	0	2
	Да — хорошо контролируется ($Hb1c < 10$)	1	
	Да — плохо контролируется ($Hb1c > 10$)	2	
Анализ крови: общий анализ крови, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ)	Лейкоциты > 12	1	3
	СОЭ > 20	1	
	СРБ > 20	1	
Клинический инфекционный статус	Чистый	0	4
	Ранее инфицированный или подозрение на инфекцию	1	
	Септический	4	

Продолжение таблицы 2.5

Балльная система оценки несращений		Оценка	Максимальная оценка
Обезболивающие	Стероиды	1	2
	Нестероидные противовоспалительные препараты	1	
Статус курящего	Нет	0	5
	Да	5	

Система БСОН разработана для объективной оценки несращений. В дополнение к этому использование БСОН позволяет определять показания к хирургическому лечению для каждой категории пациентов по тяжести несращения, этот протокол лечения несращений был назван «Лестничной стратегией» [63]: чем больше количество баллов, тем более сложное лечение требуется для пациента.

БСОН включает оценку состояния костной ткани, мягких тканей поврежденного сегмента, а также общее состояние пациента. Система 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.

- Величина оценки по этой шкале от 0 до 25 баллов считается простым несращением, предполагается хорошая реакция на применение стандартных методов лечения; в большинстве случаев проблема является механической (М) и обусловлена несостоятельностью (нестабильностью) остеосинтеза. Общей целью лечения таких пациентов является улучшение механической стабильности несращения, обычно это выбор другого импланта (фиксатора) для остеосинтеза с соблюдением технологии его имплантации.

- Оценка по данной шкале от 26 до 50 требует более специализированного подхода; обычно проблема является как биологической, так и механической. Лечение таких пациентов не требует замены фиксатора (м) (возможна коррекция или дополнительная фиксация — усиление, аугментация), либо предопределяет биологическую терапию, которая включает: а) консервативную биологическую стимуляцию (применение импульсных электромагнитных полей, ударно-волновой терапии) или б) оперативную или хирургическую биологическую стимуляцию, такую как аутологичная костная пластика, применение остеопластических материалов.
- Оценка от 51 до 75 требует специализированного подхода и специального лечения. Проблема сложная и характеризуется нарушением как биологических, так и механических условий. Требуется либо большая механическая фиксация (чаще замена фиксатора) в сочетании с биологической терапией (стимуляция репаративного остеогенеза) (М+б), либо малая механическая фиксация (дополнение фиксации, аугментация), в сочетании с биологической терапией (пластика костного дефекта, стимуляция репаративного остеогенеза) (м+Б) — «большое хирургическое вмешательство».
- Оценка на уровне от 76 до 100 баллов может свидетельствовать о необходимости первичной ампутации, артродеза, имплантации протеза или мегапротеза в зависимости от состояния пациента, тяжести потери костной ткани и анатомической локализации несращения.

В зависимости от количества баллов определяется тот или иной алгоритм лечения: согласно так называемой «Лестничной стратегии» «малая» проблема предполагает «малое» решение, «большая» проблема — «большое» решение (рисунок 2.3).

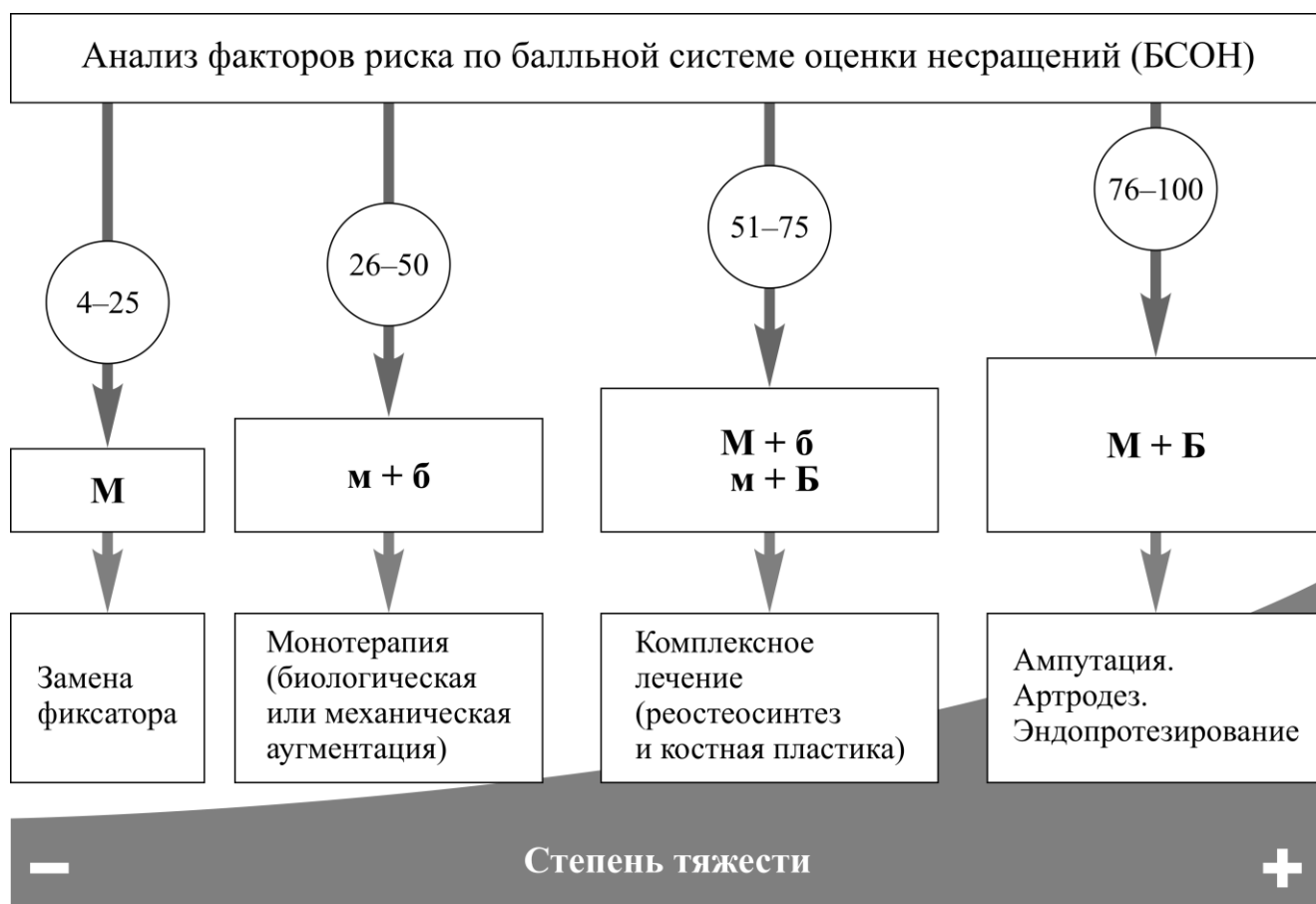


Рисунок 2.3 — Алгоритм «Лестничной стратегии» в зависимости от количества баллов по БСОН

В ходе исследования создана рабочая классификация факторов (признаков) несращений, в соответствии с «Лестничной стратегией» БСОН, для определения показаний к механической и биологической коррекции (стимуляции) несращений длинных костей, а также для оптимизации принятия решения для выполнения того или иного оперативного вмешательства:

- «м» — малая механическая проблема:
 - стабильный имплант (недостаточная фиксация);
 - некорректный выбор импланта;
- «б» — малая биологическая проблема:
 - гипертрофическое несращение;
 - нормотрофическое несращение;
- «М» — большая механическая проблема:
 - миграция металлоконструкции;

- перелом металлоконструкции;
- резорбция вокруг элементов металлоконструкции;
- наличие деформации сегмента;
- «Б» — большая биологическая проблема:
 - олиготрофическое несращение;
 - сегментарный дефект костной ткани.

В исследование были включены пациенты с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по классификации УКНДК: NU33A32 (внесуставной, подвижный, с нестабильным фиксатором), NU33A31 (внесуставной, подвижный, без фиксатора), и по БСОН III группы — 51–75 баллов (м+Б, М+б). Всем пациентам потребовалось «большое хирургическое вмешательство» в виде на костного реостеосинтеза и костной пластики.

Сравнение уровней оценки по БСОН до выполнения ревизионных реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости не выявило значимых межгрупповых различий, величина данного показателя составила $61,2 \pm 8,7$ и $63,0 \pm 10,2$ балла соответственно в группах 1 и 2 (таблица 2.6).

Таблица 2.6 — Уровни показателей по БСОН ($M \pm m$) в исследуемых группах

Показатель	Группа 1 (сравнения) $n = 31$	Группа 2 (основная) $n = 33$
Значение по шкале БСОН, баллы	$61,2 \pm 8,7$	$63,0 \pm 10,2$

Оценка типов несращений показала, что у 20 пациентов (31,3%), включенных в исследование, был диагностирован тип NU33A31, в том числе у 9 больных (29,0%) из группы 1 и в 11 случаях (33,3%) в группе 2 (таблица 2.7). У 44 пациентов (68,7%) из всей выборки был установлен тип несращения NU33A32, в обеих группах было по 22 таких случая, соответственно 71,0 и 66,7% в первой и

второй группах. При этом статистически значимых межгрупповых различий по типам несращений выявлено не было ($p > 0,05$) (см. таблицу 2.7).

Таблица 2.7 — Типы несращений у пациентов исследуемых групп по УКНДК

Типы	Группа 1 (сравнения) n = 31		Группа 2 (основная) n = 33		Всего (n = 64)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
NU33A31	9	29,0	11	33,3	20	31,3
NU33A32	22	71,0	22	66,7	44	68,7

Выраженность болевого синдрома оценивали при помощи нумерологической оценочной шкалы (НОШ) до операции, а также во время контрольного визита пациента через 3, 6, 12 и 18 месяцев после операции. Шкала включает баллы от 0 до 10 баллов, где 0 баллов — отсутствует болевой синдром, 10 баллов — невыносимая боль.

Интерпретация результатов

- 0 — отсутствие боли, человек совсем ее не чувствует.
- 1 — дискомфортные ощущения носят крайне слабую выраженность. Пациент практически о них не думает. Наличие слабой боли никак не влияет на качество жизни.
- 2 — неприятные ощущения выражены слабо. Но при этом боль периодически носит приступообразный характер и иногда может усиливаться. Пациент, испытывая неприятные ощущения, чаще всего раздражается.
- 3 — боль беспокоит регулярно, пациент постоянно на нее отвлекается. Но при этом человек легко к ней привыкает и в состоянии при ее наличии осуществлять какой-либо вид деятельности.

- 4 — боль умеренного характера. Если пациент сильно погружен в какое-либо занятие, он может некоторое время ее не замечать. Однако в остальное время она его беспокоит, отвлечься от нее довольно сложно.
- 5 — боль носит умеренно сильный характер. Игнорировать ее можно максимум в течение нескольких минут. Дискомфортные ощущения беспокоят постоянно. Однако если человек приложит усилия, он сможет выполнить какую-либо работу или принять участие в массовом мероприятии.
- 6 — боль по-прежнему носит умеренно сильный характер. Но она уже сильно мешает выполнять обычную повседневную деятельность. Сосредоточиться на чем-то становится крайне трудно.
- 7 — боль тяжелая. Она буквально подчиняет себе все остальные ощущения. Кроме того, она значительно мешает общению с другими людьми и выполнению повседневной деятельности. Пациент плохо спит по ночам из-за боли.
- 8 — ощущения носят интенсивный характер. Физическая активность крайне ограничена. Для того чтобы поддерживать общение, необходимо прилагать значительные усилия.
- 9 — боль носит мучительный характер. Пациент не в состоянии даже разговаривать. Иногда он издает неконтролируемые стоны.
- 10 — боль невыносима. Пациент прикован к постели, нередко бредит. Боль такого характера практически несовместима с жизнью.

При обследовании пациентов использованы клинический и инструментальный методы, в том числе рентгенография в стандартных и специальных укладках, сравнительная оценка результатов рентгенографии со здоровой конечностью, рентгентелеметрия, ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, рентгеноскопия, КТ.

Рентгенологически костное сращение оценивали до операции, через 3, 6, 12, 18 месяцев после операции при помощи шкалы REBORNE [98, 99] с использованием стандартных рентгенограмм и компьютерных томограмм (таблица 2.8).

Шкала REBORNE была предложена в фундаментальном исследовании «Регенерация костных дефектов с использованием новых подходов биомедицинской инженерии» Национального института медицинских исследований Франции в 2010 г. (Regenerating bone defects using new biomedical engineering approaches (REBORNE); [191]), и доказала свою надежность и валидность в исследованиях костной регенерации при нарушениях консолидации переломов длинных костей [99, 101].

Таблица 2.8 — Балльная шкала оценки консолидации REBORNE

Балл	Стадия
1	Перелом без изменений*
2	Костная мозоль, но не непрерывная
3	Костная мозоль непрерывная, но перелом все еще очевиден
4	Костная мозоль такой же плотности, как нормальный кортикальный слой
0	Не интерпретируемо / не визуализируется

Примечание: * — не изменилось по сравнению с предоперационным исследованием.

Состояние медиального и латерального кортикальных слоев оценивали на стандартной переднезадней (прямой) рентгенограмме, на аксиальной и поперечной КТ-секциях. Передний и задний кортикальные слои оценивали на боковой рентгенограмме и на сагиттальной и поперечной КТ-секциях. В случаях, когда металлоконструкция (например, пластина) скрывала один кортикальный слой на рентгенограммах, этот слой считался неинтерпретируемым (тогда присваивалось 0 баллов по шкале REBORNE). Оценку срезов КТ использовали для проверки консолидации, избегая каких-либо визуальных помех.

Шкала REBORNE основана на общепринятых рентгенологических параметрах (образование костной мозоли и наличие линии перелома в каждом из четырех кортикальных слоев) включает диапазон от 0/16 до 16/16 баллов. Минимум 0/16 устанавливали, если кортикальные слои не поддаются оценке с

помощью рентгенограмм (только с помощью КТ); затем минимальный достоверный балл был установлен на уровне 4/16 (линия перелома не изменилась во всех четырех оцениваемых кортикальных слоях). Максимум был установлен на уровне 16/16 баллов (мозоль с той же плотностью, как и все четыре кортикальных слоя). Считается, что при значениях от 0/16 до 4/16 баллов консолидация кости не обнаружена, отсутствует; при уровне 16/16 баллов — полная консолидация. Был установлен порог рентгенологической консолидации по шкале REBORNE, равный 11/16 баллов, что означало наличие мостовидного соединения в трех кортикальных слоях из четырех возможных. Если два и более кортикальных слоя не интерпретируемы или не визуализируются, то оценка обязательно должна включать данные КТ.

Функцию нижней конечности оценивали по шкале Lower Extremity Functional Scale (LEFS, ФШНК) [54], выбранную как наиболее достоверную, валидную и надежную [156].

ФШНК — это опросник, разработанный для оценки широкого спектра ортопедической патологии нижней конечности, включая тазобедренный, коленный, голеностопный суставы и стопу, на основе модели ВОЗ для нарушения функций и инвалидности. Он включает 20 вопросов в виде шкал Ликерта, отражающих повседневную активность. Каждое действие для пациента оценивается в баллах от 0 до 4. Суммарная оценка находится в интервале от 0 до 80 баллов, где 80 соответствует наилучшему функциональному состоянию нижних конечностей (таблица 2.9).

Были зарегистрированы и проанализированы все интра- и послеоперационные осложнения, которые могли быть связаны с использованием ген-активированного остеопластического материала.

Таблица 2.9 — Балльная шкала оценки функции нижней конечности в зависимости от заданного действия для пациента (ФШНК)

Действия	Чрезвычайно трудно или невозможность выполнить	Достаточно трудно	Умеренно трудно	Немного трудно	Совсем нетрудно
1 Выполнять обычную работу по дому или в процессе обучения	0	1	2	3	4
2 Заниматься Вашим обычным хобби или спортом	0	1	2	3	4
3 Забираться или выбираться из ванны	0	1	2	3	4
4 Перемещаться из комнаты в комнату	0	1	2	3	4
5 Надевать носки и обувь	0	1	2	3	4
6 Приседать на корточки	0	1	2	3	4
7 Поднимать предметы с пола, например сумки с продуктами	0	1	2	3	4
8 Выполнять нетяжелую физическую работу по дому	0	1	2	3	4
9 Выполнять тяжелую физическую работу по дому	0	1	2	3	4

Продолжение таблицы 2.9

Действия	Чрезвычайно трудно или невозможность выполнить	Достаточно трудно	Умеренно трудно	Немного трудно	Совсем нетрудно
10 Садиться в машину или выходить из нее	0	1	2	3	4
11 Ходить на расстояние до 250 м	0	1	2	3	4
12 Ходить на расстояние до 1,5 км	0	1	2	3	4
13 Спускаться или подниматься по лестнице на один пролет (10 ступенек)	0	1	2	3	4
14 Стоять в течение 1 часа	0	1	2	3	4
15 Сидеть в течение 1 часа	0	1	2	3	4
16 Бежать по ровной поверхности	0	1	2	3	4
17 Бежать по пересеченной местности	0	1	2	3	4
18 Резко разворачиваться в процессе бега	0	1	2	3	4
19 Подпрыгивать	0	1	2	3	4
20 Переворачиваться в кровати	0	1	2	3	4

Изучение мобильности пациентов после выполнения ревизионных оперативных вмешательств по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости осуществляли с помощью шкалы Бартел (Barthel) [147, 241], которая позволяет оценить повседневную активность и жизнедеятельность пациента в баллах от 0 до 100 по 10 пунктам.

Шкалой удобно пользоваться как для определения изначального уровня активности пациента, так и для проведения мониторинга с целью определения эффективности реабилитации.

Суммарный балл — 100. Показатели от 0 до 20 баллов соответствуют полной зависимости, от 21 до 60 баллов — выраженной зависимости, от 61 до 90 баллов — умеренной, от 91 до 99 баллов — легкой зависимости в повседневной жизни.

Баллы по шкале Бартел (Barthel).

— Прием пищи:

10 — не нуждаюсь в помощи, способен самостоятельно пользоваться всеми необходимыми столовыми приборами;

5 — частично нуждаюсь в помощи, например, при разрезании пищи;

0 — полностью зависим от окружающих (необходимо кормление с посторонней помощью).

— Гигиена (умывание лица, причесывание, чистка зубов, бритье):

5 — не нуждаюсь в помощи;

0 — нуждаюсь в помощи.

— Одевание:

10 — не нуждаюсь в посторонней помощи;

5 — частично нуждаюсь в помощи, например, при одевании обуви, застегивании пуговиц и т. д.;

0 — полностью нуждаюсь в посторонней помощи.

— Прием ванны:

5 — принимаю ванну без посторонней помощи;

0 — нуждаюсь в посторонней помощи.

- Контроль тазовых функций (мочеиспускания, дефекации):
 - 20 — не нуждаюсь в помощи;
 - 10 — частично нуждаюсь в помощи (при использовании клизмы, свечей, катетера);
 - 0 — постоянно нуждаюсь в помощи в связи с грубым нарушением тазовых функций.
- Посещение туалета:
 - 10 — не нуждаюсь в помощи;
 - 5 — частично нуждаюсь в помощи (удержание равновесия, использование туалетной бумаги, снятие и одевание брюк и т. д.);
 - 0 — нуждаюсь в использовании судна, утки.
- Вставание с постели:
 - 15 — не нуждаюсь в помощи;
 - 10 — нуждаюсь в наблюдении или минимальной поддержке;
 - 5 — могу сесть в постели, но для того, чтобы встать, нужна существенная поддержка;
 - 0 — не способен встать с постели даже с посторонней помощью.
- Передвижение:
 - 15 — могу без посторонней помощи передвигаться на расстояния до 500 м;
 - 10 — могу передвигаться с посторонней помощью в пределах 500 м;
 - 5 — могу передвигаться с помощью инвалидной коляски;
 - 0 — не способен к передвижению.
- Подъем по лестнице:
 - 10 — не нуждаюсь в помощи;
 - 5 — нуждаюсь в наблюдении или поддержке;
 - 0 — не способен подниматься по лестнице даже с поддержкой.

Для оценки субъективных результатов операции и качества жизни пациентов использовали опросник SF-36 (The Short Form-36), состоящий из 36 пунктов, которые сгруппированы в восемь шкал: физическое функционирование (physical functioning, PF), ролевое функционирование (role-physical functioning,

RF), телесная боль (bodily pain, BP), общее здоровье (general health, GH), жизнеспособность (vitality, VT), социальное функционирование (social functioning, SF), эмоциональное состояние (role-emotional, RE) и психическое здоровье (mental health, MH). Величины показателей каждой шкалы варьируют от 0 до 100 баллов, где уровень 100 представляет полное здоровье. Все шкалы формируют два показателя, характеризующие психическое и физическое благополучие пациента. Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, составленных таким образом, что более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни.

2.4 Статистическая обработка полученных данных

Статистический анализ полученных данных осуществляли при помощи пакета программ Statistica for Windows 10.0 (StatSoft® Inc., США). Использованы методы описательной статистики и ряд непараметрических критериев для проверки значимости различий. Количественные показатели представляли в виде $M (SD)$, где M — среднее значение, а SD — среднеквадратичное отклонение. Оценку распределения значений проводили при помощи критерия Колмогорова — Смирнова. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах.

Анализ различий в независимых выборках, где распределение количественного признака отличалось от нормального, проводили с помощью U -критерия Манна — Уитни.

Различия качественных признаков анализировали при помощи критерия χ^2 или с использованием непараметрического точного критерия Фишера.

Достоверность различий подтверждалась в случае недостижения p порогового уровня статистической значимости нулевой гипотезы 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Гистологическая характеристика зоны имплантации

3.1.1 Использование остеопластического материала на основе октакальциевого фосфата

Гистологическое исследование препаратов, полученных от животных, в лечении которых применяли остеопластический материал на основе ОКФ, позволило выявить следующие изменения тканей. Через 1 месяц после проведения операции зона повреждения была заполнена фрагментами остеопластического материала с гидрогелевым компонентом, окружёнными плотной волокнистой соединительной тканью, напоминающей по структуре грануляционную (см. рисунок 3.9). Стенки существовавшего раневого канала представлены коллагеново-волокнистой хрящевой тканью, к которой прилежат трабекулы вновь образованной ретикулофиброзной костной ткани (рисунок 3.1). В центральной зоне ранее сформированного дефекта определялись трабекулы богато васкуляризированной костной ткани с широкими полнокровными тонкостенными кровеносными сосудами. Суставная поверхность в проекции травматического дефекта образована преимущественно фиброзным хрящом с участками гиалиноподобной структуры исключительно в глубоких зонах.

Субхондральная область была построена за счёт костных балок смешанного типа, формирующих единую трабекулярную сеть с участками ремоделирования с формированием костных пластинок.

Через 2 месяца после нанесения дефекта и имплантации исследуемых материалов зона ремоделирования была представлена остаточными фрагментами костнозамещающего материала с тонкими прослойками гидрогелевого компонента, окружёнными плотной волокнистой соединительной тканью. На указанном сроке края существовавшего дефекта были образованы за счёт

трабекул грубоволокнистой костной ткани (рисунки 3.2–3.4). Атрибуты хронического воспалительного процесса, гигантские многоядерные клетки инородных тел не были обнаружены ни в одном случае наблюдения.

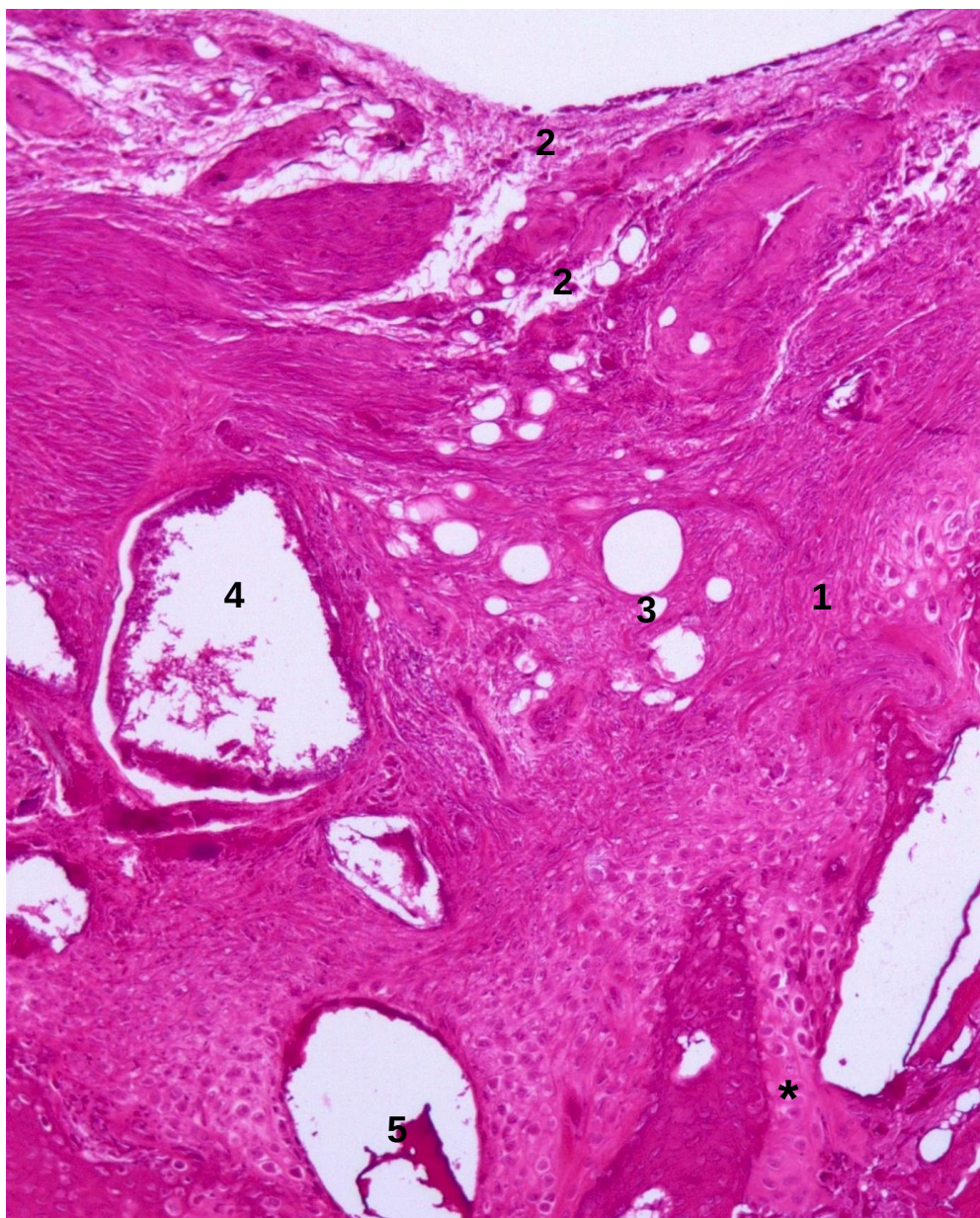


Рисунок 3.1 — Группа I (контрольная), 30 сут. Регенерат в поверхностной зоне дефекта: плотные пучки мощных коллагеновых волокон (1); хондроциты (*); соединительная ткань (2) с адипоцитами (3); фрагменты гранул ОКФ (4); остатки коллагенового геля (5).

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

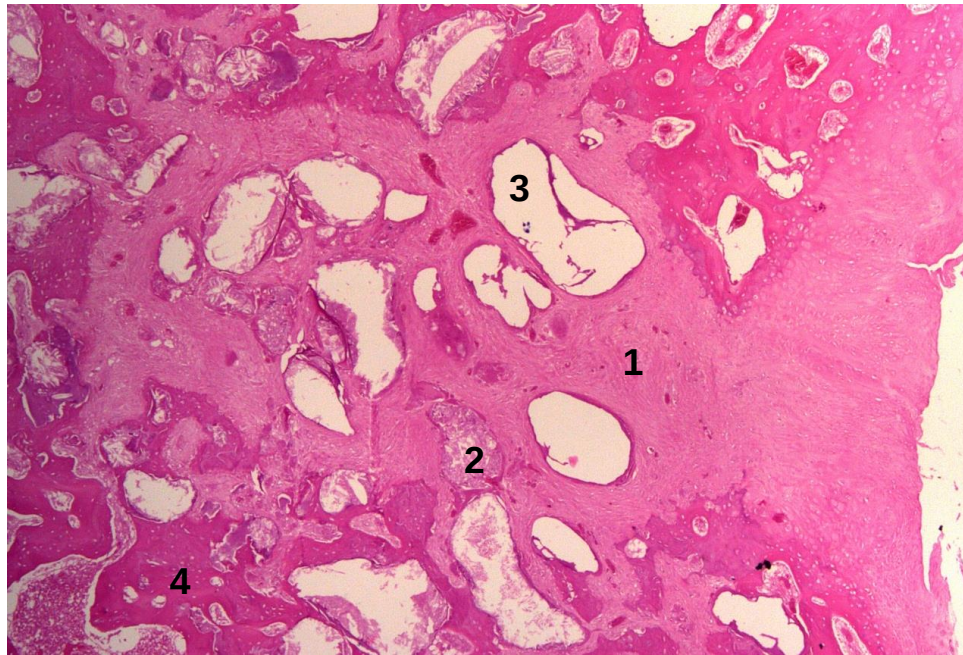


Рисунок 3.2 — Группа I (контрольная), 60 сут. Центральная область травматического канала кости конечности: плотная волокнистая соединительная ткань (1) окружает фрагменты гранул ОКФ (2) и остатки коллагенового геля (3); трабекулы костной ткани (4). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$

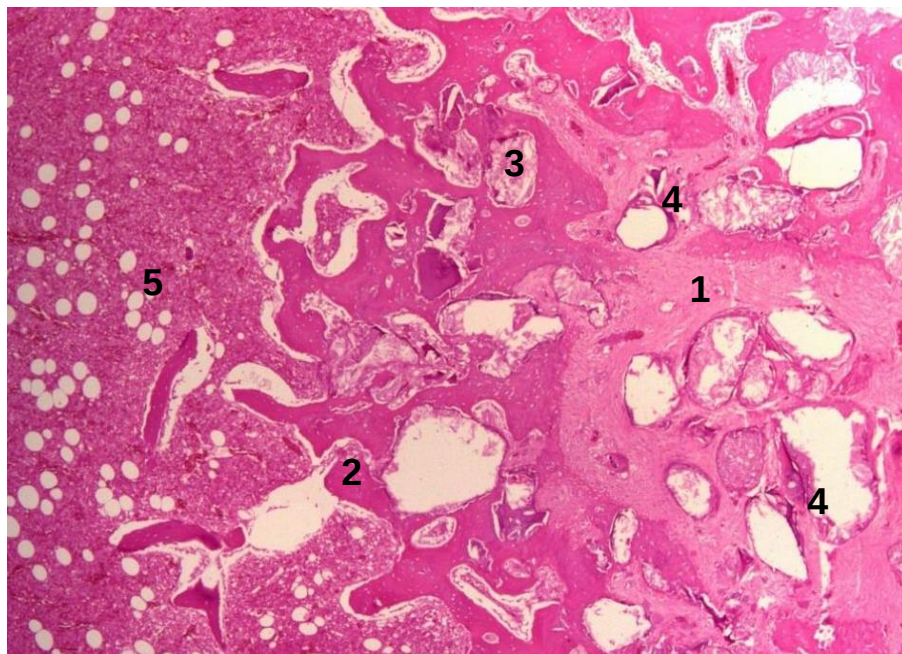


Рисунок 3.3 — Группа I (контрольная), 60 сут. Нижняя область центральной части дефекта кости конечности: плотная волокнистая соединительная ткань (1); трабекулы костной ткани (2); гранулы ОКФ (3); участки коллагенового геля (4); красный костный мозг (5). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$

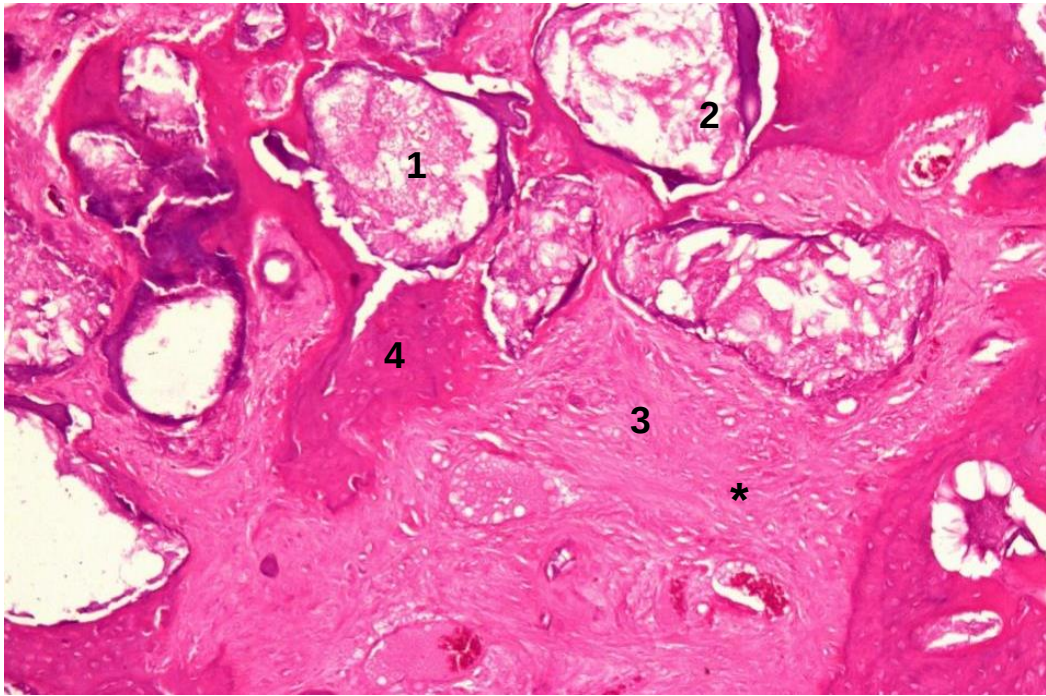
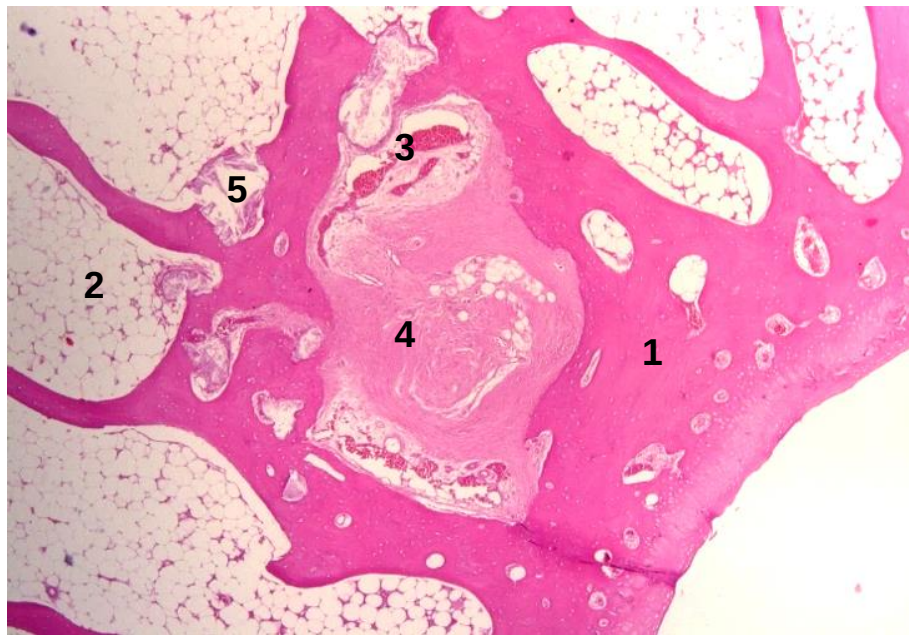


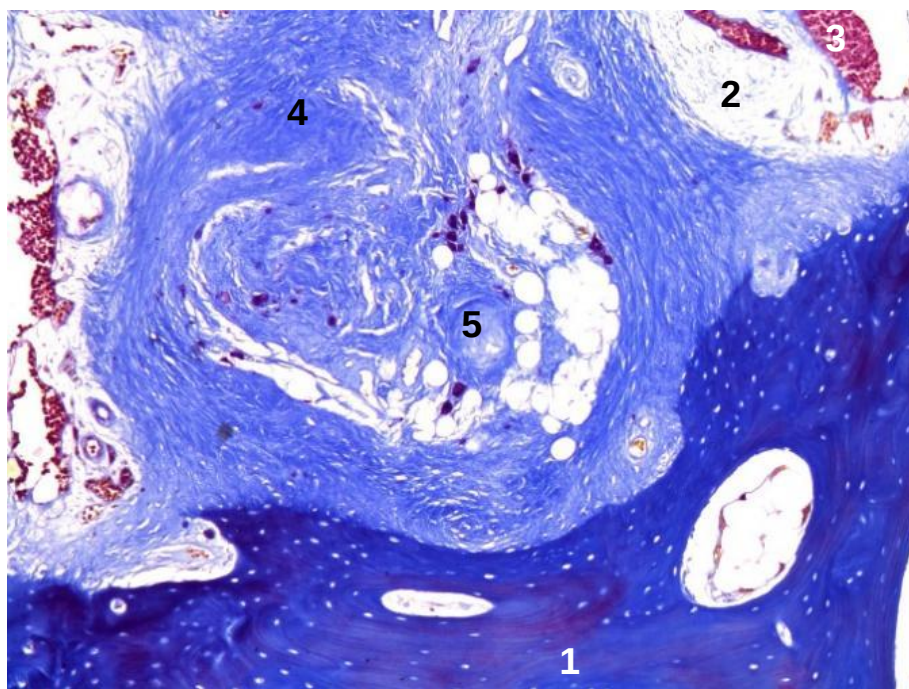
Рисунок 3.4 — Группа I (контрольная), 60 сут. Структура регенерата в центральной зоне дефекта кости конечности: гранулы ОКФ (1) с тонкими прослойками коллагенового геля (2) окружены фиброзной тканью (3), пронизанной новообразованными кровеносными сосудами (*), трабекулы костной ткани (4). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Через 3 месяца после проведения операции на макропрепарате метафиза бедренной кости ранее сформированный дефект был трудноразличим с интактной суставной поверхностью.

В ходе гистологического исследования было установлено, что раневой канал был заполнен костным регенератом, построенным за счёт трабекул вновь образованной костной ткани с костным мозгом в межбалочном пространстве. Остаточные фрагменты костнозамещающего материала располагались в верхней трети операционного дефекта. В этой же зоне располагался участок плотной волокнистой соединительной ткани, инфильтрированный множеством полнокровных кровеносных сосудов (рисунки 3.5–3.7). Признаки воспалительного процесса и резорбции гранул материала за счёт гигантских многоядерных клеток инородных тел не были выявлены.



a



б

Рисунок 3.5 — Группа I (контрольная), 90 сут. Центральная область дефекта конечности: пластинчатая костная ткань (1) с рыхлой волокнистой соединительной тканью в межатрабекулярном пространстве (2); полнокровные кровеносные сосуды (3); фиброзная (плотная соединительная) ткань (4), единичные фрагменты гранулированного ОКФ (5).
Окраска гематоксилином и эозином (*a*), трихромом по Маллори (*б*). Ув. $\times 100$

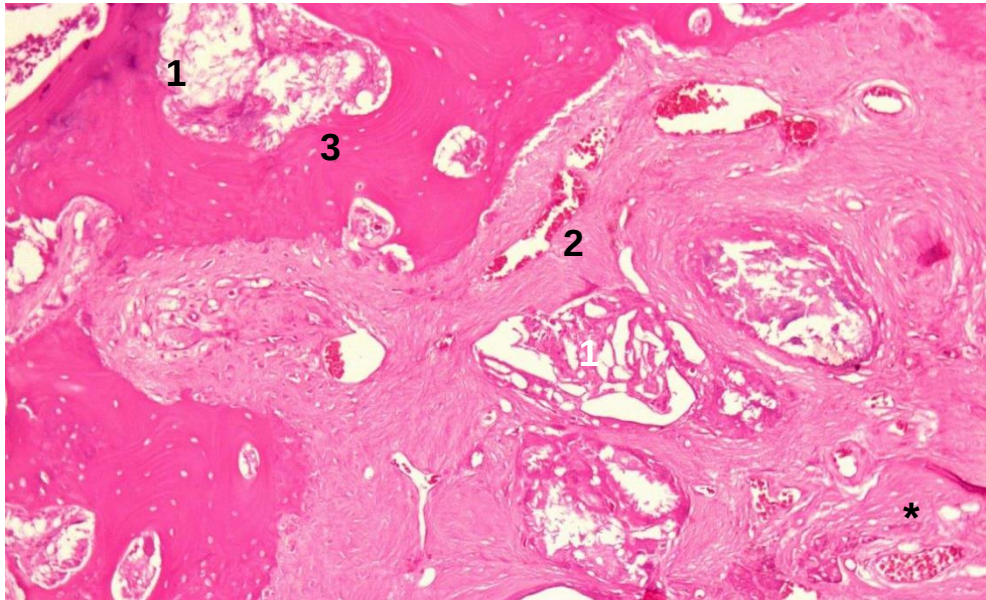


Рисунок 3.6 — Группа I (контрольная), 90 сут. Структура регенерата в прикраевой зоне дефекта кости: гранулы ОКФ (1) окружены обильно васкуляризованной (*) соединительной тканью (2) и костными трабекулами (3).

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

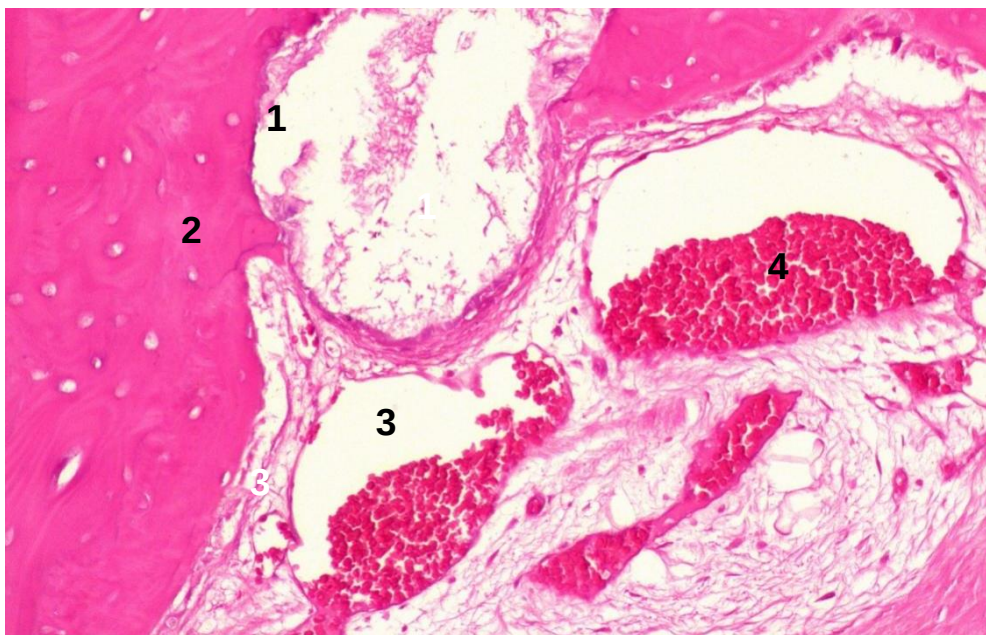


Рисунок 3.7 — Группа I (контрольная), 90 сут. Остеопластический материал в структуре регенерата: остаточный фрагмент ОКФ (1) граничит с пластинчатой костной тканью (2) и рыхлой волокнистой соединительной тканью (3) с тонкостенными широкими кровеносными сосудами, заполненными кровью (4).

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$

3.1.2 Применение ген-активированного остеопластического материала на основе октакальциевого фосфата

Гистологическое исследование препаратов, полученных от животных основной группы, показало, что через 1 месяц после начала эксперимента поверхность существовавшего дефекта была сформирована за счёт реактивно измененной хрящевой ткани в сочетании с рыхлой волокнистой соединительной тканью, пронизанной множеством полнокровных кровеносных сосудов.

Вновь образованная хрящевая ткань мышелка характеризовалась волокнистым строением, а на удалении от поверхности структуры напоминали гиалиновый хрящ. Гипертрофированные хондроциты формировали вертикальные колонки по типу «монетных» столбиков. Обращала на себя внимание четкая граница между вновь образованным и травмированным участками хряща, отличающимися общим планом строения, удельным объемом матрикса и организацией хондроцитарных лакун. В краях исходной хрящевой ткани были выявлены реактивные хондроцитарные пролифераты (рисунки 3.8–3.11, 3.14).

Восстановленная субхондральная кость была сформирована за счёт ретикулофиброзной костной ткани с участками перестройки в пластинчатую ткань и формированием интратрабекулярных остеонов. Балки костного вещества окружали фрагменты остеопластического материала, и участки богато васкуляризированной фиброзной ткани. Межбалочные пространства субхондральной зоны интактной области были представлены сетью костных трабекул с гемопоэтическими клетками красного костного мозга.

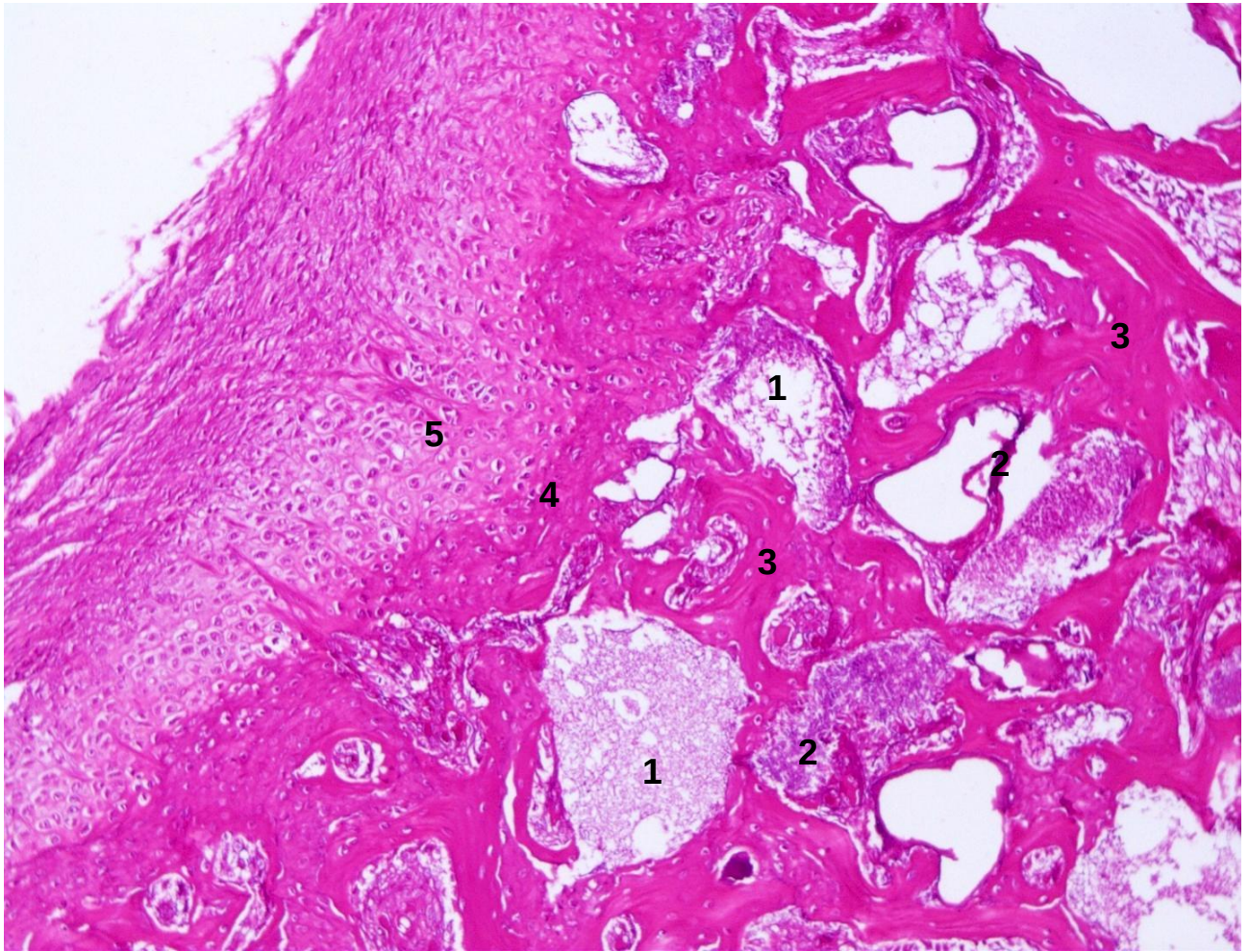


Рисунок 3.8 — Группа II (основная), 30 сут. Остеопластический материал в структуре регенерата: фрагменты ОКФ (1) и остатки коллагенового геля (2) окружены трабекулами ретикулофиброзной костной ткани (3) и хрящевой тканью (4), переходящей в реактивно измененную надхрящницу (5). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

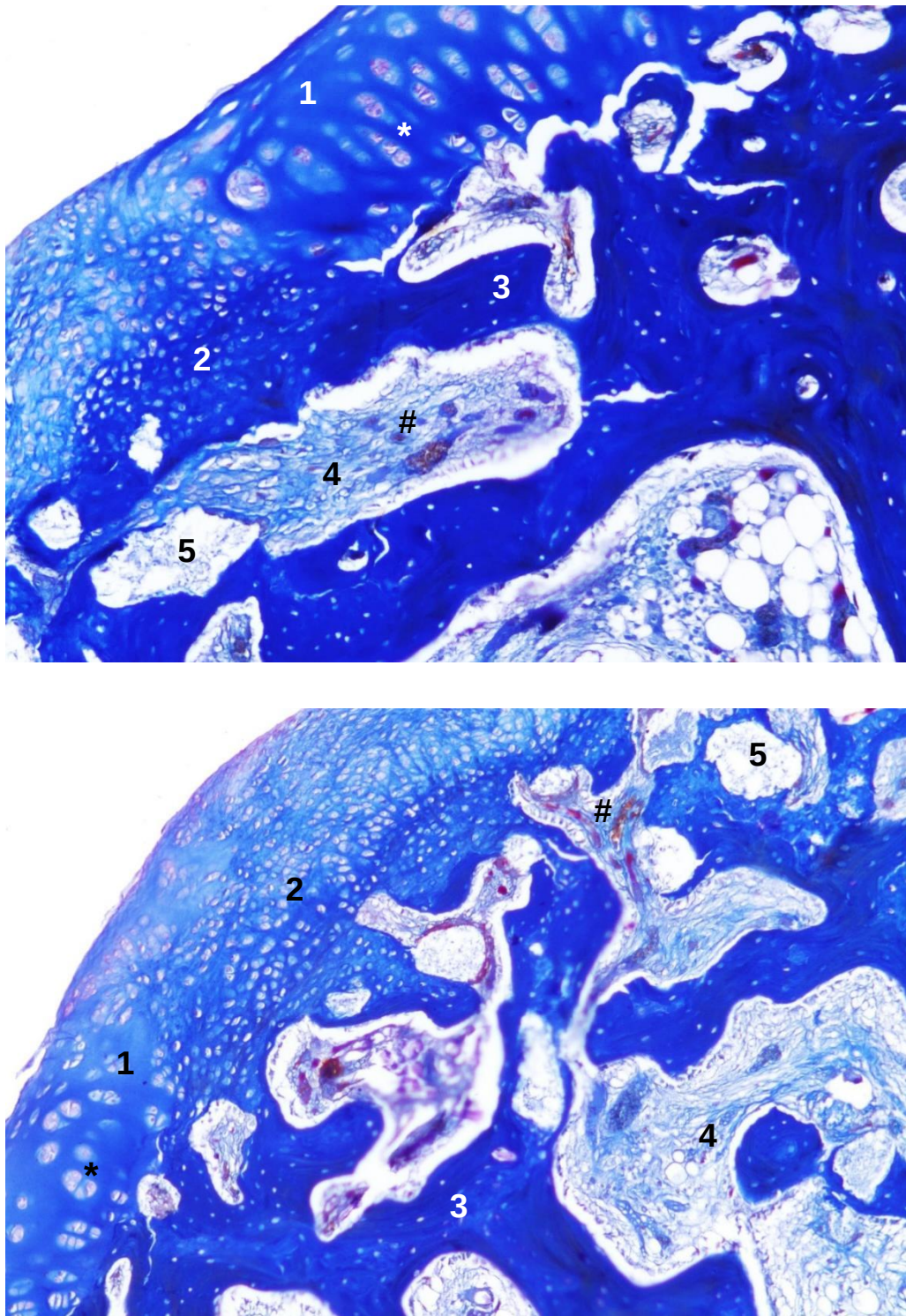


Рисунок 3.9 — Группа II (основная), 30 сут. Периферические зоны травматического канала: гиалиновый хрящ (1); изогенные группы хондроцитов (*); хрящевая ткань (2); трабекулы субхондральной кости смешанного строения (3) с богато васкуляризованной (#) рыхлой волокнистой соединительной тканью в межтрабекулярном пространстве (4); фрагменты гранулированного ОКФ (5).

Окраска трихромом по Маллори. Ув. $\times 100$

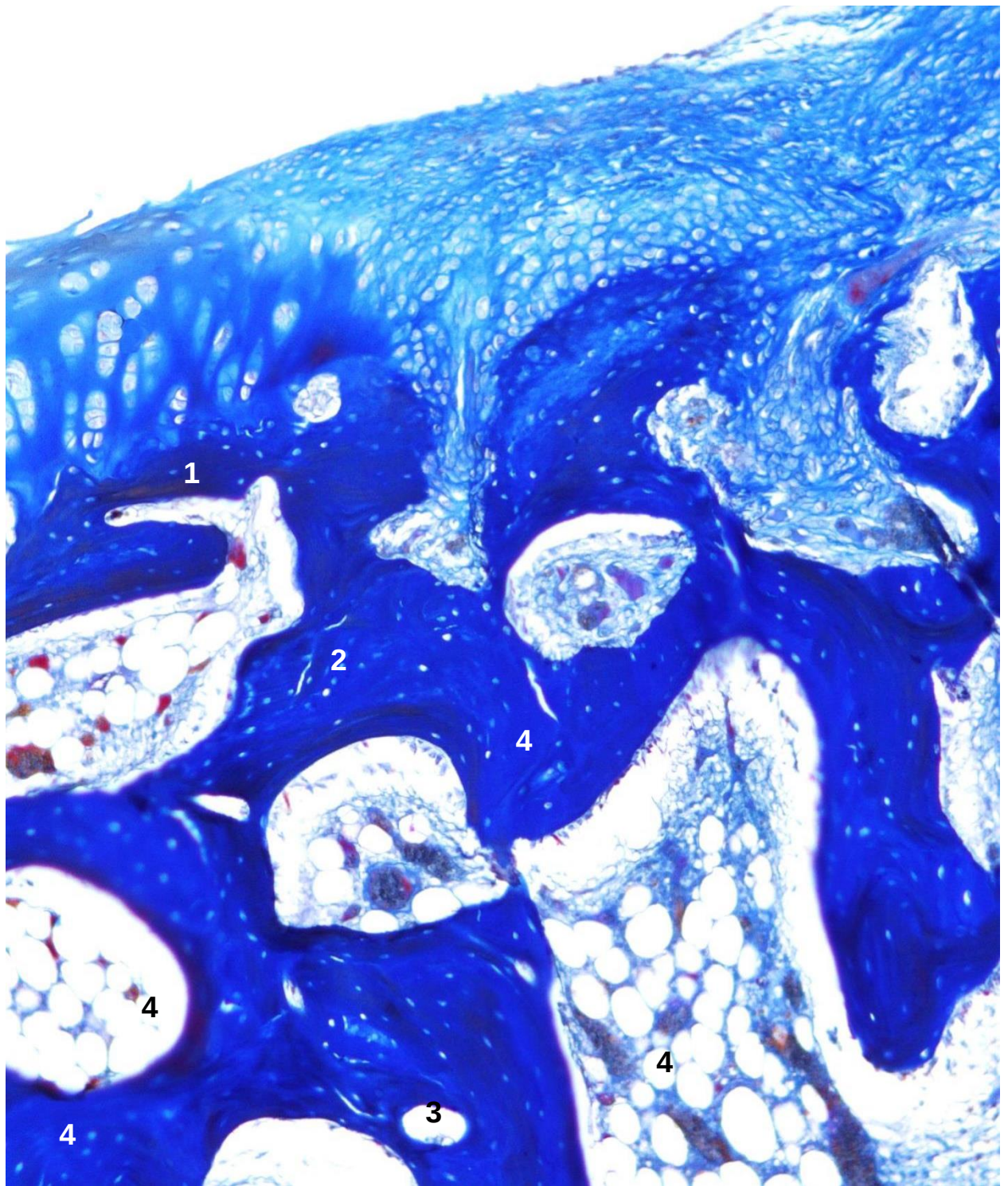


Рисунок 3.10 — Группа II (основная), 30 сут. Граница раневого канала: гиалиновая хрящевая ткань (1); ретикулофиброзная костная ткань (2) с признаками перестройки в пластинчатую (3); костный мозг (4).

Окраска трихромом по Маллори. Ув. $\times 200$

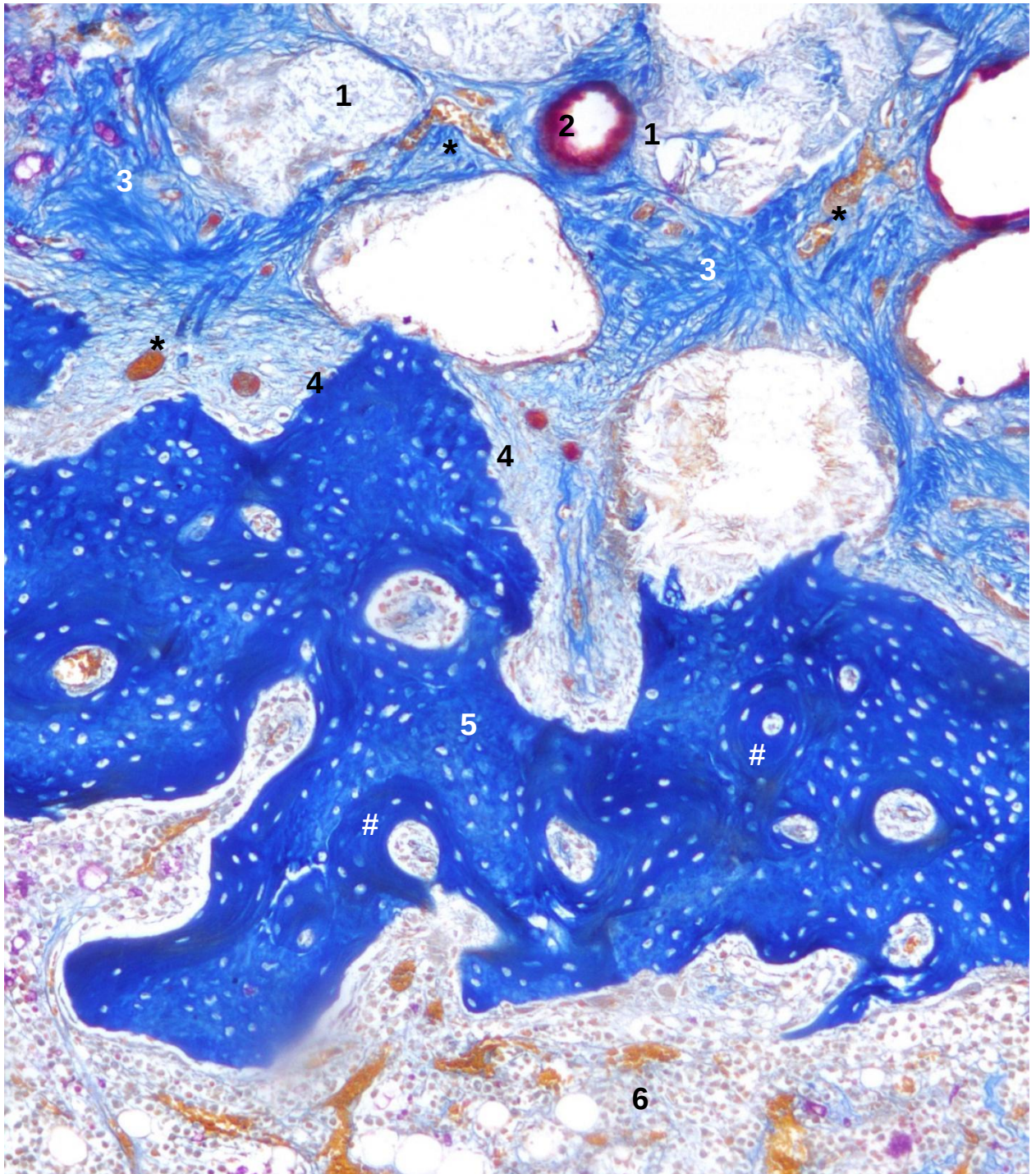


Рисунок 3.11 — Группа II (основная), 30 сут. Остеопластический материал в структуре регенерата: гранулы ОКФ (1) и фуксинофильные остатки коллагенового геля (2); плотная волокнистая соединительная ткань (3), богатая кровеносными сосудами (*); хрящевая волокнистая ткань (4); костная ткань смешанного строения (5) с интратрабекулярными остеонами (#); гематогенные элементы красного костного мозга (6). Окраска трихромом по Маллори. Ув. $\times 200$

Через 2 месяца после нанесения дефекта в зоне ремоделирования определялись признаки дальнейшего развития репаративной регенерации. Целостность хрящевой поверхности была восстановлена преимущественно за счет фиброзной ткани в сочетании с фиброзной хрящевой тканью (рисунок 3.12) фрагменты остеопластического материала были частично резорбированы, при этом не были выявлены гигантские многоядерные клетки инородных тел. Вместе с тем отмечалось увеличение доли пластинчатой костной ткани в субхондральной зоне.

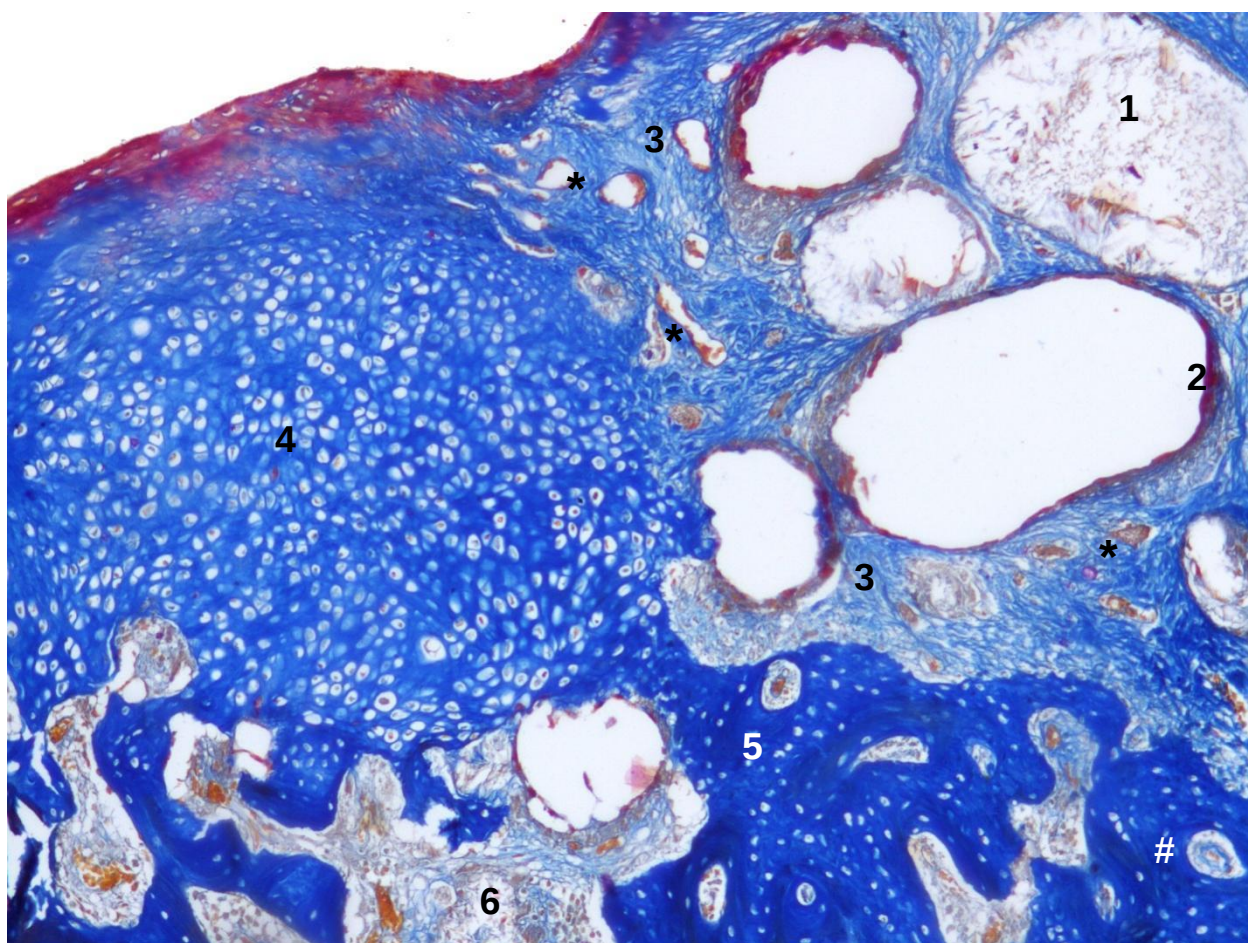


Рисунок 3.12 — Группа II (основная), 60 сут. Остеопластический материал в структуре регенерата: гранулы ОКФ (1) и фуксинофильные остатки коллагенового геля (2); плотная волокнистая соединительная ткань (3), богатая кровеносными сосудами (*); хрящевая ткань (4); костная ткань смешанного строения (5) с интратрабекулярными остеонами (#); костный мозг (6).

Окраска трихромом по Маллори. Ув. $\times 100$

Через 3 месяца от начала эксперимента ранее сформированный дефект при макроскопическом исследовании имел вид точечного углубления диаметром менее 0,1 см. В ходе гистологического исследования было установлено, что вновь образованный гиалиновый хрящ сочетался с участками фиброзного хряща, который, в свою очередь, переходил в мощные трабекулы пластинчатой костной ткани (рисунки 3.13, 3.14). Межтрабекулярное пространство было заполнено преимущественно костным мозгом и участками рыхлой волокнистой соединительной ткани. Гранулы костнозамещающего материала практически не определялись и были локализованы преимущественно в центральной зоне дефекта.

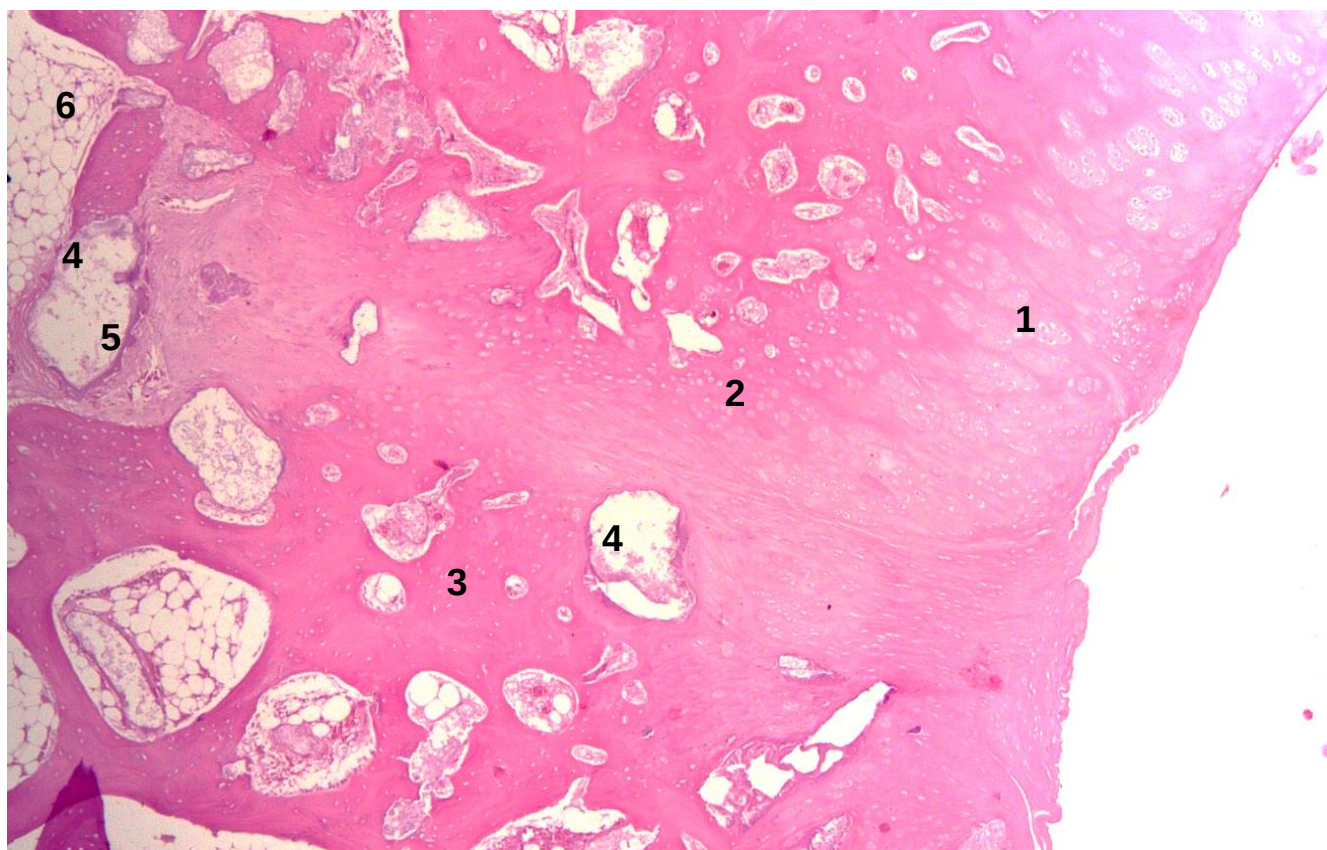


Рисунок 3.13 — Группа II (основная), 90 сут. Центральная область раневого канала кости конечности: гиалиновый хрящ (1); волокнистая хрящевая ткань (2); пластинчатая костная ткань (3); остатки гранул ОКФ (4) и коллагенового геля (5); костный мозг (6). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 40$

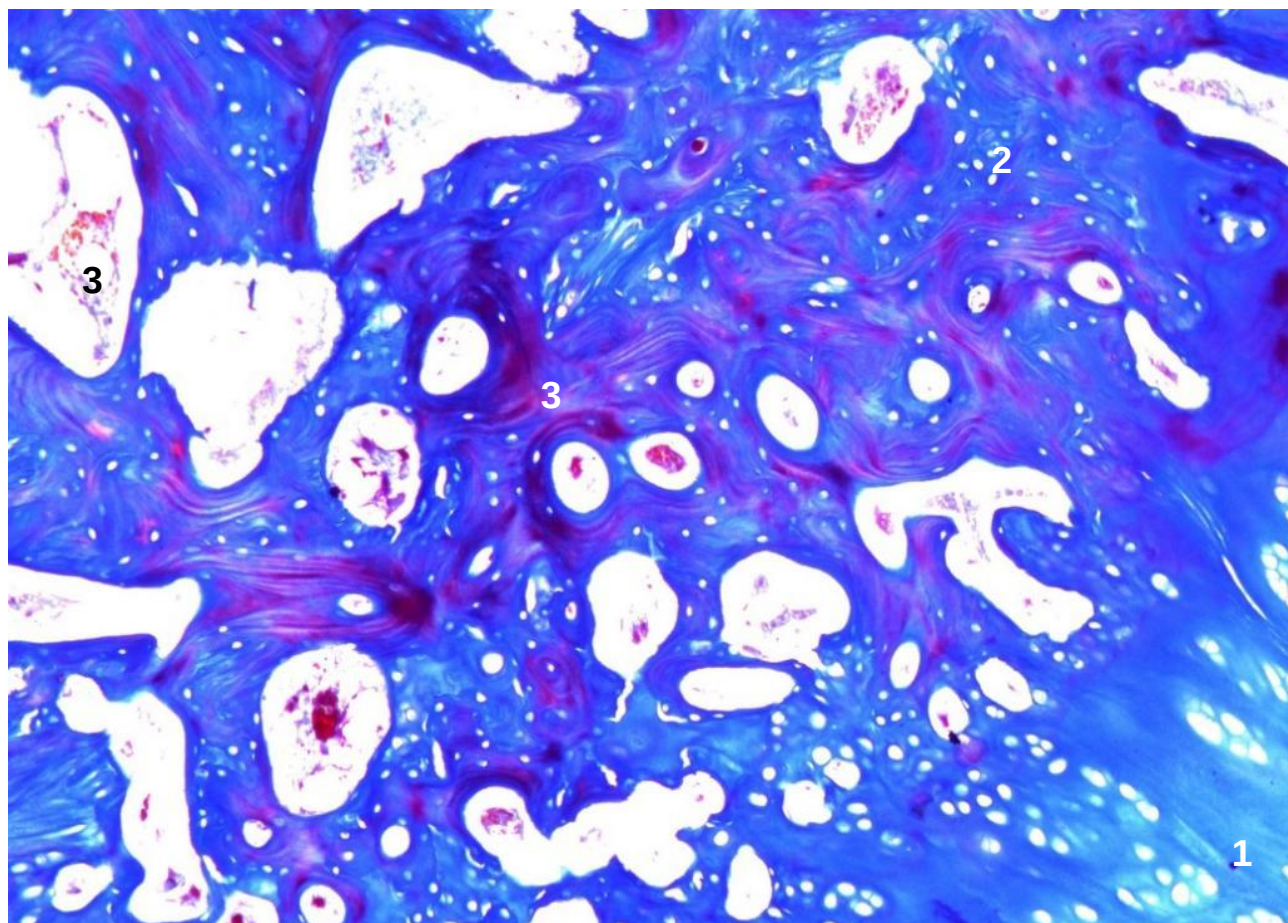


Рисунок 3.14 — Группа II (основная), 90 сут. Структура костного регенерата в краевой области дефекта: хрящевая ткань (1); костная ткань смешанного строения: гистологические признаки пластинчатой и грубоволокнистой (2); костный мозг (3). Окраска трихромом по Маллори. Ув. $\times 100$

Таким образом, в ходе гистологического исследования было установлено, что при использовании экспериментальных материалов в условиях моделирования хрящевого и костного дефектов процессы репаративного неохондрогенеза и неоостеогенеза наиболее активно протекают в группе животных, у которых была использована генная конструкция. В этой группе животных был отмечен максимально выраженный положительный эффект, главным признаком которого является оптимальное гистологическое строение регенерата.

3.2 Динамика морфометрических показателей

Анализ определения доли костной ткани в зоне имплантации у экспериментальных животных показал, что через 30 суток после моделирования дефекта доля костной ткани в области дефекта в группах I и II составила 31,5 (28,2; 35,6) и 28,7 (26,4; 32,3)%, статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (таблица 3.1). Через 60 дней было отмечено уменьшение этого показателя в обеих группах, при этом в контроле значение показателя составило 24,5 (20,1; 32,7)%, а в основной группе было статистически значимо выше ($p < 0,001$) — 15,3 (13,1; 18,0)%. Через 3 месяца доля костной ткани в зоне дефекта кости в первой группе практически не изменилась и составила 25,1 (15,8; 28,3)%, во второй группе — увеличилась до 26,1 (18,2; 29,9) %, при этом межгрупповых достоверных различий выявлено не было.

Таблица 3.1 — Доля костной ткани в зоне дефекта кости, Me (Q_{25} ; Q_{75}), %

Сутки от начала эксперимента	Группа I (контрольная) n = 12	Группа II (основная) n = 12	p
30	31,5 (28,2; 35,6)	28,7 (26,4; 32,3)	0,478
60	24,5 (20,1; 32,7)	15,3 (13,1; 18,0)	<0,001
90	25,1 (15,8; 28,3)	26,1 (18,2; 29,9)	0,843

Оценка доли фиброзной ткани показала, что через месяц после моделирования дефекта значение данного показателя в контроле составило 27,5 (21,3; 32,8)%, в основной группе было ниже — 18,1 (13,6; 22,1)%, при этом выявленные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,178$) (таблица 3.2).

Через 60 дней 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 группе сравнения — 21,3 (18,2; 31,0)%.

Спустя 90 дней после начала эксперимента доля фиброзной ткани в зоне дефекта в первой группе снизилась до 19,6 (14,7; 21,2)%, тогда как во второй группе — увеличилось до 14,9 (12,3; 17,4) %, но также, как и в предыдущий срок, было статистически значимо ниже ($p=0,037$) относительно соответствующей величины показателя в контрольной группе.

Таблица 3.2 — Доля соединительной ткани в зоне дефекта кости, Me (Q_{25} ; Q_{75}), %

Сутки от начала эксперимента	Группа I (контрольная) n = 12	Группа II (основная) n = 12	p
30	27,5 (21,3; 32,8)	18,1 (13,6; 22,1)	0,178
60	21,3 (18,2; 31,0)	6,9 (4,9; 9,1)	<0,001
90	19,6 (14,7; 21,2)	14,9 (12,3; 17,4)	0,037

Изучение доли остеопластического материала в зоне дефекта позволило установить, что через 30 суток значение этого показателя было максимальным у животных основной группы — 44,9 (32,8; 48,1)%, тогда как в контрольной группе было ниже — 29,6 (23,2; 33,1)%, однако выявленные различия не достигали статистической значимости ($p=0,089$) (таблица 3.3).

Таблица 3.3 — Доля остеопластического материала в зоне дефекта кости, Me (Q_{25} ; Q_{75}), %

Сутки от начала эксперимента	Группа I (контрольная) n = 12	Группа II (основная) n = 12	p
30	29,6 (23,2; 33,1)	44,9 (32,8; 48,1)	0,089
60	22,7 (14,5; 28,4)	6,9 (3,2; 9,0)	<0,001
90	8,9 (5,4; 11,5)	7,6 (4,7; 10,5)	0,799

Через 2 месяца в обеих группах наблюдалось снижение величины этого морфометрического показателя: в группе I — до 22,7 (14,5; 28,4)%, а группе II значение показателя было статистически значимо ниже — 6,9 (3,2; 9,0)% ($p < 0,001$).

Однако спустя 90 суток доля остеопластического материала в контрольной группе также значительно снизилась и в этот срок не отличалась от уровня показателя в основной группе ($p = 0,799$).

Сравнение долей хрящевой ткани в зоне дефекта у экспериментальных животных показало, что через 30 суток значение этого показателя в группах I и II составила соответственно 14,4 (9,2; 18,7)% и 8,3 (7,0; 13,9)%, при этом статистически значимых межгрупповых различий выявлено не было (таблица 3.4).

Через 60 дней в контрольной группе было 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 ($p = 0,028$).

Спустя 90 дней доля хрящевой ткани в зоне дефекта кости в первой группе практически увеличилась до 14,5 (7,5; 18,3)%, во второй группе — снизилась до 9,4 (5,1; 12,7)%, однако при этом выявленные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,128$).

Таблица 3.4 — Доля хрящевой ткани в зоне дефекта кости, Me (Q_{25} ; Q_{75}), %

Сутки от начала эксперимента	Группа I (контрольная) n = 12	Группа II (основная) n = 12	p
30	11,4 (9,2; 18,7)	8,3 (7,0; 13,9)	0,514
60	11,6 (6,8; 14,1)	19,0 (13,5; 24,4)	0,028
90	14,5 (7,5; 18,3)	9,4 (5,1; 12,7)	0,128

Оценка доли костного мозга была произведена через 60 и 90 суток после моделирования дефекта. 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)% (таблица 3.5).

Спустя 3 месяца 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, было статистически значимо выше, чем в контроле ($p = 0,010$).

Таблица 3.5 — Доля компонентов костного мозга в зоне дефекта кости, Me (Q_{25} ; Q_{75}), %

Сутки от начала эксперимента	Группа I (контрольная) n = 12	Группа II (основная) n = 12	p
60	19,9 (10,2; 25,6)	49,5 (43,7; 56,0)	<0,001
90	32,3 (26,4; 36,0)	42,0 (37,8; 49,2)	0,010

На рисунке 3.15 представлена структура костной ткани экспериментальных животных в зоне дефекта на 30-е сутки. В основной группе наблюдался больший объем остеопластического материала, при этом несколько меньше, чем в контрольной группе, были доли всех других тканевых компонентов.

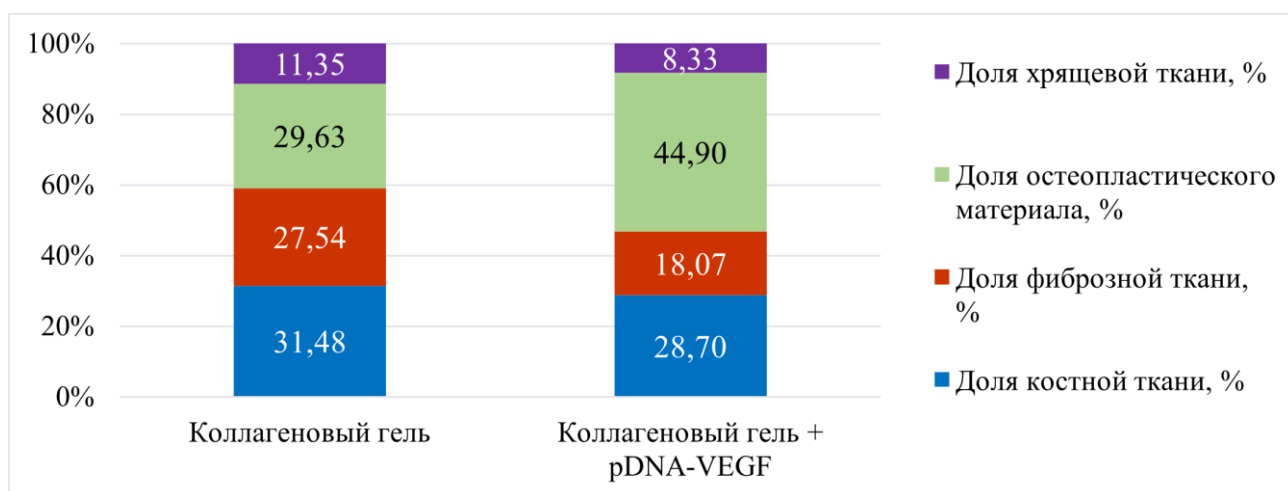


Рисунок 3.15 — Соотношение тканевых компонентов в регенерате у животных (область дефекта кости на 30-е сутки эксперимента)

Оценка структуры кости животных в зоне дефекта на 60-е сутки эксперимента показала, что в основной группе была значительно больше, чем в контрольной группе доля костного мозга, также отмечено превышение по объему хрящевой ткани относительно доли таковой в контрольной группе (рисунок 3.16).

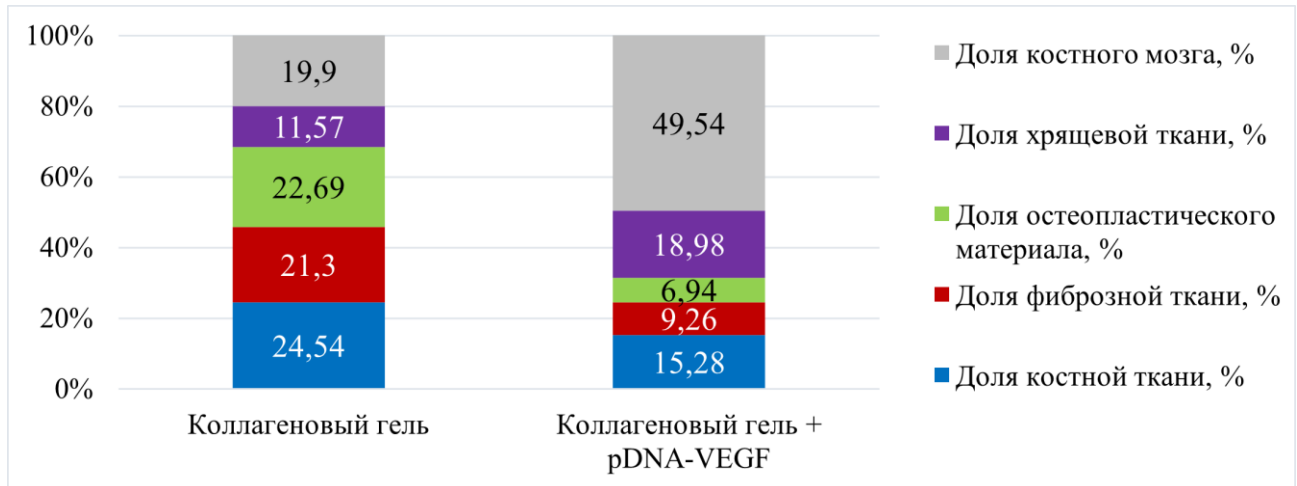


Рисунок 3.16 — Соотношение тканевых компонентов в регенерате у животных (область дефекта кости на 60-е сутки эксперимента)

На рисунке 3.17 представлена структура ткани в области имплантации на 90-е сутки. Как видно, при применении ген-активированного коллагенового геля объём новообразовавшегося костного мозга превышал объём костного мозга при использовании коллагенового геля.

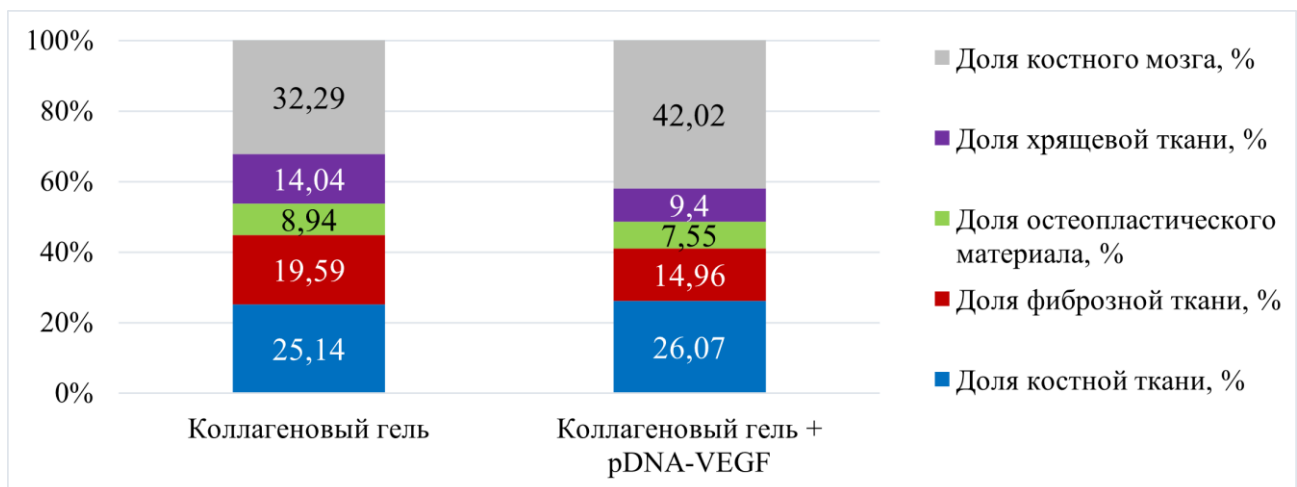


Рисунок 3.17 — Соотношение тканевых компонентов в регенерате у животных (область дефекта кости на 90-е сутки эксперимента)

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. Все тестируемые образцы проявили свойства биосовместимости, биорезорбции, остеокондукции и остеоиндукции. Объёмы 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 полуторакратным приростом объёма хрящевой ткани по сравнению с величиной показателя после применения геля без генной активации. Также установлено, что применение вышеуказанного вещества характеризуется трехкратным снижением объёма фиброзной ткани и двукратным превышением объёма костного мозга по сравнению с соответствующими показателями в группе животных, в лечении которых не был использован ген-активированный гель.

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

К 60-м суткам наибольший объём костной ткани и новообразованного костного мозга был выявлен в группе, в которой применяли ген-активированный коллагеновый гель, что двукратно превышало объёмы соответствующих тканей в контрольной группе.

В дальнейшем, через 90 дней, наибольший объём костной ткани и объём костного мозга был выявлен в группе, в которой применяли ген-активированный коллагеновый гидрогель.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ГЕН-АКТИВИРОВАННОГО ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕСРАЩЕНИЯМИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

4.1 Методика комбинированного использования ген-активированного остеопластического материала и аутологичной костной ткани при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости

Нами разработана методика комбинированной пластики дефектов бедренной кости ген-активированным материалом на основе ОКФ, обладающим ангиогенной активностью за счет входящих в его состав молекул плазмидной ДНК, несущей ген сосудистого эндотелиального фактора роста-A165 (VEGFA), в сочетании с использованием аутологичного костного трансплантата при лечении пациентов с несращениями длинных костей конечностей (патент РФ № 2764373 С117.01.2022).

Ген-активированный остеопластический материал (содержащий высокоочищенную плазмидную ДНК с геном, кодирующим VEGF-A165 (pl-VEGFA), способную локально стимулировать ангиогенез и матрикс-носитель — гранулы октакальция фосфата) заявлен как заменитель костной ткани, альтернативный аутологичной костной пластике при несращениях длинных костей.

Гранулы ГАМ диаметром 1–2 мм смешивали с венозной кровью пациента до образования сгустка. Костные губчато-кортикальные аутотрансплантаты, полученные из крыла подвздошной кости, измельчали при помощи долота или специального измельчителя и смешивали с ГАМ до пастообразной консистенции. Полученный комбинированный трансплантат имплантировали в костный дефект, образовавшийся при удалении рубцовых тканей из области несращения. На основании данных мировой литературы [157, 220] нами определено соотношение объема костного аутотрансплантата и ген-активированного остеопластического материала — 1:1.

Операцию выполняли следующим образом. В положении пациента на спине, из латерального доступа в области бедра выделяли из рубцовой ткани отломки бедренной кости. Выполняли экономную резекцию костных концов зоны несращения, рассверливание костномозгового канала, обильное промывание стерильными растворами. Костные дефекты несращения и дефекты, образовавшиеся после резекции, заполняли ауотрансплантатами 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. Соотношение костного ауотрансплантата и ген-активированного остеопластического материала составляло 1:1. Выполняли фиксацию отломков одной или двумя пластинами с угловой стабильностью винтов по минимально инвазивной методике (клинический пример № 1).

С применением разработанной методики прооперировали 33 пациента основной группы.

4.2 Сравнительная характеристики интраоперационных показателей пациентов исследуемых групп

В исследование были включены 64 пациента, которым в плановом порядке выполнены ревизионные оперативные вмешательства по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости в 2020–2024 гг. Из них 45 мужчин (70,3%) и 19 женщин (29,7%), в том числе в группе 1 был 21 мужчина (67,7%) и 10 женщин (32,3%), в группе 2 — 24 мужчины (72,7%) и 9 женщин (27,3%) (см. таблицу 2.2).

Пациенты были разделены на две группы:

- группа 1 (сравнения) — 31 пациент, которым выполнялся накостный реостеосинтез, дополненный пластикой аутологичным костным трансплантатом по стандартной методике;

- группа 2 (основная) — 33 пациента, которым производили наkostный реостеосинтез, дополненный пластикой ген-активированным остеопластическим материалом в виде гранул в комбинации с измельченным аутологичным костным трансплантатом в соотношении 1:1.

Пациенты, включенные исследование, были сгруппированы в соответствии с критериями БСОН и УКНДК (см. таблицы 2.6, 2.7).

При сравнении интраоперационных показателей не было выявлено межгрупповых различий по длительности выполнения вмешательства (таблица 4.1). Объем интраоперационной кровопотери в группе сравнения составил $156,9 \pm 33,7$ мл, тогда как в основной группе был несколько меньше — $123,1 \pm 21,4$ мл, при этом выявленные различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

Таблица 4.1 — Интраоперационные показатели: длительность операции и объем кровопотери в исследуемых группах пациентов ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (сравнения) $n = 31$	Группа 2 (основная) $n = 33$	p
Длительность операции, мин	$62,4 \pm 6,7$	$61,7 \pm 10,3$	0,876
Объем кровопотери, мл	$156,9 \pm 33,7$	$123,1 \pm 21,4$	0,173

4.3 Особенности раннего послеоперационного периода у пациентов исследуемых групп

Анализ частоты осложнений показал, что в группе сравнения (группа 1) было диагностировано 2 случая (6,5%) поверхностного инфекционно-воспалительного процесса, в основной группе (группа 2) это осложнение развилось у одного пациента (3,0%) (таблица 4.2). Глубокая инфекция в области выполнения вмешательства развилась у 2 пациентов (6,5%) группы сравнения,

тогда как в основной группе это осложнение не было диагностировано. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей возник у 4 больных (12,9%) первой группы, во второй группе пациентов с тромбозом зафиксировано не было. О выраженном болевом синдроме в области забора трансплантата сообщили 4 пациента (12,9%) группы сравнения и в 2 случаях (6,1%) в основной группе. При этом статистически значимых различий по отдельным осложнениям раннего послеоперационного периода не наблюдалось, тогда как общая частота осложнений в группе 2 составила 9,1% (3 случая) и была статистически значимо ниже соответствующего показателя в группе 1, где было зарегистрировано всего 10 осложнений (32,3%) ($p = 0,022$).

Таблица 4.2 — Частота осложнений в раннем послеоперационном периоде в исследуемых группах пациентов

Осложнения	Группа 1 (сравнения) n = 31		Группа 2 (основная) n = 33		p
	абс.	%	абс.	%	
Поверхностный инфекционно-воспалительный процесс	2	6,5	1	3,0	0,518
Глубокая инфекция в области выполнения вмешательства	2	6,5	—	—	—
Выраженный болевой синдром в области забора трансплантата	4	12,9	2	6,1	0,348
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей	2	6,5	—	—	—
Всего	10	32,3	3	9,1	0,022*

Примечание: * — статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующим показателем группы 1 (критерий χ^2).

Оценка длительности стационарного лечения показала, что в группе сравнения значение этого показателя было на уровне $6,7 \pm 2,5$ суток, тогда как в основной группе его величина была несколько ниже, составив $4,5 \pm 1,8$ суток (рисунок 4.1). При этом статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было ($p = 0,097$).

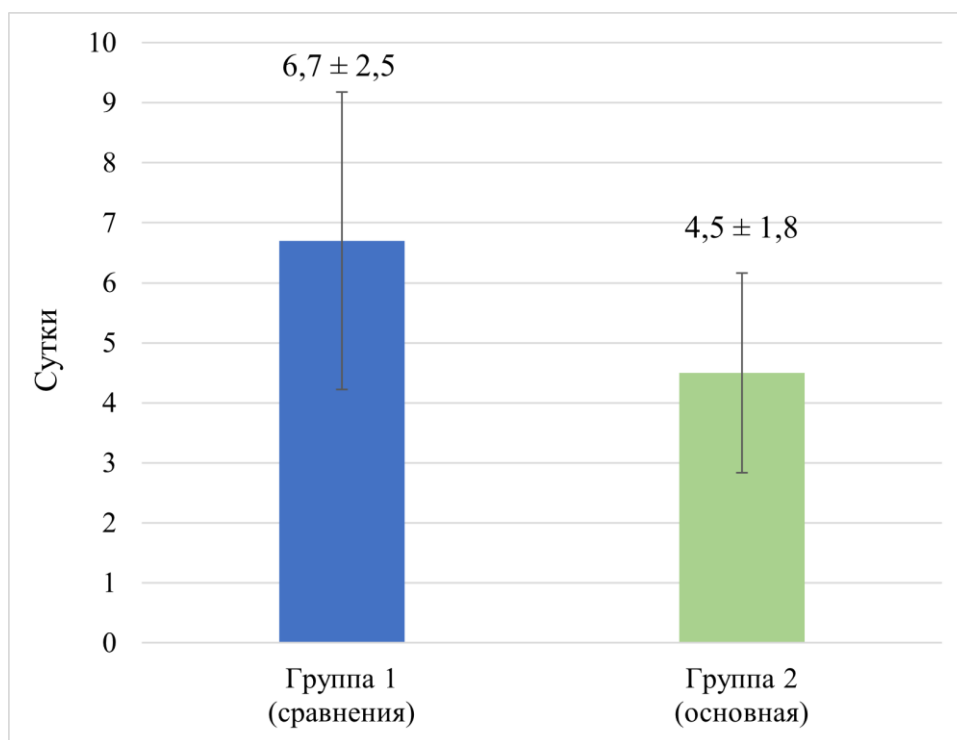


Рисунок 4.1 — Длительность пребывания в стационаре пациентов исследуемых групп, суток

Изучение выраженности болевого синдрома 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 (таблица 4.3). Через 1 сутки после выполнения оперативного вмешательства величина данного показателя снизилась до $7,62 \pm 0,22$ балла у пациентов группы сравнения, в то время как в основной группе значение данного показателя было статистически значимо ниже — $5,39 \pm 0,30$ балла ($p = 0,036$).

Это обусловлено меньшим по размеру доступом в подвздошной области у пациентов основной группы, а также меньшим объемом забранного трансплантата из крыла подвздошной кости.

В дальнейшем, спустя 7–14 суток, меньшая интенсивность болевого синдрома демонстрировалась также у пациентов основной группы. Соотношение значений показателя шкалы НОШ в группах пациентов: значение данного показателя в оба срока в основной группе было статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ($p < 0,05$). Через 21 день после выполнения операции значение НОШ снизилось до $3,24 \pm 0,40$ балла в группе 1, в то время как в группе 2 его величина была статистически значимо меньше — $2,07 \pm 0,32$ балла ($p = 0,011$).

Таблица 4.3 — Выраженность болевого синдрома по шкале НОШ в зависимости от сроков после операции в исследуемых группах пациентов, ($M \pm m$), баллы

Срок после операции, сут	Группа 1 (сравнения) $n = 31$	Группа 2 (основная) $n = 33$	p
1	$8,21 \pm 0,39$	$7,94 \pm 0,47$	0,365
3	$7,62 \pm 0,22$	$5,39 \pm 0,30$	0,036*
7	$5,79 \pm 0,54$	$3,17 \pm 0,25$	0,018*
14	$4,89 \pm 0,32$	$2,57 \pm 0,18$	0,009*
21	$3,24 \pm 0,40$	$2,07 \pm 0,32$	0,011*

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

4.4 Сравнительная оценка рентгенологической картины пациентов исследуемых групп

Рентгенологически костное сращение оценивали до операции, через 3, 6, 12, 18 месяцев после операции при помощи шкалы REBORNE [98, 99] с использованием стандартных рентгенограмм и компьютерных томограмм. Состояние медиального и латерального кортикальных слоев оценивали на стандартной переднезадней (прямой) рентгенограмме, на аксиальной и

поперечной КТ-секциях. Передний и задний кортикальные слои оценивали на боковой рентгенограмме и на сагиттальной и поперечной КТ-секциях (см. таблицу 2.8).

Оценка сроков консолидации показала, что в группе 1 этот показатель составил $7,7 \pm 1,1$ месяца, в то время как в группе 2 значение этого показателя было статистически значимо ниже — $5,3 \pm 0,8$ месяца ($p < 0,001$) (таблица 4.4).

Таблица 4.4 — Сроки сращения в исследуемых группах пациентов ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1 (сравнения) $n = 31$	Группа 2 (основная) $n = 33$	p
Сроки сращения, месяцев	$7,7 \pm 1,1$	$5,3 \pm 0,8$	$<0,001^*$

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

Сравнение значений параметра по оценочной шкале REBORNE в группах исследования показало, что исходные уровни рентгенологической характеристики процесса сращения бедренной кости были практически на одном уровне в первой и второй группах исследования, составив соответственно $4,73 \pm 0,53$ и $4,62 \pm 0,32$ балла (таблица 4.5).

Через 3 месяца после выполнения оперативных вмешательств по поводу несращений бедренной кости величина показателя у пациентов первой группы увеличилась до $7,42 \pm 0,44$ балла, а во второй группе возросла до $9,61 \pm 0,78$ балла и была статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p = 0,029$).

Через полгода выявленная динамика продолжилась, при этом сохранялось соотношение уровней показателя REBORNE: в группе сравнения его величина увеличилась до $8,94 \pm 0,67$ балла, а в основной группе значение показателя было статистически значимо выше и составило $12,57 \pm 2,24$ балла ($p < 0,001$). Спустя 12 месяцев после выполнения операции, значение показателя возросли в обеих

группах и достигли: $11,65 \pm 1,33$ балла в группе 1, $14,14 \pm 0,72$ балла в группе 2, где его величина была статистически значимо выше относительно уровня в первой группе ($p < 0,001$). Через полтора года после проведенного лечения соотношение параметра REBORNE было аналогичным, достоверные межгрупповые различия сохранялись.

Таблица 4.5 — 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).

4.5 Оценка мобильности пациентов исследуемых групп

Изучение мобильности пациентов после выполнения оперативных вмешательств по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости осуществляли с помощью шкалы Бартел (Barthel), которая позволяет оценить повседневную активность и жизнедеятельность пациента в баллах от 0 до 100 по 10 пунктам [147, 241].

Анализ динамики показателя шкалы Barthel показал, что через 2 недели после операции значения показателя в группах пациентов несколько различались, составив $63,6 \pm 6,7$ и $70,4 \pm 6,3$ балла соответственно в первой и второй группах, хотя при этом выявленные различия не достигали статистической значимости ($p = 0,086$) (таблица 4.6). Через 4 недели выявлено увеличение данного параметра в обеих группах, при этом его значение в основной группе составило $81,3 \pm 7,3$ балла, что статистически значимо превышало уровень в группе сравнения $71,4 \pm 5,3$ балла ($p = 0,042$).

Выявленная тенденция продолжилась и через 6 недель после выполнения вмешательства: в обеих группах величина показателя шкалы Barthel возросла соответственно до $77,3 \pm 4,5$ и $86,2 \pm 6,5$ балла в группах 1 и 2, в основной группе его уровень был статистически значимо выше ($p = 0,024$). Однако спустя 12 недель величины этого показателя были близки, статистически значимых межгрупповых различий в этот срок отмечено не было ($p = 0,287$).

Таблица 4.6 — Динамика самообслуживания по шкале Barthel в исследуемых группах пациентов в зависимости от сроков наблюдения, ($M \pm m$), баллы

Срок исследования после вмешательства	Группа 1 (сравнения) $n = 31$	Группа 2 (основная) $n = 33$	p
Через 2 недели	$63,6 \pm 6,7$	$70,4 \pm 6,3$	0,086
Через 4 недели	$71,4 \pm 5,3$	$81,3 \pm 7,3$	0,042*
Через 6 недель	$77,3 \pm 4,5$	$86,2 \pm 6,5$	0,024*
Через 12 недель	$86,5 \pm 5,7$	$89,3 \pm 5,9$	0,287

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

4.6 Результаты оценки функционального состояния нижней конечности пациентов исследуемых групп

Функцию нижней конечности оценивали по шкале Lower Extremity Functional Scale (LEFS, ФШНК) [54], выбранной как наиболее достоверная, валидная и надежная [156]. ФШНК — это опросник, разработанный для оценки широкого спектра ортопедической патологии нижней конечности, включая тазобедренный, коленный, голеностопный суставы и стопу, на основе модели ВОЗ для нарушения функций и инвалидности. Он включает 20 вопросов в виде шкал Ликерта, отражающих повседневную активность. Суммарная оценка находится в интервале от 0 до 80 баллов, где 80 соответствует наилучшему функциональному состоянию нижних конечностей (см. таблицу 2.9).

Оценка параметров по шкале ФШНК показала, что в начале исследования до операции значения, оцениваемые по данной шкале, в группах 1 и 2 существенно не различались и составили $16,3 \pm 4,3$ и $15,6 \pm 3,2$ балла ($p = 0,247$) (таблица 4.7).

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 ФШНК было почти в 1,5 раза выше — $39,6 \pm 6,1$ балла ($p = 0,006$). Спустя полгода величина этого показателя увеличилась до $41,8 \pm 6,6$ и $53,5 \pm 4,2$ балла, через 12 месяцев — до $53,3 \pm 5,3$ и $71,4 \pm 6,7$ балла в первой и второй группах соответственно, через 18 месяцев значения данного параметра составили $54,8 \pm 7,4$ и $73,0 \pm 8,9$ балла. При этом во все сроки исследования уровень ФШНК в основной группе был статистически значимо выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$).

Таблица 4.7 — Динамика показателя ФШНК в исследуемых группах пациентов в зависимости от сроков наблюдения, ($M \pm m$), баллы

Срок исследования	Группа 1 (сравнения) n = 31	Группа 2 (основная) n = 33	p
До операции	16,3 ± 4,3	15,6 ± 3,2	0,241
Через 3 месяцев	27,4 ± 5,0	39,6 ± 6,1	0,006*
6 месяцев	41,8 ± 6,6	53,5 ± 4,2	<0,001
12 месяцев	53,3 ± 5,3	71,4 ± 6,7	<0,001*
18 месяцев	54,8 ± 7,4	73,0 ± 8,9	<0,001*

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

4.7 Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов исследуемых групп по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости

Анализ отдаленных осложнений 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%) (таблица 4.8). Миграция металлоконструкции на фоне инфекционного процесса была диагностирована у 2 больных (6,5%) первой группы и у одного пациента (3,0%) второй группы; миграция металлоконструкции за счет некорректной техники остеосинтеза отмечена в 3 случаях (9,7%) в группе 1, в группе 2 это осложнение зафиксировано не было.

Если по отдельным осложнениям в отдаленном периоде после оперативных вмешательств по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости достоверных межгрупповых различий не наблюдалось, то общая частота осложнений в группе 1 составила 25,8% (8 случаев), в то время как в основной группе величина данного показателя была статистически значимо ниже ($p = 0,030$) и составила 6,1% — 2 случая.

В группе сравнения выполнены 4 ревизионных вмешательства (12,9%), тогда как в основной группе значение данного показателя было ниже — 3,0% (1 случай) ($p = 0,142$). Однако при этом выявленные различия не достигали статистической значимости (таблица 4.9).

Таблица 4.8 — Частота осложнений после операции у пациентов исследуемых групп (абс, %)

Осложнения	Группа 1 (сравнения) n = 31		Группа 2 (основная) n = 33		p
	абс.	%	абс.	%	
Инфекционно-воспалительный процесс в области вмешательства	3	9,7	1	3,0	0,642
Миграция металлоконструкции на фоне инфекционного процесса	2	6,5	1	3,0	0,518
Миграция металлоконструкции ввиду некорректной техники остеосинтеза	3	9,7	—	—	—
Всего	8	25,8	2	6,1	0,030*

Примечание: * — статистически значимые межгрупповые различия ($p < 0,05$) при сравнении с соответствующим показателем группы 1 (критерий χ^2).

Таблица 4.9 — Частота ревизионных оперативных вмешательств в исследуемых группах пациентов (абс., %)

Повторное вмешательство	Группа 1 (сравнения) n = 31		Группа 2 (основная) n = 33		p
	абс.	%	абс.	%	
Выполнение ревизионного вмешательства	4	12,9	1	3,0	0,142

Сравнение длительности временной нетрудоспособности пациентов после выполнения ревизионных оперативных вмешательств по поводу внесуставных переломов 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 была статистически значимо ниже, составив $6,5 \pm 1,2$ месяца ($p = 0,025$) (рисунок 4.2).

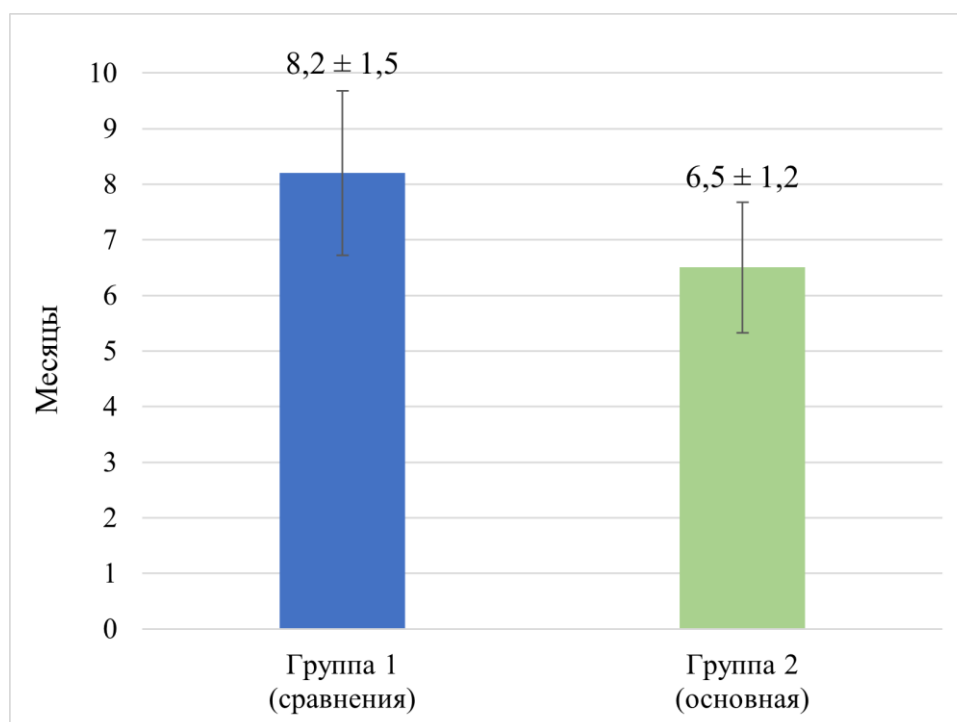


Рисунок 4.2 — Длительность временной нетрудоспособности пациентов в исследуемых группах (месяцев)

4.8 Динамика показателей качества жизни и удовлетворенности проведенным лечением пациентов в исследуемых группах

Изучение качества жизни пациентов после выполнения оперативных вмешательств по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости показало, что исходные показатели опросника SF-36 в группах были примерно на одном уровне, статистически значимых межгрупповых различий отмечено не было ($p > 0,05$) (таблица 4.10).

Таблица 4.10 — Оценка качества жизни пациентов исследуемых групп по опроснику SF-36 до операции, ($M \pm m$), баллы

Шкалы опросника	Группа 1 (сравнения) $n = 31$	Группа 2 (основная) $n = 33$	p
Физическое функционирование (PF)	$48,6 \pm 5,1$	$47,0 \pm 4,3$	0,682
Ролевая деятельность (RF)	$47,7 \pm 4,6$	$49,2 \pm 6,1$	0,485
Боль (BP)	$40,3 \pm 3,8$	$38,7 \pm 4,0$	0,754
Общее здоровье (GH)	$53,8 \pm 5,2$	$55,3 \pm 4,8$	0,656
Жизнеспособность (VT)	$42,9 \pm 3,3$	$43,7 \pm 4,3$	0,593
Социальное функционирование (SF)	$44,6 \pm 4,9$	$42,8 \pm 6,0$	0,625
Эмоциональное состояние (RE)	$51,3 \pm 4,4$	$48,5 \pm 5,1$	0,318
Психическое здоровье (MH)	$57,5 \pm 5,6$	$54,1 \pm 3,7$	0,492

Сравнение показателей опросника SF-36 спустя полгода после вмешательства свидетельствовало о положительной динамике уровня качества жизни в обеих группах, более выраженной в основной группе. Как видно из таблицы 4.11, в этот срок исследования в основной группе были статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения, величины шкал опросника SF-36 «Физическое функционирование» соответственно $66,1 \pm 5,5$ и $58,2 \pm 4,9$ балла,

«Ролевая деятельность» — $67,8 \pm 4,3$ и $59,5 \pm 6,0$ балла, «Общее здоровье» — $72,9 \pm 4,8$ и $65,7 \pm 6,4$ балла, а также «Эмоциональное состояние» — $68,4 \pm 6,3$ и $61,2 \pm 5,6$ балла. Уровни показателей шкалы «Боль», шкал «Социальное функционирование» и «Психическое здоровье» также были выше в группе 2, чем в группе 1, но при этом выявленные различия не достигали статистической значимости.

Таблица 4.11 — Оценка качества жизни пациентов исследуемых групп по опроснику SF-36 через 6 месяцев после операции, ($M \pm m$), баллы

Шкалы опросника	Группа 1 (сравнения) n = 31	Группа 2 (основная) n = 33	p
Физическое функционирование (PF)	$58,2 \pm 4,9$	$66,1 \pm 5,5$	0,018*
Ролевая деятельность (RF)	$59,5 \pm 6,0$	$67,8 \pm 4,3$	<0,001*
Боль (BP)	$55,9 \pm 5,7$	$61,2 \pm 5,1$	0,387
Общее здоровье (GH)	$65,7 \pm 6,4$	$72,9 \pm 4,8$	0,024*
Жизнеспособность (VT)	$56,8 \pm 5,1$	$60,3 \pm 3,9$	0,755
Социальное функционирование (SF)	$54,7 \pm 6,3$	$59,9 \pm 4,8$	0,256
Эмоциональное состояние (RE)	$61,2 \pm 5,6$	$68,4 \pm 6,3$	0,023*
Психическое здоровье (MH)	$64,8 \pm 4,4$	$67,4 \pm 5,8$	0,428

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

Оценка качества жизни пациентов через 1,5 года после выполнения оперативных вмешательств по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости продемонстрировала менее выраженные межгрупповые различия (таблица 4.12). При этом значения показателей «Физическое функционирование» и «Общее здоровье» у пациентов основной группы по-прежнему были статистически значимо выше ($p < 0,05$) соответствующих

значений шкал опросника SF-36 в группе сравнения. Уровни остальных показателей были также несколько выше у пациентов второй группы по сравнению с первой, но при этом выявленные различия не достигали статистической значимости.

Таблица 4.12 — Оценка качества жизни пациентов исследуемых групп по опроснику SF-36 через 18 месяцев после операции, ($M \pm m$), баллы

Шкалы опросника	Группа 1 (сравнения) n = 31	Группа 2 (основная) n = 33	p
Физическое функционирование (PF)	66,8 ± 2,8	74,5 ± 3,8*	0,011
Роль в деятельности (RF)	65,1 ± 5,1	70,3 ± 4,2	0,157
Боль (BP)	59,7 ± 4,0	65,0 ± 5,1	0,825
Общее здоровье (GH)	67,4 ± 4,6	76,1 ± 3,6*	0,027
Жизнеспособность (Vit)	60,8 ± 3,7	63,9 ± 5,2	0,225
Социальное функционирование (SF)	61,2 ± 5,2	64,7 ± 4,0	0,130
Эмоциональное состояние (RE)	68,0 ± 3,6	73,5 ± 3,5	0,312
Психическое здоровье (MH)	69,1 ± 4,1	71,2 ± 4,9	0,522

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

Таким образом, проведенный 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) показал следующие статистически значимые различия.

Анализ частоты ранних осложнений выявил, 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%) ($p = 0,022$).

Изучение выраженности болевого синдрома по шкале НОШ раскрыло, 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 отразила, что в группе сравнения величина данного параметра составила $7,7 \pm 1,1$ месяца, в то время как в основной группе значение было статистически значимо ниже — $5,3 \pm 0,8$ месяца ($p < 0,001$).

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

Оценка параметров ФШНК показала, что через 3 месяца после выполнения оперативных вмешательств 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 ($p < 0,001$).

Общая частота осложнений в группе 1 составила 25,8% (8 случаев), в то время как в основной группе величина данного показателя была статистически значимо ниже ($p = 0,03$) и составила 6,1% — 2 случая.

Сравнение сроков временной нетрудоспособности пациентов исследуемых групп показало, что в группе сравнения значение этого показателя было на уровне $8,2 \pm 1,5$ месяца, тогда как в основной группе его величина была статистически значимо ниже, составив $6,5 \pm 1,2$ месяца ($p = 0,025$).

Оценка динамики показателей качества жизни и удовлетворенности пациентов исследуемых групп отразила, что спустя 6 и 12 месяцев после вмешательства отмечалась положительная динамика уровня качества жизни в обеих группах, более выраженной она была в основной группе ($p < 0,05$).

4.9 Клинические случаи

В качестве примеров приводим ряд клинических случаев лечения пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости по УКНДК NU33A32, NU33A31 и БСОН III группы (51–75 баллов) с применением разработанной методики с использованием ген-активированного остеопластического материала.

Клинический случай 1. Пациент Л., 63 года, без грубой сопутствующей патологии, поступил в клинику по поводу внесуставного несращения дистального отдела левой бедренной кости, фиксированного пластиной, перелома пластины, миграции винтов УКНДК NU33A32 (внесуставной, подвижный, с нестабильным фиксатором). По БСОН данное несращение относится к III группе (64 балла): механической проблемой является нарушение стабильности фиксации отломков, биологическую проблему составляет нарушение кровоснабжения в зоне несращения и костный дефект (протокол оценки приведен в таблице 4.13).

Таблица 4.13 — Протокол предоперационной оценки пациента Л. по БСОН

Протокол обследования пациента Л. по БСОН		Оценка
Кость		
Качество кости	Плохое (например, выраженный пороз или потеря костной ткани)	2
Первичная травма — закрытый или открытый перелом (классификация по Gustilo — Anderson) [214]	Открытый, тип I	2
Количество предыдущих оперативных вмешательств	< 2	3
Инвазивность предыдущих вмешательств	Остеосинтез с костной пластикой	1

Продолжение таблицы 4.13

Протокол обследования пациента Л. по БСОН		Оценка
Адекватность первичной хирургии	Недостаточная стабильность	1
Тип несращения по классификации Weber, Cech	Атрофический	5
Наличие деформации	Есть	1
Костный дефект	> 3 см	5
Мягкие ткани		
Статус	Предыдущее лечение дефекта мягких тканей (например, пластика местными тканями, несколько разрезов, компартмент-синдром)	3
Пациент		
Шкала ASA (Американского общества анестезиологов) физического статуса пациента	3 или 4	1
Сахарный диабет	Нет	0
Анализ крови: общий анализ крови, лейкоциты, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ)	СОЭ > 20	1
Клинический инфекционный статус	Чистый	0
Обезболивающие	Стероиды	2
	Нестероидные противовоспалительные препараты	

Продолжение таблицы 4.13

Протокол обследования пациента Л. по БСОН		Оценка
Статус курящего	Да	5
Общее количество баллов $\times 2$		64

Пациент был включен в клиническое исследование. Выполнены рентгенография бедренной кости с захватом коленного сустава в стандартных переднезадней и боковой проекциях и КТ (рисунок 4.3). На основании рентгенологических исследований определен размер предполагаемого костного дефекта после коррекции положения и резекции концов отломков, требующий замещения (около 8,5 см³). Осуществлено предоперационное планирование с выбором аутотрансплантата для совмещения с ген-активированным материалом и пластики дефекта. Пациенту выполнена операция: удаление металлоконструкции, обработка зоны несращения, пластика дефекта бедренной кости, остеосинтез бедренной кости двумя пластинами.



Рисунок 4.3 — Рентгенограммы (*a*) и компьютерные томограммы (*б*) дистального отдела бедренной кости: внесуставное несращение дистального отдела левой бедренной кости, фиксированное пластиной; перелом пластины; миграция винтов

Техника операции. В положении пациента на спине из латерального доступа длиной 10,0 см и медиального доступа длиной 8,0 см в области средней и нижней третей бедра удалена металлоконструкция (пластина и винты), из рубцовой ткани выделены отломки бедренной кости. Выполнены экономная резекция костных концов зоны несращения, рассверливание костномозгового канала. Костные дефекты несращения и дефекты, образовавшиеся после резекции, заполнены измельченными аутооттрансплантатами из гребня подвздошной кости ($3,75 \text{ см}^3$), костными фрагментами, полученными в ходе резекции концов несращения (около 1 см^3) и ген-активированным остеопластическим материалом «Гистографт» объемом $3,75 \text{ см}^3$ в виде гранул диаметром 0,5–1,0 мм, смешанных с венозной кровью пациента (рисунок 4.4).



Рисунок 4.4 — Ген-активированный остеопластический материал, смешанный с венозной кровью пациента (а), комбинация ген-активированного остеопластического материала с измельченным аутооттрансплантатом (б)

Соотношение костного аутооттрансплантата и ген-активированного остеопластического материала составило 1:1. Выполнена фиксация отломков бедренной кости пластиной с угловой стабильностью винтов по минимально инвазивной методике (проксимальные винты введены через отдельные проколы кожи). Затем через медиальный доступ выполнена механическая стабилизация костных отломков и гранул ген-активированного остеопластического материала реконструктивной пластиной (рисунок 4.5). Раны послойно ушиты. Нижняя

конечность иммобилизирована тугором. Выполнена послеоперационная рентгенография дистального отдела бедренной кости (рисунок 4.6). Послеоперационный период протекал без особенностей. Длительность стационарного лечения составила 5 суток.



Рисунок 4.5 — Внешний вид раны: костные отломки бедренной кости, гранулы ген-активированного материала, костный аутооттрансплантат фиксированы пластинами



Рисунок 4.6 — Рентгенограммы дистального отдела бедренной кости: дистальный отдел бедренной кости фиксирован двумя пластинами, дефекты заполнены костным аутооттрансплантатом и ген-активированным остеопластическим материалом в соотношении 1:1. Положение отломков и металлоконструкции удовлетворительное

Рентгенологически костное сращение оценивали на сроках 3, 6, 12, 18 месяцев при помощи шкалы REBORNE (см. таблицу 2.8) с использованием стандартных рентгенограмм и компьютерных томограмм. Медиальный и латеральный кортикальные слои оценивали на переднезадней рентгенограмме и на аксиальной и поперечной КТ-секциях. Передний и задний кортикальные слои оценивали на боковой рентгенограмме и на сагиттальной и поперечной КТ-секциях (см. таблицу 2.8).

Болевой синдром оценивали при помощи шкалы НОШ во время контрольного визита пациента через 3, 6, 12, 18 месяцев. Функцию коленного сустава и нижней конечности оценивали по шкале ФШНК.

В течение 3 недель после операции сохраняли иммобилизацию специальным ортезом (тутором) в нейтральном положении коленного сустава. Дозированная нагрузка была разрешена через 3 месяца после выполнения контрольной КТ области дистального метаэпифиза бедренной кости (9,5 балла по шкале REBORNE). Через 6 месяцев при контрольной рентгенографии и КТ определено полное сращение (11,9 балла по шкале REBORNE) (рисунок 4.7).

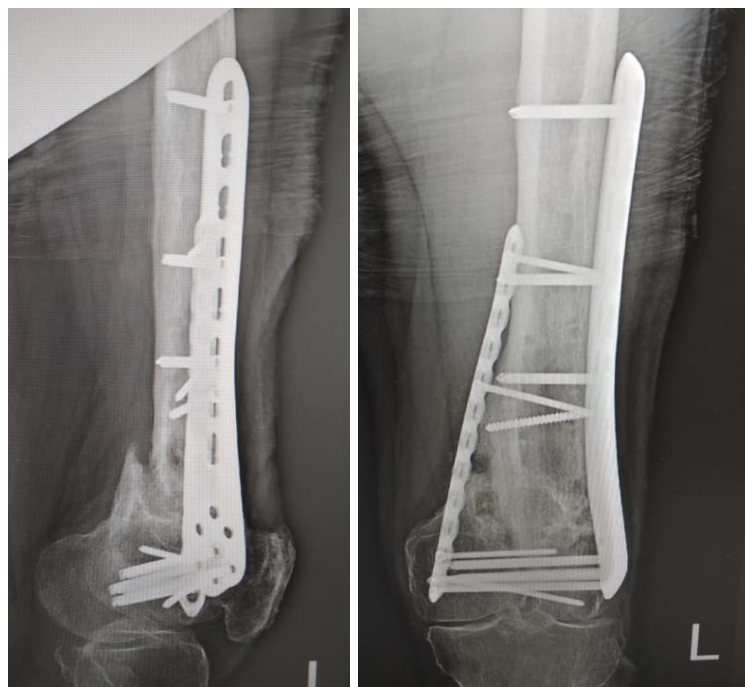


Рисунок 4.7 — Рентгенограммы дистального отдела бедренной кости пациента Л. через 6 месяцев после операции: определяется консолидация отломков

Болевой синдром в указанные сроки практически отсутствовал (НОШ 2 балла). Сохраняется контрактура; амплитуда движений в коленном суставе: сгибание — 80° , разгибание — 180° . Функция коленного сустава и нижней конечности по шкале ФШНК в 6 месяцев составила 54,8 балла (рисунок 4.8). Показатель качества жизни SF-36 на сроке 6 месяцев составил: физическое функционирование — 66,1 балла, общее здоровье — 72,3 балла.



Рисунок 4.8 — Внешний вид пациента Л., функция нижней конечности через 6 месяцев после операции

В представленном клиническом случае использования ген-активированного остеопластического материала на основе ОКФ и плазмидной ДНК с геном VEGF-A полное сращение было достигнуто на сроке 6 месяцев (11,9 балла по шкале REBORNE) (см. рисунок 4.7). Таким образом, показана эффективность данного метода лечения с использованием ген-активированного остеопластического материала для стимуляции остеогенеза в зоне несращения.

Клинический случай 2. В качестве клинического примера выполнения оперативного вмешательства пациенту по поводу внесуставного несращения дистального отдела бедренной кости двумя пластинами и пластики костного дефекта по разработанной методике приводим следующее наблюдение. Пациент Н., 42 года, поступил в клинику по поводу внесуставного несращения

дистального отдела бедренной кости со смещением отломков УКНДК NU33A31 (внесуставной, подвижный, без фиксатора). По БСОН данное несращение относится к III группе (54 балла): механической проблемой является патологическая подвижность костных отломков, биологическую проблему составляет нарушение кровоснабжения в зоне несращения. Пациент был включен в клиническое исследование. Выполнена рентгенография бедренной кости с захватом коленного сустава в стандартных переднезадней и боковой проекциях (рисунок 4.9). На основании рентгенологических исследований определен размер



Рисунок 4.9 — Рентгенограммы дистального отдела бедренной кости:
внесуставное несращение дистального отдела бедренной кости

предполагаемого костного дефекта после резекции концов отломков, требующий замещения (около 4,0 см³). Пациенту выполнена операция: обработка зоны несращения, пластика дефекта бедренной кости, остеосинтез бедренной кости двумя пластинами.

Техника операции. В положении пациента на спине из латерального доступа длиной 10,0 см и медиального доступа длиной 8,0 см в области средней и нижней третей бедра из рубцовой ткани выделены отломки бедренной кости. Выполнены экономная резекция костных концов зоны несращения, рассверливание

костномозгового канала. Костные дефекты несращения и дефекты, образовавшиеся после резекции, заполнены измельченными аутооттрансплантатами из гребня подвздошной кости ($1,75 \text{ см}^3$), костными фрагментами, полученными в ходе резекции концов несращения (около 1 см^3) и ген-активированным остеопластическим материалом «Гистографт» объемом $1,75 \text{ см}^3$ в виде гранул диаметром 0,5–1,0 мм, смешанных с венозной кровью пациента (см. рисунок 4.4).

Соотношение костного аутооттрансплантата и ген-активированного остеопластического материала составило 1:1. Выполнена фиксация отломков бедренной кости пластиной с угловой стабильностью винтов по минимально инвазивной методике (проксимальные винты введены через отдельные проколы кожи). Затем через медиальный доступ выполнена механическая стабилизация костных отломков и гранул ген-активированного остеопластического материала реконструктивной пластиной (рисунок 4.10). Раны послойно ушиты. Нижняя конечность иммобилизована тутором. Выполнена послеоперационная рентгенография дистального отдела бедренной кости (рисунок 4.11). Послеоперационный период протекал без особенностей. Длительность стационарного лечения составила 5 суток.



Рисунок 4.10 — Внешний вид раны: костные отломки бедренной кости, гранулы ген-активированного материала, костный аутооттрансплантат фиксированы пластинами



Рисунок 4.11 — Рентгенограммы дистального отдела бедренной кости: дистальный отдел бедренной кости фиксирован двумя пластинами, дефекты заполнены костным аутотрансплантатом и ген-активированным остеопластическим материалом в соотношении 1:1. Положение отломков и металлоконструкции удовлетворительное

Дозированная нагрузка была разрешена через 3 месяца после выполнения контрольной КТ области бедра (10,4 балла по шкале REBORNE). Через 6 месяцев при контрольной рентгенографии определено полное сращение (13,2 балла по шкале REBORNE) (рисунок 4.12).

Болевой синдром практически отсутствовал (НОШ 1 балл). Амплитуда движений в коленном суставе: сгибание — 75°, разгибание — 180°. Функция коленного сустава и нижней конечности по шкале ФШНК на сроке 6 месяцев — 59 баллов (рисунок 4.13). Показатель качества жизни SF-36 на сроке 6 месяцев составил: физическое функционирование — 68,2 балла, общее здоровье — 74,1 балла (см. рисунок 4.13).

Таким образом, показана эффективность данного метода лечения с использованием ген-активированного остеопластического материала для стимуляции ангиогенеза и остеогенеза в зоне несращения кости.

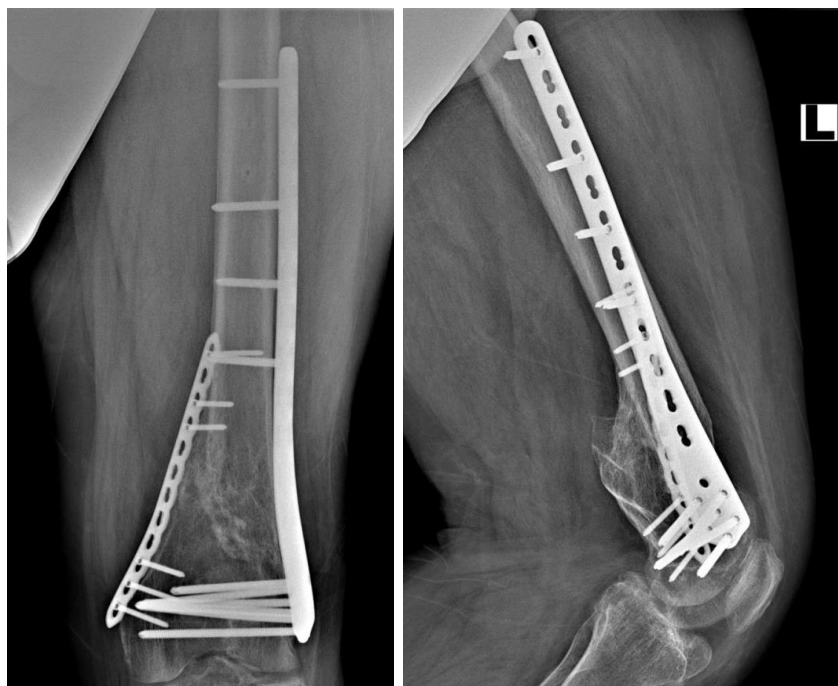


Рисунок 4.12 — Рентгенограммы дистального отдела бедренной кости пациента Н. через 6 месяцев после операции: определяется консолидация отломков



Рисунок 4.13 — Внешний вид пациента Н., функция нижней конечности через 6 месяцев после операции

Клинический случай 3. В качестве клинического примера выполнения ревизионного реконструктивно-восстановительного вмешательства лечения пациента с внесуставным несращением дистального отдела бедренной кости с костной пластикой без применения ген-активированного остеопластического

материала приводим следующее наблюдение. Пациент Б., 29 лет, поступил в клинику по поводу последствий пулевого ранения бедра в виде внесуставного несращения дистального отдела левой бедренной кости, фиксированного стержневым аппаратом внешней фиксации. В анамнезе: остеосинтез бедренной кости интрамедуллярным гвоздем с блокированием, перелом гвоздя, миграция металлоконструкции, УКНДК NU33A32 (внесуставной, подвижный, с нестабильным фиксатором) (рисунок 4.14).



Рисунок 4.14 — Рентгенограммы дистального отдела бедренной кости пациента Б.: несращение нижней трети диафиза с переходом на метаэпифиз левой бедренной кости, фиксированное интрамедуллярным гвоздем с блокированием, перелом гвоздя

По прогностической шкале несращений данное несращение относится к III группе (66 баллов): механической проблемой является нарушение стабильности фиксации отломков, биологическую проблему составляет нарушение кровоснабжения в зоне несращения. Пациент был включен в клиническое исследование. Выполнены рентгенография бедренной кости с захватом коленного сустава в стандартных переднезадней и боковой проекциях и КТ (рисунок 4.15).

На основании рентгенологических исследований определен размер предполагаемого костного дефекта после коррекции положения и резекции концов отломков, требующий замещения (около 8,5 см³). Пациенту выполнена операция: удаление металлоконструкции (демонтаж аппарата внешней фиксации (АВФ)), обработка зоны несращения, пластика дефекта бедренной кости аутотрансплантатом из гребня подвздошной кости, остеосинтез бедренной кости пластиной.



Рисунок 4.15 — Рентгенограммы (а) и компьютерные томограммы (б) дистального отдела бедренной кости: внесуставное несращение дистального отдела левой бедренной кости, фиксированное стержневым аппаратом внешней фиксации

Техника операции. В положении пациента на спине демонтирован АВФ, из латерального доступа длиной 11,0 см в области средней и нижней трети бедра из рубцовой ткани выделены отломки бедренной кости. Выполнены экономная резекция костных концов зоны несращения, рассверливание костномозгового канала. Костные дефекты несращения и дефекты, образовавшиеся после резекции, заполнены аутотрансплантатами из гребня подвздошной кости (6,5 см³), костными фрагментами, полученными в ходе резекции концов несращения (около 2 см³).

Выполнена фиксация отломков бедренной кости пластиной с угловой стабильностью винтов по минимально инвазивной методике (проксимальные винты введены через отдельные проколы кожи). Рана послойно ушита. Нижняя конечность без иммобилизации. Выполнена послеоперационная рентгенография дистального отдела бедренной кости (рисунок 4.16). Послеоперационный период протекал без особенностей. Длительность стационарного лечения составила 7 суток.



Рисунок 4.16 — Рентгенограммы дистального отдела бедренной кости пациента Б. после операции: дистальный отдел бедренной кости фиксирован дистальной бедренной пластиной, дефекты заполнены костным аутотрансплантатом. Положение отломков и металлоконструкции удовлетворительное

Дозированная нагрузка была разрешена через 3 месяца после выполнения контрольной КТ области дистального метаэпифиза бедренной кости (9,1 балла по шкале REBORNE). Через 12 месяцев при контрольной рентгенографии и КТ определено сращение (11,8 балла по шкале REBORNE) (рисунок 4.17).



Рисунок 4.17 — Рентгенограммы (а) и компьютерные томограммы (б) дистального отдела бедренной кости: определяется консолидация отломков

Болевой синдром практически отсутствовал (НОШ 2 балла). Амплитуда движений в коленном суставе: сгибание — 90°, разгибание — 180°. Функция коленного сустава и нижней конечности по шкале ФШНК на сроке 6 месяцев — 43,8 балла (рисунок 4.18). Показатель качества жизни SF-36 на сроке 6 месяцев составил: физическое функционирование — 58,2 балла, общее здоровье — 66,8 балла.



Рисунок 4.18 — Внешний вид пациента Б.
Функция нижней конечности через 12 месяцев после операции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости является непростой задачей для травматолога-ортопеда. В литературе описана фиксация различными имплантатами с использованием костных аутотрансплантатов [82, 167] или остеопластических материалов [4, 62, 174], что подтверждает отсутствие единого мнения об оптимальном лечении пациентов с данной патологией [92, 131, 145, 186, 238]. Наиболее распространенные протоколы лечения несращений бедренной кости включают применение структурных аутотрансплантатов из подвздошной кости и фиксации пластиной с угловой стабильностью винтов [82, 124, 167]. Также описаны варианты использования нескольких имплантатов для увеличения стабильности отломков [4, 124]. Известно, что в случаях нестабильных переломов бедренной кости остеосинтез двумя пластинами более устойчив к циклическим деформациям [4].

Поскольку при несращениях III типа по БСОН критическим фактором является биологическая проблема — нарушение кровоснабжения [17, 15, 80], то был использован ген-активированный остеопластический материал, обладающий ангиогенным эффектом благодаря плазмидной ДНК с геном VEGF-A. Выбор материала продиктован необходимостью обеспечить стимуляцию ангиогенеза формирования сосудов в зоне ложного сустава. Ранее этот ген-активированный материал показал безопасность и высокую эффективность в костной пластике челюстей. В клиническом исследовании участвовали 20 пациентов с атрофией и дефектами альвеолярного гребня. Через 6 месяцев после костнопластической операции у пациентов определялся регенерат костной плотности в зоне вмешательства. В дальнейшем в область регенерата устанавливались дентальные имплантаты, и одномоментно забирались трепанобиоптаты, подтвердившие формирование костного регенерата вокруг гранул имплантированного ГАМ [59]. На сегодняшний день в клинической практике как «активирующие» компоненты чаще всего используются факторы роста: костные морфогенетические белки (BMP-2, BMP-7) [106, 242], трансформирующий фактор роста бета (TGF- β),

сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) [163, 164, 243]. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) играет ключевую роль в развитии ангиогенеза, как физиологического, так и патологического. Поэтому при наличии у пациента онкологических заболеваний не рекомендуется использовать «Гистографт», хотя экспериментально доказано отсутствие системного эффекта при локальном введении лекарственного препарата на основе плазмидной ДНК с геном VEGF [240].

Некоторые авторы используют активированные материалы в чистом виде [242], другие — в комбинации с костными аутооттрансплантатами [82, 167, 200]. В частности, S. Hackl с соавторами достигли хороших результатов лечения несращений диафизов большеберцовой и бедренной костей (92,3% случаев сращения на сроке до 8 месяцев) за счет применения остеопластического материала, содержащего BMP-7 в чистом виде [106]. Не выявлено существенной разницы с контрольной группой, в которой применяли костный аутооттрансплантат. B.J. Allsopp et al. и R.B. Kanakeshwar et al. также сообщали, что эффект костной индукции активированными материалами не превосходит аутооттрансплантацию кости [43, 127]. Материалы с костным морфогенетическим белком могут приводить к более медленной консолидации, чем применение костных аутооттрансплантатов, хотя разница не была статистически значимой. Комбинация остеопластического материала, содержащего BMP-7, и костных аутооттрансплантатов продемонстрировала высокий уровень успеха (92,6%) при лечении атрофических несращений длинных костей [64]. Данный факт подтверждает возможность применения материалов в комбинации с аутооттрансплантатами. J.D. Conway с соавторами сравнил результаты лечения пациентов с несращениями длинных костей, которым провели хирургическое вмешательство с применением остеопластических материалов, содержащих BMP-2 и BMP-7. Представленные данные показали, что пациенты переносили полную осевую нагрузку на конечность в среднем через 15 и 23 недели соответственно. Кроме того, в группе BMP-2 (93%) оказалось больше сращенных сегментов конечностей, чем в группе BMP-7 (70%) [73]. Следует отметить, что

применение комбинации остеопластических материалов с костными аутотрансплантатами при инфицированном несращении также доказало свою эффективность, хотя доля сращения составила около 60% [165].

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Переломы длинных костей конечностей характеризуются высокой частотой несращений, хотя биологические механизмы этого осложнения до настоящего времени остаются в значительной мере неясными. При этом большинство исследователей сходятся во мнении, что сочетание биологических и механических факторов в месте перелома является важнейшей предпосылкой для успешной регенерации кости [130].

В последние годы эффективность костной пластики существенно повысилась вследствие использования различных способов включения клеток, факторов роста в область несращения [206].

К настоящему времени в большом количестве исследований продемонстрирована эффективность и безопасность применения костных морфогенетических белков (BMP-2, BMP-7), трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β) при хирургическом лечении несращений длинных костей.

Исследования по применению генных технологий для решения проблемы регенерации костной ткани костей начаты в середине 90-х годов XX столетия, при этом были идентифицированы и клонированы мощные остеогенные морфогены [197], однако важнейшей проблемой оставалась таргетная доставка этих факторов в область костной раны.

Концепция ген-активированного остеопластического материала включает предварительную загрузку матриц генными векторами, чтобы гарантировать устойчивое высвобождение ДНК во врастающие клетки в месте перелома [24, 26].

«Гистографт» — ген-активированный остеопластический материал, состоящий из гранул ОКФ, способного удерживать молекулы нуклеиновых кислот за счет комплексообразования, реализуемого по механизму донорно-акцепторной связи (матрикса-носителя) и плазмидной ДНК с геном, кодирующим сосудистый эндотелиальный фактор роста (активирующий компонент). Биологически активный компонент является действующим веществом

лекарственного препарата «Неоваскулген» (ПАО «Институт Стволовых Клеток Человека», РУ ЛП-000671 от 28.09.2011).

Эффективность этого биологического остеопластического материала продемонстрирована в экспериментальных исследованиях [24, 26] и клинической практике при мастоидопластике у больных хроническим гнойным средним отитом [25, 27].

Не исключено, что вышеописанные эффекты медицинского изделия хорошо работают при лечении несращений длинных костей конечностей. В доступной нам современной научной литературе мы не обнаружили сведений о применении ген-активированного остеопластического материала при лечении нарушений консолидации длинных костей конечностей.

В связи с вышеизложенным, целью проведенного исследования было на основании собственных экспериментальных и клинических исследований разработать методику и оценить эффективность комбинированного использования ген-активированного остеопластического материала при лечении пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости.

Для реализации цели исследования были поставлены четыре задачи, решения которых последовательно представлены в настоящем разделе работы.

Исследование состояло из четырех взаимосвязанных этапов, включавших экспериментальную и клиническую части.

В ходе первого этапа обобщены и представлены современные научные данные о возможности применения генных технологий в лечении пациентов с несращениями длинных костей конечностей. Проанализированы современные остеопластические материалы, и обоснована необходимость проведения экспериментально-клинического исследования ген-активированного остеопластического материала на основе ОКФ с плазмидной ДНК, содержащей ген, кодирующий фактор роста эндотелия сосудов.

На втором этапе на базе кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России выполнили экспериментальное исследование на средних животных — кроликах породы «Советская шиншилла» обоих полов.

Задачей данного этапа было определить, обладает ли стимулирующим остеогенным свойством материал с генной активацией, и изучить состав «новообразованной» костной ткани, поэтому выполнять модель ложного сустава на животном не потребовалось.

Для корректного выполнения эксперимента отработана модель костного дефекта метафизарной зоны бедренной кости. Была 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.

Затем провели 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 контроле значение показателя 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. 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, чем в контроле ($p = 0,010$).

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. Все тестируемые образцы проявили свойства биосовместимости, биорезорбции, остеокондукции и остеоиндукции. Объёмы 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 объёма хрящевой ткани по сравнению с величиной показателя после применения геля без генной активации. Дополнительно установлено, что применение вышеуказанного вещества характеризуется трёхкартным снижением объёма фиброзной ткани, а также двукратным превышением объёма костного мозга по сравнению с соответствующими показателями в группе контроля.

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 остеогенной волокнистой соединительной ткани характеризовалась наиболее оптимальными соотношениями в основной группе экспериментальных животных.

Третьим этапом 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 [157, 220], определили соотношение объёма костного аутоотрансплантата и ген-активированного остеопластического материала как 1:1. Выполняли резекцию костных концов зоны несращения, рассверливание костномозгового канала, обильное промывание стерильными растворами. Костные дефекты несращения и дефекты, образовавшиеся после резекции, заполняли аутоотрансплантатами 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.

С применением данной методики прооперированы пациенты с несращениями плечевой кости ($n = 12$), костей предплечья ($n = 7$), большеберцовой

кости ($n = 10$), ключицы ($n = 5$). Получены хорошие анатомо-функциональные результаты у пациентов на всех прооперированных сегментах.

В предоперационном периоде все пациенты были оценены согласно критериям БСОН и сгруппированы по УКНДК.

По классификации УКНДК наиболее сложными являются нормотрофические, олиготрофические ложные суставы с нестабильным фиксатором, а также подвижные околосуставные 3-й группы. Перечисленные несращения в той или иной степени соответствуют III группе нарушений консолидации по БСОН, что определяет общие подходы к лечению пациентов с данной патологией, подразумевающие замену фиксатора и/или костную пластику.

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).

На четвертом этапе нашей работы выполнено клиническое исследование на базе клиники военной травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России. В исследование вошли 64 пациента, которым в плановом порядке были выполнены ревизионные реконструктивно-восстановительные оперативные вмешательства по поводу внесуставных несращений дистального отдела бедренной кости по УКНДК NU33A32, NU33A31 и БСОН III группы (51–75 баллов). Пациенты были разделены на две группы: основная группа ($n = 33$) — которым выполняли накостный реостеосинтез, дополненный пластикой ген-активированным остеопластическим материалом в виде гранул в комбинации с измельченным аутологичным костным трансплантатом в соотношении 1:1; контрольная группа ($n = 31$) — оперированные также накостным реостеосинтезом, дополненным пластикой аутологичным костным трансплантатом.

В предоперационном периоде все пациенты оценены согласно критериям БСОН и УКНДК. Выбрали пациентов, которые будут входить в группу III (51–75 баллов). Сравнение уровней оценки по БСОН до выполнения ревизионных реконструктивно-восстановительных оперативных вмешательств по поводу

внесуставных несращениях дистального отдела бедренной кости не выявило значимых межгрупповых различий, величина данного показателя составила $61,2 \pm 8,7$ балла в группе сравнения и $63,0 \pm 10,2$ балла в основной группе. Достоверных межгрупповых различий по возрастным показателям также отмечено не было.

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 ауотрансплантации без генной активации: сращение и состояние (перестройку, резорбцию) ген-активированного материала оценивали по данным послеоперационных лучевых исследований оперированной конечности при помощи шкалы REBORNE [98, 99]. 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 его величина была несколько ниже, но межгрупповых 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 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 ($p < 0,005$).

Оценка показателя функциональной шкалы нижней конечности показала, что в начале исследования 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.

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

Сравнение длительности 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, в целом во все сроки 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.

Концепция введения одного или нескольких остеогенных генов в участок поврежденной костной ткани, в нашем случае — несращения после перелома

кости, большинством исследователей рассматривается как весьма эффективная [45, 49, 207]. Стратегии *in vivo* включают прямую доставку вектора к дефекту либо одного, либо в сочетании с носителем для формирования активированной геном матрицы [76]. К настоящему времени кроме КМБ проводится оценка эффективности применения различных факторов роста, участвующих в остеогенезе, таких как TGF- β , инсулиноподобные факторы роста и Nell-1. Предпринимаются попытки перенесения ДНК, кодирующих факторы транскрипции, такие как *runx-2* и *osterix*, ангиогенные факторы, такие как фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), циклооксигеназа-2. Признавая важность кровоснабжения для сращения костей, оценивают использование комбинаций генов, в рамках которых сочетается применение остеогенных факторов роста с ангиогенными факторам. В частности, в исследованиях NCT02293031 и NCT03076138 было проведено испытание ГАМ, который объединяет плазмиду, кодирующую VEGF, с коллаген-гидроксиапатитовым носителем для лечения костных дефектов [60, 59].

На основании собственных экспериментальных и клинических исследований нами разработана методика комбинированного использования ген-активированного остеопластического материала в сочетании с аутокостью из гребня подвздошной кости для лечения пациентов с внесуставными несращениями дистального отдела бедренной кости. Проведенное нами клиническое исследование, выполненное на кафедре военной травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера Военно-медицинской академии, убедительно свидетельствует об эффективности предложенной методики.

Также необходимо подчеркнуть, что в настоящее время генная терапия находится в периоде интенсивного развития в отношении применения по широкому спектру показаний, что позволяет с оптимизмом смотреть в будущее генетических методов усиления процессов регенерации костной ткани, в том числе в аспекте эффективного и безопасного лечения несращений длинных костей.

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 объема костной ткани ($p < 0,001$) и костного мозга ($p < 0,001$), уменьшением объема фиброзной ткани ($p = 0,037$), биodeградацией 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 ($p < 0,05$), 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 накостного остеосинтеза.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БСОН	— балльная система оценки несращений
ГАМ	— ген-активированный материал
КМБ	— костные морфогенетические белки
КТ	— компьютерная томография
МСК	— мезенхимальные стволовые клетки
НОШ	— нумерологическая оценочная шкала
ОКФ	— октакальциевый фосфат
РИА	— рассверливание — ирригация — аспирация
УКНДК	— универсальная классификация несращений длинных костей
ФШНК	— функциональная шкала нижней конечности
АО/ОТА	— система классификации переломов (Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association)
BMP	— костные морфогенетические белки (bone morphogenetic protein)
mRUST	— модифицированная рентгенологическая шкала консолидации переломов бедренной кости (modified radiographic union score for tibia fractures)
REBORNE	— балльная шкала оценки консолидации (Regenerating bone defects using new biomedical engineering approaches)
RHUM	— рентгенологическая шкала консолидации переломов плечевой кости (Radiographic Humerus Union Measurement)
RUSH	— рентгенологическая шкала консолидации переломов бедренной кости (radiographic union score for hip)
RUST	— рентгенологическая шкала консолидации переломов большеберцовой кости (radiographic union score for tibia fractures)
SF-36	— опросник из 36 пунктов (The Short Form-36)
TGF- β	— трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor β)
VEGF	— фактор роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, А.И. Нарушение консолидации костных фрагментов при эндопротезировании тазобедренного сустава с остеотомией по Т. Раавилайнен — причины неудач / А.И. Авдеев, И.А. Воронкевич, Д.Г. Парфеев [и др.] // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. — 2020. — Т. 8, № 2. — С. 119–128.
2. Ахмедов, Б.А. Способ лечения пострадавших с несросшимися переломами и ложными суставами длинных костей конечностей огнестрельного генеза / Б.А. Ахмедов // Травматология и ортопедия России. — 2010. — № 1 (55). — С. 94–98.
3. Ахтямов, И.Ф. Латеральная кортикотомия при нарушении консолидации внесуставных переломов проксимального отдела бедренной кости / И.Ф. Ахтямов, Р.А. Шафигулин, И.А. Аглямев, А.А. Горнаев // Гений ортопедии. — 2024. — Т. 30, № 5. — С. 687-693. — DOI 10.18019/1028-4427-2024-30-5-687-693. — EDN SCMEOL.
4. Беленький, И.Г. Экспериментальное и теоретическое обоснование двухколонной теории остеосинтеза при переломах дистального отдела бедренной кости / И.Г. Беленький, Г.Д. Сергеев, Б.А. Майоров [и др.] // Травматология и ортопедия России. 2017;23(3):86-94. — DOI 10.21823/2311-2905-2017-23-3-86-94.
5. Бердюгин, К.А. Малоинвазивный внутрикостный остеосинтез в лечении несращений и деформаций проксимального отдела бедра (случай из практики) / К.А. Бердюгин, И.Л. Шлыков, А.С. Шалин // Современные проблемы науки и образования. — 2022. — № 6–1. — С. 166.
6. Богов, А.А. Сравнительный анализ применения клеток стромальной васкулярной фракции жировой ткани и генно-терапевтической плазмиды PBUD-VEGF165-FGF2 при экспериментальной аутонервной вставке седалищного нерва крысы / А.А. Богов, А.Р. Галлямов, И.Ф. Ахтямов [и др.] // Политравма. — 2021. — № 2. — С. 103–108. — EDN BVZAKV.

7. Бозо, И.Я. Костная пластика челюстей ген-активированным остеопластическим материалом: гистоморфометрическая оценка клинических случаев / И.Я. Бозо, Е.В. Пресняков, Г.А. Воложин [и др.] // Современные технологии в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: Материалы Региональной научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения профессора, генерал-майора медицинской службы Н.М. Александрова, Санкт-Петербург, 22 ноября 2023 года. — Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2023. — С. 15–20. — EDN REQROT.
8. Бозо, И.Я. Разработка и применение ген-активированного остеопластического материала для замещения костных дефектов: специальность 14.01.14 «Стоматология» : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Бозо Илья Ядигерович, 2017. — 191 с. — EDN ATXBQA.
9. Бондаренко, А.В. Ревизионный остеосинтез и конверсионное эндопротезирование тазобедренного сустава при полифокальном несращении шейки и диафиза бедренной кости / А.В. Бондаренко, Р.Г. Гусейнов, И.А. Плотников, Н.И. Завсеголов // Политравма. — 2023. — № 3. — С. 52–58.
10. Бондаренко, А.В. Факторы риска несращений переломов диафизов бедренной и большеберцовой костей в условиях малоинвазивного остеосинтеза / А.В. Бондаренко, Р.Г. Гусейнов, И.А. Плотников, Н.И. Завсеголов // Неотложная хирургия им. И.И. Джанелидзе. — 2023. — № 3. — С. 99–104.
11. Бугаев Д.А. Совершенствование организации и управления качеством медицинской помощи по профилю «Травматология и ортопедия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. — Москва, 2023. — 318 с.
12. Власов, А.Ю. Реабилитация больных с переломами и ложными суставами дистальной трети бедренной кости на фоне остеопороза / А.Ю. Власов,

- А.Э. Апагуни // Кубанский научный медицинский вестник. — 2009. — № 2 (107). — С. 24–26.
13. Воробьев, К.А. Современные способы обработки и стерилизации аллогенных костных тканей (обзор литературы) / К.А. Воробьев, С.А. Божкова, Р.М. Тихилов, А.Ж. Черный // Травматология и ортопедия России. — 2017. — Т. 23, № 3. — С. 134–147. — DOI 10.21823/2311-2905-2017-23-3-134-147. — EDN ZRXJVT.
 14. Гайдуков, В.М. Ложные суставы костей: этиопатогенез, диагностика, лечение: руководство для врачей / В.М. Гайдуков. — Санкт-Петербург: Наука, 1998. — 106 с.
 15. Гололобов, В.Г. Рассредоточенный камбий, «остеогенная недостаточность» при остеорепарации / В.Г. Гололобов // Морфология. — 2018. — Т. 153(3). — С. 78.
 16. Голубев, И.О. Использование кровоснабжаемого костного аутотрансплантата из медиального надмыщелка бедра в лечении ложного сустава ладьевидной кости / И.О. Голубев, Р.В. Юлов, М.В. Меркулов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2014. — № 11. — С. 66–69.
 17. Деев, Р.В. Ординарные и активированные остеопластические материалы / Р.В. Деев, А.Ю. Дробышев, И.Я. Бозо // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2015. — № 1. — С. 51–69.
 18. Дулаев, К. Инфекционные осложнения в травматологии и ортопедии / К. Дулаев, А.Г. Овденко, С.А. Варзин, Д.В. Дулаев // Вестник СПбГУ. Медицина. — 2024. — Т. 19, вып. 4. — С. 344–353.
 19. Елдзаров, П. Е. Лечение больных с осложнениями и последствиями переломов длинных костей конечностей: специальность 14.01.15 «Травматология и ортопедия»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Елдзаров Петр Елиозович, 2016. — 248 с. — EDN UXDMSC.
 20. Кирилова, И.А. Использование ауто и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей / И.А. Кирилова,

- Е.А. Анастасиева, М.А. Садовой, А.А. Воропаева // Травматология и ортопедия России. — 2017. — Т. 23, № 3. — С. 148–155. — DOI 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155. — EDN ZRXJWN.
21. Кирилова, И.А. Правовое регулирование работы «костных» банков в Российской Федерации / И.А. Кирилова // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — Т. 26, № 1. — С. 160–170. — DOI 10.15825/1995-1191-2024-1-160-170. — EDN JKHRPF.
 22. Костив, Р.Е. Локализация VEGF, TGF- β 1, BMP-2 и факторов апоптоза в костном регенерате гипертрофического типа при несращении перелома трубчатых костей человека / Р.Е. Костив, Н.Ю. Матвеева, С.Г. Калинин // Клеточные технологии в биологии и медицине. — 2022. — № 1. — С. 55–64.
 23. Миронов, С.П. Динамика травматизма среди взрослого населения Российской Федерации / С.П. Миронов, Н.А. Еськин, Т.М. Андреева [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2019. — № 3. — С. 5–13.
 24. Пресняков, Е.В. Влияние ген-активированного остеопластического материала «Гистографт» на репаративный остеогенез / Е.В. Пресняков, И.Я. Бозо, Р.В. Деев // Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции. — Санкт-Петербург, 2023. — С. 90–91.
 25. Пресняков, Е.В. Влияние ген-активированного остеопластического материала «Гистографт» на репаративный остеогенез / Е.В. Пресняков, И.Я. Бозо, Р.В. Деев // Теоретические и практические вопросы клинической стоматологии: материалы Всероссийской научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 09–10 октября 2024 года. — Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2024. — С. 61–63. — EDN FGPZLK.
 26. Пресняков, Е.В. Оценка влияния ген-активированного остеопластического материала «Гистографт» на репаративный остеогенез в сравнительном

- эксперименте / Е.В. Пресняков, Н.И. Жемков, П.С. Подлужный [и др.] // «Путь в науку»: материалы XII Научно-практической конференции с международным участием. — Москва, 2023. — С. 34–36.
27. Пресняков, Е.В. Эффективность применения остеопластического материала «гистографт» при мастоидопластике у больных хроническим гнойным средним отитом / Е.В. Пресняков, Н.И. Жемков, П.С. Подлужный [и др.] // Российская оториноларингология. — 2024. — Т. 23, № 4 (131). — С. 71–76.
 28. Руголь, Л.В. Проблемы и перспективы организации травматологической помощи на современном этапе. Аналитический обзор / Л.В. Руголь, А.Л. Боряк // Социальные аспекты здоровья населения. — 2024. — Т. 70, № 3. — e1–e51.
 29. Садыков, Р.И. Современные методы медикаментозной и локальной терапии замедленной консолидации переломов (обзор литературы) / Р.И. Садыков, И.Ф. Ахтямов // Гений ортопедии. — 2022. — Т. 28, № 1. — С. 116–122. — DOI 10.18019/1028-4427-2022-28-1-116-122. — EDN NKRPQNZ.
 30. Склянчук, Е.Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук : 14.00.22 / Склянчук Евгений Дмитриевич. — Москва, 2009. — 230 с.
 31. Смирнов, С.С. Экспериментальная модель нормотрофического ложного сустава большеберцовой кости кролика / С.С. Смирнов, Е.А. Щепкина, Л.А. Шиленко [и др.] // Acta Biomedica Scientifica. — 2022. — № 7 (5–2). — С. 268–279. — DOI 10.29413/ABS.2022-7.5-2.27.
 32. Сытин, Л.В. Методы восстановительного хирургического лечения больных с дефектами и ложными суставами бедра / Л.В. Сытин, А.А. Цыганов, М.Н. Петряков [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2011. — Т. 100, № 1. — С. 82–85.
 33. Федоров, В.Г. Интрамедуллярный блокируемый остеосинтез бедренной кости: иды несращений и ложных суставов / В.Г. Федоров, И.В. Кузин, О.Н. Шапранов // Современные проблемы науки и образования. — 2019. — № 6. — С. 155.

34. Хоминец, В.В. Особенности лечения пациентки с последствиями сочетанной травмы в виде несращения перелома дистального бедра / В.В. Хоминец, Н.Г. Губочкин, П.А. Метленко [и др.] // Политравма. — 2020. — № 4. — С. 44–52.
35. Хоминец, В.В. Эволюция методов, технологий и материалов для восполнения дефектов костной ткани (научный обзор) / В.В. Хоминец, Л.И. Калюжная-Земляная, А.С. Гранкин [и др.] // Профилактическая и клиническая медицина. — 2022. — № 4(85). — С. 25–34. — DOI 10.47843/2074-9120_2022_4_25. — EDN VUTUNW.
36. Царский, И.А. Выбор тактики лечения несросшихся переломов с учетом факторов риска / И.А. Царский, С.В. Байкович, А.А. Глебова // Молодой ученый. — 2024. — № 20 (519). — С. 514–517.
37. Цед, А.Н. Ложные суставы шейки бедренной кости: Применение новой классификации при эндопротезировании у пациентов пожилого возраста / А.Н. Цед, Н.Е. Муштин, А.В. Шмелев, А.К. Дулаев. // Гений ортопедии. — 2022. — Т. 28, № 3. — С. 345–351.
38. Цзяо, Г. Способ моделирования нарушенной посттравматической регенерации костей голени / Г. Цзяо, Н.В. Тишков, С.А. Лепехова, О.А. Гольдберг, В.В. Гуманенко // БМЖ. — 2013. — № 7. — С. 131–134.
39. Чрескостный компрессионный и дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии: сб. науч. работ / Ленингр. НИИ травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена, Кург. НИИ эксперим. и клин. ортопедии и травматологии; ред. совет: д-р мед. наук Г.А. Илизаров (отв. ред.) [и др.]. — Вып. 1. — Курган: [б. и.], 1972. — 344 с.
40. Шоломов, И.И. Оценка качества жизни и ЭНМГ показателей и у больных с переломами и ложными суставами костей нижней конечности / И.И. Шоломов, А.Н. Решетников, Е.И. Шоломова [и др.] // Клиническая неврология. — 2013. — № 1. — С. 15–20.
41. Abumunaser, L.A. Evaluation of the Calori et Al, nonunion scoring system in a retrospective case series / L.A. Abumunaser, M.J. Al-Sayyad // Orthopedics. — 2011. — Vol. 34(5). — Art. 359. — DOI 10.3928/01477447-20110317-31.

42. Aitken, J. Management of Tibial and Femoral Non-unions and Stress Fractures with Severe Ipsilateral Knee Arthritis with Long Stemmed Modular Total Knee Arthroplasty / J. Aitken, E. Sparks, J. Shields // *J. Surg. Orthop. Adv.* — 2022. — Vol. 31(3). — P. 166–168.
43. Allsopp, B.J. Vascularized versus Nonvascularized Bone Grafts: What Is the Evidence? / B.J. Allsopp, D.J. Hunter-Smith, W.M. Rozen // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2016. — Vol. 474(5). — P. 1319–1327. — DOI 10.1007/s11999-016-4769-4.
44. Antonova, E. Tibia shaft fractures: costly burden of nonunions / E. Antonova, T.K. Le, R. Burge, J. Mershon // *BMC Musculoskelet Disord.* — 2013. — Vol. 14. — Art. 42. — 10 p.
45. Atasoy-Zeybek, A. Gene Therapy Strategies in Bone Tissue Engineering and Current Clinical Applications / A. Atasoy-Zeybek, G.T. Kose // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2018. — Vol. 1119. — P. 85–101.
46. Atwan, Y. Radiographic evaluations: which are most effective to follow fracture healing? / Y. Atwan, E.H. Schemitsch // *Injury.* — 2020. — Vol. 2. — P. 18–22.
47. Bakhsh, K. Presentation and outcome of femoral infected non-unions in children and adolescents / K., Bakhsh F.K. Zimri, E. Mohammad [et al.] // *Pak. J. Med. Sci.* — 2021. — Vol. 37(1). — P. 201–205.
48. Baldwin, P. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery / P. Baldwin, D.J. Li, D.A. Auston [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* — 2019. — Vol. 33. — P. 203–213.
49. Balmayor, E.R. Gene therapy for bone engineering / E.R. Balmayor, M. van Griensven // *Front Bioeng Biotechnol.* — 2015. — Vol. 3. — Art. 9. — 7 p.
50. Benn, A. Role of bone morphogenetic proteins in sprouting an-giogenesis: Differential BMP receptor-dependent signaling pathways balance stalk vs. tip cell competence / A. Benn, C. Hiepen, M. Osterland [et al.] // *FASEB J.* — 2017. — Vol. 31. — P. 4720–4733.

51. Benz, D. Proximal femur fracture non-union with or without implant failure: a revision technique with clinical outcomes / D. Benz, S.M. Tarrant, Z.J. Balogh // *Injury*. — 2020. — Vol. 51(8). — P. 1925–1930.
52. Bhandari, M. Radiographic union score for hip substantially improves agreement between surgeons and radiologists / M. Bhandari, M.M. Chiavaras, N. Parasu [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord*. — 2013. — Vol. 14. — P. 70.
53. Bhowmick, K. Decision making in the management of malunion and nonunion of intertrochanteric fractures of the hip / K. Bhowmick, T. Matthai, P.R. Boopalan, T.S. Jepeganmam // *Hip Int*. — 2020. — Vol. 30(6). — P. 793–798.
54. Binkley, J.M. The Lower Extremity Functional Scale (LEFS): scale development, measurement properties, and clinical application. North American Orthopaedic Rehabilitation Research Network / J.M. Binkley, P.W. Stratford, S.A. Lott, D.L. Riddle // *Phys. Ther.* — 1999. — Vol. 79(4). — P. 371–383.
55. Böhm, A.M. Activation of Skeletal Stem and Progenitor Cells for Bone Regeneration Is Driven by PDGFR β Signaling / A.M. Böhm, N. Dirckx, R.J. Tower [et al.] // *Dev. Cell*. — 2019. — Vol. 51. — P. 236–254.
56. Bonicoli, E. Septic femoral shaft non-union treated by one-step surgery using a custom-made intramedullary antibiotic cement-coated carbon nail: case report and focus on surgical technique / E. Bonicoli, N. Piolanti, M. Giuntoli [et al.] // *Acta Biomed*. — 2020. — Vol. 91(4). — Art. e2020176. — 7 p.
57. Boraiah, S. Complications of recombinant human BMP-2 for treating complex tibial plateau fractures: A preliminary report / S. Boraiah, O. Paul, D. Hawkes [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2009. — Vol. 467. — P. 3257–3262.
58. Bose, D. Management of infected nonunion of the long bones by a multidisciplinary team / D. Bose, R. Kugan, D. Stubbs, M. McNally // *Bone Jt. J.* — 2015. — Vol. 97-B(6). — P. 814–817.
59. Bozo, I.Y. Bringing a Gene-Activated Bone Substitute into Clinical Practice: from Bench to Bedside / I.Y. Bozo, A.Y. Drobyshev, N.A. Redko [et al.] // *Front Bioeng Biotechnol.* — 2021. — Vol. 9. — Art. 599300.

60. Bozo, I.Y. World's First Clinical Case of Gene-Activated Bone Substitute Application / I.Y. Bozo, R.V. Deev, A.Y. Drobyshev [et al.] // Case Rep. Dent. — 2016. — Vol. 2016. — Art. 8648949.
61. Brennan, M.Á. Pre-clinical studies of bone regeneration with human bone marrow stromal cells and biphasic calcium phosphate / M.Á. Brennan, A. Renaud, J. Amiaud [et al.] // Stem. Cell. Res. Ther. — 2014. — Vol. 5(5). — Art. 114. — 15 p.
62. Brinker, M.R. Debilitating effects of femoral nonunion on health-related quality of life / M.R. Brinker, A. Trivedi, D.P. O'Connor // J. Orthop. Trauma. — 2017. — Vol. 31(2). — P. e37–e42. — DOI 10.1097/BOT.0000000000000736.
63. Calori, G.M. Classification of non-union: need for a new scoring system? / G.M. Calori, M. Phillips, S. Jeetle [et al.] // Injury. — 2008. — Vol. 39 (Suppl. 2). — P. 59–63.
64. Calori, G.M. Cost effectiveness of tibial nonunion treatment: A comparison between rhBMP-7 and autologous bone graft in two Italian centres / G.M. Calori, R. Capanna, M. Colombo [et al.] // Injury. — 2013. — Vol. 44(12). — P. 1871–1879. — DOI 10.1016/j.injury.2013.08.012.
65. Calori, G.M. Validation of the Non-Union Scoring System in 300 long bone non-unions / G.M. Calori, M. Colombo, E.L. Mazza [et al.] // Injury. — 2014. — Vol. 6. — P. 93–97.
66. Caterini, R. Treatment of recalcitrant atrophic non-union of the humeral shaft with BMP-7, autologous bone graft and hydroxyapatite pellets / R. Caterini, V. Potenza, E. Ippolito, P. Farsetti // Injury. — 2016. — Vol. 47 (Suppl. 4). — P. 71–77.
67. Chen, W.-C. BMP-2 induces angiogenesis by provoking integrin $\alpha 6$ expression in human endothelial progenitor cells / W.-C. Chen, C.-H. Chung, Y.-C. Lu [et al.] // Biochem. Pharmacol. — 2018. — Vol. 150. — P. 256–266.
68. Cheong, V.S. The Role of the Loading Condition in Predictions of Bone Adaptation in a Mouse Tibial Loading Model / V.S. Cheong, V. Kadiramanathan, E. Dall'Ara // Front. Bioeng. Biotechnol. — 2021. — Vol. 9. — Art. 67686.

69. Chiavaras, M.M. The Radiographic Union Score for Hip (RUSH): the use of a checklist to evaluate hip fracture healing improves agreement between radiologists and orthopedic surgeons / M.M. Chiavaras, S. Bains, H. Choudur [et al.] // *Skeletal Radiol.* — 2013. — Vol. 42(8). — P. 1079–1088. — DOI 10.1007/s00256-013-1605-8.
70. Christiano, A.V. Radiographic Humerus Union Measurement (RHUM) Demonstrates High Inter- and Intraobserver Reliability in Assessing Humeral Shaft Fracture Healing / A.V. Christiano, A.M. Goch, C.J. Burke [et al.] // *HSS J.* — 2020. — Vol. 16 (Suppl. 2). — P. 216–220. — DOI 10.1007/s11420-019-09680-4.
71. Claireaux, H.A. Interventions for treating fractures of the distal femur in adults / H.A. Claireaux, H.K.C. Searle, N.R. Parsons, X.L. Griffin // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2022. — Vol. 10(10). — Art. CD010606.
72. Comparative Study of Gene-activated Bone Substitute and Autobone in Treatment of Long Bone Nonunions // *ClinicalTrials.gov* : site. — URL: <https://clck.ru/3PChm3>. Last update: 13.01.2021.
73. Conway, J.D. BMP-7 versus BMP-2 for the treatment of long bone non-union / J.D. Conway, L. Shabtai, A. Bauernschub, S.C. Specht // *Orthopedics.* — 2014. — Vol. 37(12). — P. e1049–e1050. — DOI 10.3928/01477447-20141124-50.
74. Crystal, R.G. Adenovirus: the first effective in vivo gene delivery vector / R.G. Crystal // *Hum Gene Ther.* — 2014. — Vol. 25(1). — P. 3–11.
75. Cunningham, B.P. Fracture healing: A review of clinical, imaging and laboratory diagnostic options / B.P. Cunningham, S. Brazina, S. Morshed [et al.] // *Injury.* — 2017. — Vol. 48 (Suppl. 1). — P. S69–S75. — DOI 10.1016/j.injury.2017.04.020.
76. D'Mello, S. Bone Regeneration Using Gene-Activated Matrices / S. D'Mello, K. Atluri, S.M. Geary [et al.] // *AAPS J.* — 2017. — Vol. 19(1). — P. 43–53.
77. Dai, J. Bone Morphogenetic Protein for the Healing of Tibial Fracture: A MetaAnalysis of Randomized Controlled Trials / J. Dai, L. Li, C. Jiang [et al.] // *PLoS ONE.* — 2015. — Vol. 10(1). — Art. e0141670 — 12 p.

78. Dawson, J. The reamer-irrigator-aspirator as a device for harvesting bone graft compared with iliac crest bone graft: union rates and complications / J. Dawson, D. Kiner, W. Gardner [et al.] // J. Orthop. Trauma. — 2014. — Vol. 28(10). — P. 584–590.
79. De la Vega, R.E. [et al.] Gene therapy for bone healing: lessons learned and new approaches / R.E. De la Vega, A. Atasoy-Zeybek, J.A. Panos [et al.] // Transl. Res. — 2021. — Vol. 236. — P. 1–16.
80. Deev, R.V. Ordinary and Activated Bone Grafts: Applied Classification and the Main Features / R.V. Deev, A.Y. Drobyshev, I.Y. Bozo, A.A. Isaev // Biomed. Res. Int. — 2015. — Vol. 2015. — Art. 365050. — DOI 10.1155/2015/365050.
81. Dilogu, I.H. Autologous mesenchymal stem cell implantation, hydroxyapatite, bone morphogenetic protein-2, and internal fixation for treating critical-sized defects: A translational study / I.H. Dilogu, P. Phedy, E. Kholinne [et al.] // Int. Orthop. — 2019. — Vol. 43. — P. 1509–1519.
82. Eisenstein, E.D. A New Technique for Obtaining Bone Graft in Cases of Distal Femur Nonunion: Passing a Reamer/Irrigator/Aspirator Retrograde Through the Nonunion Site / E.D. Eisenstein, B.R. Waterman, E.M. Kanlic, A.A. Abdelgawad // Am. J. Orthop. (Belle Mead NJ). — 2016. — Vol. 45(7). — P. E493–E496.
83. Ekegren, C.L. Incidence, costs and predictors of non-union, delayed union and Mal-union following long bone fracture / C.L. Ekegren, E.R. Edwards, R. de Steiger, B.J. Gabbe // Int. J. Environ. Res. Public Health. — 2018. — Vol. 15(12). — Art. 2845. — 11 p.
84. Endres, S. Biokompatibilitätstestung unterschiedlich sterilisierter bzw. desinfizierter allogener Knochentransplantate im Vergleich zum Goldstandard der autologen Knochenspende--Eine "In-vitro"-Analyse der Immunmodulation [Biocompatibility testing of different sterilised or disinfected allogeneous bone grafts in comparison to the gold standard of autologous bone grafts--an "in vitro" analysis of immunomodulation] / S. Endres, M. Kratz, M. Heinz [et al.] // Z. Orthop. Ihre Grenzgeb. — 2005. — Vol. 143(6). — P. 660–668. — German.
85. Everding, J. Pseudarthroses of the long bones / J. Everding, S. Roßlenbroich, M.J. Raschke // Chirurg. — 2018. — Vol. 89(1). — P. 73–88.

86. Fernandez-Arroyabe, N. Non-union and use of proton pump inhibitors in the treatment of femoral and tibial shaft fractures: a nested case-control study / N. Fernandez-Arroyabe, G. García-Meléndez, A.R. De Castro-Almeida [et al.] // Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. — 2022. — Vol. 32(7). — P. 1371–1377.
87. Ferreira, N. Challenges and controversies in defining and classifying tibial non-unions / N. Ferreira, C. Aldous // SA Orthopaedic J. — 2014. — Vol. 13. — P. 52–56.
88. Frank, T. The Radiographic Union Score for Hip (RUSH) Identifies Radiographic Nonunion of Femoral Neck Fractures / T. Frank, G. Osterhoff, S. Sprague [et al.] // Clin. Orthop. Relat. Res. — 2016. — Vol. 474. — P. 1396–1404.
89. Frodl, A. Non-unions and wound infections do not differ following intramedullary nailing and plate osteosynthesis for distal third femur fractures: a meta-analysis / A. Frodl, J. Hauss, A. Fuchs [et al.] // EFORT Open Rev. — 2024. — Vol. 9(3). — P. 210–216.
90. Fuchs, T. Effect of Bone Morphogenetic Protein-2 in the Treatment of Long Bone Non-Unions / T. Fuchs, J. Stolberg-Stolberg, P.A. Michel [et al.] // J. Clin. Med. — 2021. — Vol. 10. — P. 4597. — DOI 10.3390/jcm10194597.
91. Gaddi, D. Non-Union Scoring System (NUSS): Is It Enough in Clinical Practice? / D. Gaddi, S.D. Gatti, M. Piatti [et al.] // Indian J. Orthop. — 2022. — Vol. 57(1). — P. 137–145. — DOI 10.1007/s43465-022-00767-5.
92. Gangavalli, A.K. Management of Distal Femur Fractures in Adults: An Overview of Options / A.K. Gangavalli, C.O. Nwachuku // Orthop. Clin. North Am. — 2016. Vol. 47. — P. 85–96. — DOI 10.1016/j.ocl.2015.08.011.
93. Gao, H. The effect of bone morphogenetic protein 2 composite materials combined with cannulated screws in treatment of acute displaced femoral neck fractures / H. Gao, D. Xing, Z. Liu [et al.] // Medicine. — 2020. — Vol. 99. — Art. 18976.
94. García-González, L.A. Clinical outcomes in patients with scaphoid non-union treated with the vascularized medial femoral condyle technique a case series / L.A. García-González, F.J. Aguilar-Sierra, D. Gómez-Cadavid [et al.] // Injury. — 2023. — Vol. 54, Suppl. 6. — Art. 110727. — 5 p.

95. Ghayyad, K. Nonunion Fractures: Trends in Epidemiology and Treatment of Femur Fractures, 2017–2022 / K. Ghayyad, P. Escobar, T.F. Beaudoin [et al.] // *Cureus*. — 2024. — Vol. 16(9). — Art. e70566. — 10 p.
96. Ghouri, S.I. Management of Traumatic Femur Fractures: A Focus on the Time to Intramedullary Nailing and Clinical Outcomes / S.I. Ghouri, F. Mustafa, A. Kanbar [et al.] // *Diagnostics (Basel)*. — 2023. — Vol. 13(6). — P. 1147.
97. Glatt, V. A Concert between Biology and Biomechanics: The Influence of the Mechanical Environment on Bone Healing / V. Glatt, C.H. Evans, K. Tetsworth // *Front Physiol.* — 2017. — Vol. 7. — Art. :678. — DOI 10.3389/fphys.2016.00678.
98. Gómez-Barrena, E. Bone fracture healing: cell therapy in delayed unions and nonunions / E. Gómez-Barrena, P. Rosset, D. Lozano [et al.] // *Bone*. — 2015. — Vol. 70. — P. 93–101. — DOI 10.1016/j.bone.2014.07.033.
99. Gómez-Barrena, E. Early efficacy evaluation of mesenchymal stromal cells (MSC) combined to biomaterials to treat long bone non-unions / E. Gómez-Barrena, N. Padilla-Eguiluz, P. Rosset [et al.] // *Injury*. — 2020. — Vol. 51 (Suppl. 1). — P. 63–73. — DOI 10.1016/j.injury.2020.02.070.
100. Gómez-Barrena, E. Long bone uninfected non-union: grafting techniques / E. Gómez-Barrena, C. Ehrnthaller // *EFORT Open Rev.* — 2024. — Vol. 9(5). — P. 329–338.
101. Gómez-Barrena, E. Validation of a long bone fracture non-union healing score after treatment with mesenchymal stromal cells combined to biomaterials / E. Gómez-Barrena, N.G. Padilla-Eguiluz, E. García-Rey [et al.] // *Injury*. — 2020. — Vol. 51 (Suppl. 1). — S55–S62. — DOI 10.1016/j.injury.2020.02.030.
102. Gómez-Barrena, E. Feasibility and safety of treating non-unions in tibia, femur and humerus with autologous, expanded, bone marrow-derived mesenchymal stromal cells associated with biphasic calcium phosphate biomaterials in a multicentric, noncomparative trial / E. Gómez-Barrena, P. Rosset, F. Gebhard [et al.] // *Biomaterials*. — 2019. — Vol. 196. — P.100–108.

103. Grosso, A. It Takes Two to Tango: Coupling of Angiogenesis and Osteogenesis for Bone Regeneration / A. Grosso, M.G. Burger, A. Lunger [et al.] // *Front. Bioeng. Biotechnol.* — 2017. — Vol. 5. — P. 68.
104. Grover, V. Bone allografts: a review of safety and efficacy / V. Grover, A. Kapoor, R. Malhotra, S. Sachdeva // *Indian Journal of Dental Research.* — 2011. — Vol. 22(3). — P. 532–537.
105. Grundnes, O. Vascular and structural changes in rat femora following nailing and intramedullary occlusion / O. Grundnes, N.R. Gjerdet, S.E. Utvåg, O. Reikerås // *J. Orthop. Res.* — 1998. — Vol. 16(3). — P. 293–299. — DOI 10.1002/jor.1100160304.
106. Hackl, S. Long-term outcome following additional rhBMP-7 application in revision surgery of aseptic humeral, femoral, and tibial shaft nonunion / S. Hackl, C. Hierholzer, J. Friederichs [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* — 2017. — Vol. 18(1). — Art. 342. — DOI 10.1186/s12891-017-1704-0.
107. Hak, D.J. Delayed union and nonunions: epidemiology, clinical issues, and financial aspects / D.J. Hak, D. Fitzpatrick, J.A. Bishop [et al.] // *Injury.* — 2014. — Vol. 45 (Suppl. 2). — P. 3–7.
108. Harkin, F.E. Humeral shaft fractures: union outcomes in a large cohort / F.E. Harkin, R.J. Large. // *J. Shoulder Elb. Surg.* — 2017. — Vol. 26(11). — P. 1881–1888.
109. Haubruck, P. Comparison of the clinical effectiveness of Bone Morphogenic Protein (BMP) -2 and -7 in the adjunct treatment of lower limb non-unions / P. Haubruck, M.C. Tanner, W. Vlachopoulos [et al.] // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* — 2018. — Vol. 104. — P. 1241–1248.
110. Hegazy, M. Treatment of non-united femoral neck fracture by a novel subtrochanteric angulation lateral translation valgus osteotomy (SALVA osteotomy) / M. Hegazy, N. Basha, H. Elbarbary [et al.] // *Int Orthop.* — 2020. — Vol. 44(11). — P. 2421–2430.
111. Helbig, L. A new sequential animal model for infection-related non-unions with segmental bone defect / L. Helbig, T. Guehring, N. Titze [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* — 2020. — Vol. 21(1). — P. 329.

112. Hernigou, J. Understanding bone safety zones during bone marrow aspiration from the iliac crest: the sector rule / J. Hernigou, L. Picard, A. Alves [et al.] // *Int. Orthop.* — 2014. — Vol. 38(11). — P. 2377–2384.
113. Hernigou, P. Allografts supercharged with bone-marrow-derived mesenchymal stem cells possess equivalent osteogenic capacity to that of autograft: a study with long-term follow-ups of human biopsies / P. Hernigou, A. Dubory, F. Roubineau [et al.] // *Int. Orthop.* — 2017. — Vol. 41(1). — P. 127–132.
114. Hernigou, P. Morbidity of graft harvesting versus bone marrow aspiration in cell regenerative therapy / P. Hernigou, A. Desroches, S. Queinnec [et al.] // *Int. Orthop.* — 2014. — Vol. 38(9). — P. 1855–1860.
115. Hernigou, P. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions: influence of the number and concentration of progenitor cells / P. Hernigou, A. Poignard, F. Beaujean, H. Rouard // *J. Bone Joint Surg.* — 2005. — Vol. 87(7). — P. 1430–1437.
116. Hierholzer, C. Reamed intramedullary exchange nailing in the operative treatment of aseptic tibial shaft nonunion / C. Hierholzer, J. Friederichs, C. Glowalla [et al.] // *Int. Orthop.* — 2017. — Vol. 41(8). — P. 1647–1653. — DOI 10.1007/s00264-016-3317-x.
117. Higgins, J.P.T.T.J. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.0 (updated July 2019) / J.P.T.T.J. Higgins, J. Chandler, M. Cumpston [et al.] // *Cochrane*, 2019. — Available from www.cochrane.org/handbook.
118. Hildebrand, F. Is There an impact of concomitant injuries and timing of fixation of major fractures on fracture healing? A focused review of clinical and experimental evidence / F., Hildebrand M. Van Griensven, M. Huber-Lang [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* — 2016. — Vol. 30. — P. 104–112.
119. Hoit, G. Hardware considerations in infection and nonunion management: When and how to revise the fixation / G. Hoit, M. Bonyun, A. Nauth // *OTA Int.* — 2020. — Vol. 3(1). — Art. e055. — 10 p.
120. Hung, W.C. Perioperative Radiographic Predictors of Non-Union in Infra-Isthmal Femoral Shaft Fractures after Antegrade Intramedullary Nailing: A Case-Control

- Study / W.C. Hung, C.J. Hsu, A. Kumar [et al.] // J. Clin. Med. — 2022. — Vol. 11(13). — Art. 3664. — 9 p.
121. Ilizarov, G.A. Compression-distraction osteosynthesis apparatus of G.A. Ilizarov for the treatment of pseudoarthroses and bony defects of the humerus / G.A. Ilizarov, V. Shevtsov // Transosseous Osteo-synthesis in Traumatology and Orthopedics. — Vol. I. — Kurgan, USSR, 1972. — 144 p.
 122. Jakl, V. Effect of expansion media on functional characteristics of bone marrow-derived mesenchymal stromal cells / V. Jakl, T. Popp, J. Haupt [et al.] // Cells. — 2023. — Vol. 12(16). — Art. 2105. — 31 p.
 123. Jensen, S.S. Risk factors for nonunion following surgically managed, traumatic, diaphyseal fractures: a systematic review and metaanalysis / S.S. Jensen, N.M. Jensen, P.H. Gundtoft [et al.] // EFORT Open Reviews. — 2022. — Vol. 7. — P. 516–525.
 124. Jiang, Y. A report of a novel technique: The comprehensive fibular autograft with double metal locking plate fixation (cFALP) for refractory post-operative diaphyseal femur fracture non-union treatment / Y. Jiang, Y.-F. Guo, Y.-K. Meng [et al.] // Injury. — 2016. — Vol. 47(10). — P. 2307–2311. — DOI 10.1016/j.injury.2016.07.026.
 125. Kalsbeek, J.H. What makes fixation of femoral neck fractures fail? A systematic review and meta-analysis of risk factors / J.H. Kalsbeek, M.F. van Donkelaar, P. Krijnen [et al.] // Injury. — 2023. — Vol. 54(2). — P. 652–660.
 126. Kanakaris, N. Application of bone morphogenetic proteins to femoral non-unions: A 4-year multicentre experience / N. Kanakaris, N. Lasanianos, G.M. Calori [et al.] // Injury. — 2009. — Vol. 40 (Suppl. 3). — P. 54–61.
 127. Kanakeshwar, R.B. Management of resistant distal femur non-unions with allograft strut and autografts combined with osteosynthesis in a series of 22 patients / R.B. Kanakeshwar, D. Jayaramaraju, D. Agraharam, S. Rajasekaran // Injury. — 2017. — Vol. 48. — P. S14–S17. — DOI 10.1016/S0020-1383(17)30488-6.

128. Kandemir, U. Distal femur: dynamization of plating / U. Kandemir // *Injury*. — 2018. — Vol. 49 Suppl 1. — P. S44–S48. — DOI 10.1016/S0020-1383(18)30302-4.
129. Karam, J. Comparison of outcomes and analysis of risk factors for non-union in locked plating of closed periprosthetic and non-periprosthetic distal femoral fractures in a retrospective cohort study / J. Karam, P. Campbell, M. David, M. Hunter // *J. Orthop. Surg. Res.* — 2019. — Vol. 14(1). — Art. 150. — 10 p.
130. Kaspiris, A. Therapeutic Efficacy and Safety of Osteoinductive Factors and Cellular Therapies for Long Bone Fractures and Non-Unions: A Meta-Analysis and Systematic Review / A. Kaspiris, A.C. Hadjimichael, E.S. Vasiliadis [et al.] // *J. Clin. Med.* — 2022. — Vol. 11(13). — Art. 390. — 28 p.
131. Khan, A.M. The epidemiology of adult distal femoral shaft fractures in a central London major trauma centre over five years / A.M. Khan, Q.O. Tang, D. Spicer // *Open Orthop. J.* — 2017. — Vol. 11. — P. 1277–1291. — DOI 10.2174%2F1874325001711011277.
132. Khan, M.J. Management of Non-Union Distal Femur Fracture with Augmentation Nail-Plate Construct: A Case Report / M.J. Khan, M.A., Firoz A. Anwer [et al.] // *J. Orthop. Case Rep.* — 2024. — Vol. 14(9). — P. 167–172.
133. Killington, K. A Systematic Review of Clinical Studies Investigating Mesenchymal Stem Cells for Fracture Non-Union and Bone Defects / K. Killington, R. Mafi, Mafi P., W.S. A Khan // *Curr. Stem Cell Res. Ther.* — 2018. — Vol. 13. — P. 284–291.
134. Kim, D.H. Prospective study of iliac crest bone graft harvest site pain and morbidity / D.H. Kim, R. Rhim, L. Li [et al.] // *Spine J.* — 2009. — Vol. 9(11). — P. 886–892.
135. Kostiv, R.E. Localization of VEGF, TGF- β 1, BMP-2, and Apoptosis Factors in Hyper-trophic Nonunion of Human Tubular Bones / R.E. Kostiv, N.Y. Matveeva, S.G. Kalinichenko // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2022. — Vol. 173. — P. 160–168.
136. Kumar, J.D. The use of the knee spanning Ilizarov method as a treatment procedure in infected nonunion of the distal femur with bone loss / J.D. Kumar, M.S. Kumar // *Orthopaedic Genius*. — 2019. — Vol. 25 (2). — P. 193–198.

137. Kürklü, M. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of atrophic tibial nonunion with Ilizarov external fixator: a radiographic and scintigraphic study in rabbits / M Kürklü, Y Yurttaş, O Köse [et al.] // *Acta Orthop. Traumatol. Turc.* — 2012. — Vol. 46(2). — P. 126–131. — DOI 10.3944/AOTT.2012.2586.
138. Laubach, M. Complications associated using the reamerirrigator -aspirator (RIA) system: a systematic review and metaanalysis / M. Laubach, L.P. Weimer, F.M. Bläsius [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* — 2023. — Vol. 143(7). — P. 3823–3843.
139. Le Nail, L.R. Percutaneous grafting with bone marrow autologous concentrate for open tibia fractures: analysis of forty three cases and literature review / L.R. Le Nail, J. Stanovici, J. Fournier [et al.] // *Int. Orthop.* — 2014. — Vol. 38(9). — P. 1845–1853.
140. Li, S. Clinical Effectiveness of Platelet-Rich Plasma for Long-Bone Delayed Union and Nonunion: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Li, F. Xing, R. Luo, M. Liu // *Front. Med.* — 2022. — Vol. 8. — Art. 771252. — 11 p.
141. Lim, Z.X.H. Autologous bone marrow clot as an alternative to autograft for bone defect healing / Z.X.H. Lim, B. Rai, T.C. Tan [et al.] // *Bone Jt. Res.* — 2019. — Vol. 8(3). — P. 107–117.
142. Lin, C.J. Effectiveness of plate augmentation for femoral shaft nonunion after nailing / C.J. Lin, C.C. Chiang, P.K. Wu [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* — 2012. — Vol. 75(8). — P. 396–401. — DOI 10.1016/j.jcma.2012.06.008.
143. Litrenta, J. Determination of radiographic healing: an assessment of consistency using RUST and modified RUST in metadiaphyseal fractures / J. Litrenta, P. Tornetta, S. Mehta [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* — 2015. — Vol. 29. — P. 516–520.
144. Liu, J. Surgical outcomes of non-periprosthetic distal femur fragility fractures treated with a locking plate / J. Liu, D. Hein, C. Huffman [et al.] // *Ann. Jt.* — 2022. — Vol. 7. — Art. 32. — 7 p.
145. Lou, S. The Effect of Teriparatide on Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / S. Lou, H. Lv, G. Wang

- [et al.] // Biomed. Res. Int. — 2016. — Vol. 2016. — Art. 6040379. — DOI 10.1155/2016/6040379.
146. Lundstrom, K. Viral Vectors in Gene Therapy / K. Lundstrom // Diseases. — 2018. — Vol. 6(2) — Art. 42. — 20 p.
 147. Mahoney, F.I. Functional evaluation: the Barthel index / F.I. Mahoney, D.W. Barthel // Md. State Med J. — 1965. — Vol. 14. — P. 61–5. — PMID 14258950.
 148. Malgaigne, J.F. Traité des fractures et des luxations / J.F. Malgaigne. — A Paris : Chez J.-B. Baillière, 1847. — 842 p.
 149. Malhotra, R. Role of autologous platelet-rich plasma in treatment of long-bone nonunions: a prospective study / R Malhotra, V Kumar, B Garg [et al.] // Musculoskelet Surg. — 2015. — Vol. 99(3). — P. 243–248.
 150. Marchand, L.S. Is this autograft worth it? The blood loss and transfusion rates associated with reamer irrigator aspirator bone graft harvest / L.S. Marchand, D.L. Rothberg, E.N. Kubiak, T.F. Higgins // J. Orthop. Trauma. — 2017. — Vol. 31(4). — P. 205–209.
 151. Martella, A. Reamer irrigator aspirator versus iliac crest bone grafting and proximal tibial curettage: is there a difference in blood loss and transfusion rates? / A. Martella, A.P. Schumaier, M.N. Sirignano [et al.] // J. Orthop. Trauma. — 2022. — Vol. 36(4). — P. 163–166.
 152. Masquelet, A.C. Reconstruction of the long bones by the induced membrane and spongy autograft / A.C. Masquelet, F. Fitoussi, T. Begue, G.P. Muller // Annales de Chirurgie Plastique et Esthetique. — 2000. — Vol. 45. — P. 346–353.
 153. Mavrogenis, A.F. Orthobiologics: a review / A.F. Mavrogenis, V. Karampikas, A. Zikopoulos [et al.] // Int. Orthop. — 2023. — Vol. 47(7). — P. 1645–1662.
 154. McKee, M. Aseptic non-union / M. McKee // T.P. Ruedi, W.M. Murphy, editors. AO-Principles of fracture management. — Stuttgart, New York : Georg Thieme Verlag, 2000. — P. 748–762.
 155. Medlock, G. Uniting the un-united: should established non-unions of femoral shaft fractures initially treated with IM nails be treated by plate augmentation

- instead of exchange IM nailing? A systematic review / G. Medlock, I.M. Stevenson, A.J. Johnstone // *Strateg. Trauma Limb Reconstr.* — 2018. — Vol. 13(3). — P. 119–128.
156. Mehta, S.P. Measurement Properties of the Lower Extremity Functional Scale: A Systematic Review / S.P. Mehta, A. Fulton, C. Quach [et al.] // *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* — 2016. — Vol. 46(3). — P. 200–216.
 157. Meloni, S.M. Horizontal ridge augmentation using GBR with a native collagen membrane and 1:1 ratio of particulate xenograft and autologous bone: A 3-year after final loading prospective clinical study / S.M. Meloni, S.A. Jovanovic, I. Urban [et al.] // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* — 2019. — Vol. 21(4). — P. 669–677. — DOI 10.1111/cid.12808.
 158. Millar, M.J. Nail Fit: Does Nail Diameter to Canal Ratio Predict the Need for Exchange Nailing in the Setting of Aseptic, Hypertrophic Femoral Nonunions? / M.J. Millar, A. Wilkinson, P. Navarre [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* — 2018. — Vol. 32(5). — P. 245–250.
 159. Mills, L. The multifactorial aetiology of fracture nonunion and the importance of searching for latent infection / L. Mills, J. Tsang, G. Hopper [et al.] // *Bone Jt. Res.* — 2016. — Vol. 5 (10). — P. 512–519.
 160. Mills, L.A. The relative incidence of fracture nonunion in the Scottish population (5.17 million): a 5-year epidemiological study / L.A. Mills, A.H. Simpson // *BMJ Open.* — 2013. — Vol. 3(2). — Art. e002276. — 6 p.
 161. Mills, L.A. The risk of non-union per fracture: current myths and revised figures from a population of over 4 million adults / L.A. Mills, S.A. Aitken, A.H.R.W. Simpson // *Acta.* — 2017. — Vol. 88. — P. 434–439.
 162. Mittal, K.K. Reunion of post nail aseptic non-union of diaphyseal femoral fractures by augmentation plating, decortication and bone grafting — Replacement for exchange nailing / K.K. Mittal, H. Gupta, N. Kaushik // *Injury.* — 2021. — Vol. 52(6). — P. 1529–1533.
 163. Moghaddam, A. Clinical application of BMP-7 in long bone non-unions / A. Moghaddam, C. Elleser, B. Biglari [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* — 2010. — Vol. 130(1). — P. 71–76. — DOI 10.1007/s00402-009-0982-x.

164. Moghaddam, A. Non-Union Current Treatment Concept / A. Moghaddam, C. Ermisch, G. Schmidmaier // *Shafa Ortho J.* — 2016. — Vol. 3(1). — Art. e4546. — DOI 10.17795/soj-4546.
165. Moghaddam, A. Tibial defects and infected non-unions: Treatment results after Masquelet technique / A. Moghaddam, C. Ermisch, C. Fischer [et al.] // *Orthopade.* — 2017. — Vol. 46(3). — P. 263–274. — DOI 10.1007/s00132-016-3305-2. (In German).
166. Moghaddam, A. Treatment of atrophic femoral non-unions according to the diamond concept: results of one- and two-step surgical procedure / A. Moghaddam, B. Thaler, T. Bruckner [et al.] // *J. Orthop.* — 2016. — Vol. 14. — P. 123–133.
167. Moghaddam-Alvandi, A. Ergebnisse der Pseudarthrosenbehandlung mit “bone morphogenetic protein 7” (BMP-7) [Results of nonunion treatment with bone morphogenetic protein 7 (BMP-7)] / A. Moghaddam-Alvandi, G. Zimmermann, A. Buchler [et al.] // *Der Unfallchirurg.* — 2012. — Vol. 115(6). — P. 518–526. (In German). — DOI 10.1007/s00113-011-2100-0.
168. Mukhopadhyaya, J. The Management of Aseptic Non-unions of Distal Femur Fractures with Anatomical Lateral Locking Plates / J. Mukhopadhyaya, R. Ranjan, A.K. Sinha, J.S. Bhadani // *Strategies Trauma Limb Reconstr.* — 2022. — Vol. 17(3). — P. 137–143.
169. Nadkarni, B. Use of locking compression plates for long bone nonunions without removing existing intramedullary nail: review of literature and our experience / B. Nadkarni, S. Srivastav, V. Mittal, S. Agarwal // *J. Trauma.* — 2008. — Vol. 65(2). — P. 482–486. — DOI 10.1097/TA.0b013e31817c9905.
170. Nagy, M.T. Outcome of revision surgery for bisphosphonate related subtrochanteric fracture non-union following failed intramedullary nailing / M.T. Nagy, G. Pydisetty., T.A. Kwaees, K. Saldanha // *Injury.* — 2021. — Vol. 52(3). — P. 582–588.
171. Neumann-Langen, M.V. Outcome Evaluation of Distal Femoral Fractures Following Surgical Management: A Retrospective Cohort Study /

- M.V. Neumann-Langen, V. Sontheimer, G.H. Borchert [et al.] // *J. Pers. Med.* — 2023. — Vol. 13(2). — Art. 350. — 12 p.
172. Nicholson, J.A. Fracture nonunion in long bones: A literature review of risk factors and surgical management / J.A. Nicholson, N. Makaram, A. Simpson, J.F. Keating // *Injury.* — 2021. — Vol. 52, Suppl. 2. — P. 3–11.
 173. Otchwemah, R. High prevalence of bacteria in clinically aseptic non-unions of the tibia and the femur in tissue biopsies / R. Otchwemah, T. Moczko, B. Marche [et al.] // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* — 2020. — Vol. 46(5). — P. 1093–1097.
 174. Özkan, S. Diagnosis and management of long-bone nonunions: a nationwide survey / S. Özkan, P.A. Nolte, M.P.J. van den Bekerom, F.W. Bloemers // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* — 2019. — Vol. 45(1). — P. 3–11. — DOI 10.1007/s00068-018-0905-z.
 175. Özkul, E. An evaluation of treating non-union of femoral neck fractures with valgus angulation osteotomy using sliding hip screws / E. Özkul, N. Serdar Necmioğlu, M. Onur Ziyadanoğulları [et al.] // *Acta Orthop. Belg.* — 2019. — Vol. 85(2). — P. 210–217.
 176. Padilla-Eguiluz, N.G. Epidemiology of long bone non-unions in Spain / N.G. Padilla-Eguiluz, E. Gómez-Barrena // *Injury.* — 2021. — Vol. 52, Suppl. 4. — P. 3–7.
 177. Paley, D. Ilizarov treatment of tibial nonunions with bone loss / D. Paley, M.A. Catagni, F. Argnani [et al.] // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 1989. — Vol. 241. — P. 146–65.
 178. Panteli, M. Development and Validation of a Post-Operative Non-Union Risk Score for Subtrochanteric Femur Fractures / M. Panteli, J.S. Vun, R.M. West [et al.] // *J. Clin. Med.* — 2021. — Vol. 10(23). — Art. 5632. — 16 p.
 179. Panteli, M. Management of subtrochanteric femur fractures: is open reduction associated with poor outcomes? / M. Panteli, J.S. Vun, R.M. West [et al.] // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* — 2022. — Vol. 48(3). — P. 1759–1768.
 180. Papanna, M.C. The use of bone morphogenic protein-7 (OP-1) in the management of resistant non-unions in the upper and lower limb / M.C. Papanna,

- N. Al-Hadithy, B.V. Somanchi [et al.] // *Injury*. — 2012. — Vol. 43(7). — P. 1135–1140.
181. Park, K.C. Minimally invasive plate augmentation in the treatment of long-bone non-unions / K.C. Park, C.W. Oh, J.W. Kim [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* — 2017. — Vol. 137. — P. 1523–1528.
 182. Patil, A.R. Physiotherapy Rehabilitation in an Infected Non-union Shaft of Femur Repair Patient: A Case Report / A.R. Patil, D.S. Patil, M.V. Jagzape // *Cureus*. — 2023. — Vol. 15(12). — Art. e50786. — 9 p.
 183. Patil, S. The Development of Functional Non-Viral Vectors for Gene Delivery / S. Patil, Y.G. Gao, X. Lin [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* — 2019. — Vol. 20(21). — Art. 5491.
 184. Paul, G.R. Mechanical Stimuli in the Local In Vivo Environment in Bone: Computational Approaches Linking Organ-Scale Loads to Cellular Signals / G.R. Paul, A. Malhotra, R. Müller // *Curr. Osteoporos. Rep.* — 2018. — Vol. 16. — P. 395–403.
 185. Perlepe, V. Semi-quantitative CT scoring of nailed shaft fractures during normal healing and in non-unions: comparison with radiographic scoring / V. Perlepe, N. Michoux, T. Kirchgesner [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 2021. — Vol. 138. — Art. e109618.
 186. Peschiera, V. Predicting the failure in distal femur fractures / V. Peschiera, L. Staletti, M. Cavanna [et al.] // *Injury*. — 2018. — Vol. 49, Suppl. 3. — P. S2–S7. — DOI 10.1016/j.injury.2018.10.001.
 187. Phieffer, L.S. Delayed unions of the tibia / L.S. Phieffer, J.A. Goulet // *J. Bone Joint Surg.* — 2006. — Vol. 88. — P. 206–216.
 188. Phillips, M.R. A scoping review of operative and non-invasive management in the treatment of non-unions / M.R., Phillips A. Harrison, S. Mehta [et al.] // *Injury*. — 2022. — Vol. 53(12). — P. 3872–3878.
 189. Rai, D. Clinical Algorithm for the Management of Ipsilateral Proximal and Shaft Femur Fractures Using Single or Dual Implants / D. Rai, A. Singh, G. Tripathi // *Cureus*. — 2024. — Vol. 16(3). — Art. e55359. — 7 p.

190. Reed, A.A.C. Human atrophic fracture non-unions are not avascular / A.A.C. Reed, C.J. Joyner, H.C. Brownlow, A.H.R.W. Simpson // J. Orthop. Res. — 2002. — Vol. 20(3). — P. 593–599.
191. Regenerating Bone defects using New biomedical Engineering approaches // European Commision : site. — URL: <https://cordis.europa.eu/project/rcn/92715/factsheet/en>. Last update: 1 August 2019.
192. REGULATION (EC) No 1394/2007 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 13 November 2007 // Official Journal of the European Union. — The electronic version of print. publ. — URL: <https://clck.ru/3P3KmB> (date of request: 20.06.2021).
193. Roger de Oña, I. Versatility of the medial corticoperiosteal flap: from recalcitrant non-unions up to large bony defects / I. Roger de Oña, A. Garcia Villanueva, J.I. Garcia Lopez, F. Garcia de Lucas // Arch. Orthop. Trauma Surg. — 2024. — Vol. 144(6). — P. 2655–2663.
194. Rojewski, M.T. Translation of a standardized manufacturing protocol for mesenchymal stromal cells: a systematic comparison of validation and manufacturing data / M.T. Rojewski, R. Lotfi, C. Gjerde [et al.] // Cytotherapy. — 2019. — Vol. 21(4). — P. 468–482.
195. Rupp M., Biehl C., Budak M. et al. Diaphyseal long bone nonunion—Types, aetiology, economics, and treatment recommendations // Int. Orthop. — 2018. — Vol. 42(2). — P. 247–258.
196. Salamanna, F. Bone marrow aspirate clot: a technical complication or a smart approach for musculoskeletal tissue regeneration? / F. Salamanna, D. Contartese, N. Nicoli Aldini [et al.] // J. Cell. Physiol. — 2018. — Vol. 233(4). — P. 2723–2732.
197. Sampath, T.K. Discovery of bone morphogenetic proteins — A historical perspective / T.K. Sampath, A.H. Reddi // Bone. — 2020. — Vol. 140. — Art. 115548.
198. Sandler, A.B. Bone Morphogenic Protein for Upper Extremity Fractures: A Systematic Review / A.B. Sandler, J.P. Scanaliato, S. Raiciulescu [et al.] // Hand (N Y). — 2023. — Vol. 18(1). — P. 80–88.

199. Santolini, E. Risk factors for long bone fracture non-union: a stratification approach based on the level of the existing scientific evidence / E. Santolini, R. West, P.V. Giannoudis // *Injury*. — 2015. — Vol. 46 (Suppl. 8). — P. 8–19.
200. Sasaki, G. Induced membrane technique using beta-tricalcium phosphate for reconstruction of femoral and tibial segmental bone loss due to infection: technical tips and preliminary clinical results / G. Sasaki, Y. Watanabe, W. Miyamoto [et al.] // *Int Orthop*. — 2018. — Vol. 42(1). — P. 17–24.
201. Saxena, V. Management of Non-union Distal Femur Fractures With Augmentation Nail Plate Construct / V. Saxena, V. Akshay, A. Panwar, S. Kumar // *Cureus*. — 2023. — Vol. 15(4). — Art. e37173. — 12 p.
202. Schemitsch, E.H. Prognostic factors for predicting outcomes after intramedullary nailing of the Tibia / E.H. Schemitsch, M. Bhandari, G. Guyatt et al. // *J. Bone Jt. Surg. Ser. A*. — 2012. — Vol. 94(19). — P. 1786–1793.
203. Schmal, H. Nonunion — consensus from the 4th annual meeting of the Danish Orthopaedic Trauma Society / H. Schmal, M. Brix, M. Bue et al. // *EFORT Open Reviews*. — 2020. — Vol. 5. — P. 46–57.
204. Schmidt, A.H. Autologous bone graft: Is it still the gold standard? / A.H. Schmidt // *Injury*. — 2021. — Vol. 52, Suppl. 2. — P. S18–S22. — DOI 10.1016/j.injury.2021.01.043.
205. Sen, C. Acute shortening versus bone transport for the treatment of infected femur non-unions with bone defects / C., Sen M. Demirel, Y. Sağlam [et al.] // *Injury*. — 2019. — Vol. 50(11). — P. 2075–2083.
206. Shah, K.N. Bone graft substitutes-what are my options? / K.N. Shah, R.N. Kamal // *Hand Clinics*. — 2024. — Vol. 40(1). — P. 13–23.
207. Shapiro, G. Recent Advances and Future of Gene Therapy for Bone Regeneration / G. Shapiro, R. Lieber, D. Gazit [et al.] // *Curr. Osteoporos. Rep*. — 2018. — Vol. 16(4). — P. 504–511.
208. Shroeder, J.E. The outcome of closed, intramedullary exchange nailing with reamed insertion in the treatment of femoral shaft nonunions / J.E. Shroeder, R. Mosheiff, A. Khoury [et al.] // *J. Orthop. Trauma*. — 2009. — Vol. 23. — P. 653–657.

209. Simpson, A.H. Current treatment of infected non-union after intramedullary nailing / A.H. Simpson, J.S.T. Tsang // *Injury*. — 2017. — Vol. 48. — P. 82–90.
210. Solomin, L. Universal long bone defect classification / L. Solomin, A. Komarov, A. Semenistyy [et al.] // *J. Limb Lengthen. Reconstr.* — 2022. — Vol. 8(1). — P. 54–62. — DOI 10.4103/jllr.jllr_3_22.
211. Solomin, L.N. Universal Long Bone Nonunion Classification / L.N. Solomin, A.A. Semenistyy, A.V. Komarov [et al.] // *Strategies Trauma Limb Reconstr.* — 2023. — Vol. 18(3). — P. 169–173. — DOI 10.5005/jp-journals-10080-1597.
212. Starman, J.S. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in the off-label treatment of nonunions and acute fractures: A retrospective review / J.S. Starman, M.J. Bosse, C.A. Cates, H.J. Norton // *J. Trauma Acute Care Surg.* — 2012. — Vol. 72. — P. 676–681.
213. Stolberg-Stolberg, J. Addition of shock wave therapy to nail dynamization increases the chance of long-bone non-union healing / J. Stolberg-Stolberg, T. Fuchs, M.F. Lodde [et al.] // *J. Orthop. Traumatol.* — 2022. — Vol. 23(1) — Art. 4. — 10 p.
214. Thakore, R.V. The Gustilo-Anderson classification system as predictor of nonunion and infection in open tibia fractures / R.V. Thakore, E.L. Francois, S.K. Nwosu [et al.] // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* — 2017. — Vol. 43(5). — P. 651–656. — DOI 10.1007/s00068-016-0725-y.
215. Thomas, J.D. Bone Nonunion / J.D. Thomas, J.L. Kehoe // *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. — The electronic version of print. publ. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554385/> (last update: March 6, 2023).
216. Thompson, W.R. Mechanical regulation of signaling pathways in bone / W.R. Thompson, C.T. Rubin, J. Rubin // *Gene*. — 2012. — Vol. 503. — P. 179–193.
217. Tinner, C. Lateral Cortical Notching in Revision of a Subtrochanteric Fracture Non-union with Breakage of a Cephalomedullary Nail / C. Tinner, N.A. Beckmann, J.D. Bastian // *J. Orthop. Case Rep.* — 2020. — Vol. 10(6). — P. 5–8.

218. Tsang, S.T.J. Exchange nailing for femoral diaphyseal fracture non-unions: risk factors for failure / S.T.J. Tsang, L.A. Mills, J. Baren [et al.] // *Injury*. — 2015. — Vol. 46(12). — P. 2404–2409.
219. Uliana, C.S. Augmentation plating leaving the nail in situ is an excellent option for treating femoral shaft nonunion after IM nailing: a multicentre study / C.S. Uliana, F. Bidolegui, K. Kojima, V. Giordano // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* — 2021. — Vol. 47(6). — P. 1895–1901.
220. Urban, I.A. Effectiveness of vertical ridge augmentation interventions: A systematic review and meta-analysis / I.A. Urban, E. Montero, A. Monje, I. Sanz-Sánchez // *J. Clin. Periodontol.* — 2019. — Vol. 46 Suppl 21. — P. 319–339. — DOI 10.1111/jcpe.13061.
221. Urist, M.R. Bone morphogenetic protein / M.R. Urist, B.S. Strates // *J. Dent. Res.* — 1971. — Vol. 50(6). — P. 1392–1406.
222. van Basten Batenburg, M. The Non-Union Scoring System: an interobserver reliability study / M. van Basten Batenburg, I.B. Houben, T.J. Blokhuis // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* — 2019. — Vol. 45(1). — P. 13–19. — DOI 10.1007/s00068-017-0796-4.
223. van de Wall, B.J.M. RIA versus iliac crest bone graft harvesting: a meta-analysis and systematic review / B.J.M. van de Wall, F.J.P. Beeres, I.F. Rompen [et al.] // *Injury*. — 2022. — Vol. 53(2). — P. 286–293.
224. Vanderkarr, M.F. Risk factors and healthcare costs associated with long bone fracture non-union: a retrospective US claims database analysis / M.F. Vanderkarr, J.W. Ruppenkamp, M. Vanderkarr [et al.] // *J. Orthop. Surg. Res.* — 2023. — Vol. 18(1). — Art. 745. — 10 p.
225. Vaughn, J. Nail dynamization for delayed union and nonunion in femur and tibia fractures / J. Vaughn, H. Gotha, E. Cohen [et al.] // *Orthopedics*. — 2016. — Vol. 39. — e1117– e1123.
226. Vaughn, J. Systematic review of dynamization vs exchange nailing for delayed/non-union femoral fractures / J. Vaughn, R.V. Shah, T. Samman [et al.] // *World J. Orthop.* — 2018. — Vol. 9(7). — P. 92–99.

227. Veronesi, E. Transportation conditions for prompt use of ex vivo expanded and freshly harvested clinical-grade bone marrow mesenchymal stromal/stem cells for bone regeneration / E. Veronesi, A. Murgia, A. Caselli [et al.] // *Tissue Eng. Part C Methods*. — 2014. — Vol. 20(3). — P. 239–251.
228. Wang, X. Bone Mesenchymal Stem Cell-Enriched β - Tricalcium Phosphate Scaffold Processed by the Screen-Enrich-Combine Circulating System Promotes Regeneration of Diaphyseal Bone Non-Union / X. Wang, W. Chu, Y. Zhuang [et al.] // *Cell. Transplant.* — 2018. — Vol. 28. — P. 212–223.
229. Watt, S.M. The angiogenic properties of mesenchymal stem/stromal cells and their therapeutic potential / S.M. Watt, F. Gullo, M. van der Garde [et al.] // *Br. Med. Bull.* — 2013. — Vol. 108. — P. 25–53.
230. Weber, B.G. Pseudoarthrosis: pathology, biomechanics, therapy, results / B.G. Weber, O. Cech. — Berne, Switzerland : Hans Huber Medical Publisher, 1976. — 323 p.
231. Weinlein, J. Delayed Unions and Nonunions fractures / J. Weinlein // *Campbell's Operative Orthopaedics*. — 14th ed. — Philadelphia : Elsevier, 2021. — P. 3192–3227.
232. Whelan, D.B. Development of the radiographic union score for tibial fractures for the assessment of tibial fracture healing after intramedullary fixation / D.B. Whelan, M., Bhandari D. Stephen [et al.] // *J. Trauma*. — 2010. — Vol. 68. — P. 629–632.
233. Wiss, D.A. Risk factors for development of a recalcitrant femoral nonunion: a single surgeon experience in 122 patients / D.A. Wiss, J. Garlich, S. Hashmi, A. Neustein // *J. Orthopaedic Trauma*. — 2021. — Vol. 35. — P. 619–625.
234. Wittauer, M. Definition of long-bone nonunion: a scoping review of prospective clinical trials to evaluate current practice / M. Wittauer, M.A. Burch, M. McNally [et al.] // *Injury*. — 2021. — Vol. 52. — P. 3200–3205.
235. Wu, S. Cortical allograft strut augmented with platelet-rich plasma for the treatment of long bone non-union in lower limb—A pilot study / S. Wu, K. Quan, J. Mei [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* — 2022. — Vol. 23. — P. 512.

236. Yao, Z. CCL2 is a critical mechano-responsive mediator in crosstalk between osteoblasts and bone mesenchymal stromal cells / Z. Yao, P. Chen, L. Fan [et al.] // *FASEB J.* — 2021. — Vol. 35. — Art. e21851.
237. Yasuda, T. Exchange Nailing as Revision Surgery for Post-operative Non-union of Atypical Femoral Fractures: A Case Report and Treatment Strategy / T. Yasuda, M. Arai, D. Shinohara [et al.] // *J. Orthop. Case Rep.* — 2021. — Vol. 11(2). — P. 107–111.
238. Yoon, B.-H. Incidence of nonunion after surgery of distal femoral fractures using contemporary fixation device: a meta-analysis / B.H. Yoon, I.K. Park, Y. Kim [et al.] // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* — 2021. — Vol. 141(2). — P. 225–233.
239. Yoon, Y.C. Poller (blocking) screw with intramedullary femoral nailing for subtrochanteric femoral non-unions: clinical outcome and review of concepts / Y.C. Yoon, C.W. Oh, J.W. Kim [et al.] // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* — 2022. — Vol. 48(2). — P. 1295–1306.
240. Yudin, M. Assessment of the systemic distribution and angiogenic effect of pl-VEGF165 in the limb ischemia model / M. Yudin, I. Plaksa, N. Mzhavanadze [et al.] // *Circ. Pathol. Card. Surg.* — 2015. — Vol. 19. — P. 33–42.
241. Zhou, M. Stroke outcome assessment: Optimizing cutoff scores for the Longshi Scale, modified Rankin Scale and Barthel Index / M. Zhou, X. Liu, F. Zha [et al.] // *PLoS One.* — 2021. — Vol. 16(5). — Art. e0251103. — DOI 10.1371/journal.pone.0251103.
242. Zhou, Y.-Q. Comparison of bone morphogenetic protein and autologous grafting in the treatment of limb long bone nonunion: a systematic review and meta-analysis / Y.-Q. Zhou, H.-L. Tu, Y.-J. Duan, X. Chen // *J. Orthop. Surg. Res.* — 2020. — Vol. 15(1). — Art. 288. — DOI 10.1186/s13018-020-01805-4.
243. Zimmermann, G. [Therapeutic outcome in tibial pseudarthrosis: bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) versus autologous bone grafting for tibial fractures] / G. Zimmermann, U. Müller, C. Löffler [et al.] // *Unfallchirurg.* — 2007. — Vol. 110. — P. 931–938. — DOI 10.1007/s00113-007-1347-y. (In German).

- 244. Zimmermann, G. Allograft bone matrix versus synthetic bone graft substitutes / G. Zimmermann, A. Moghaddam // Injury. — 2011. — Vol. 42 (Suppl. 2). — P. 16–21.
- 245. Zura, R. Biological risk factors for nonunion of bone fracture / R. Zura, S. Mehta, G.J. Della Rocca, R.G. Steen // JBJS Rev. — 2016. — Vol. 4(1). — P. 1–12.
- 246. Zura, R. Bone fracture nonunion rate decreases with increasing age: a prospective inception cohort study / R. Zura, M.J. Braid-Forbes, K. Jeray [et al.] // Bone. — 2017. — Vol. 95. — P. 26–32.
- 247. Zura, R. Epidemiology of fracture nonunion in 18 human bones / R. Zura, Z. Xiong, T. Einhorn [et al.] // JAMA Surgery. — 2016. — Vol. 151. — Art. e162775.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Универсальная классификация несращений длинных костей (УКНДК) основана на принципах, аналогичных классификации переломов и вывихов АО/ОТА. Буквенно-цифровая система кодирует локализацию, тип (несращение, замедленное сращение), морфологию нарушения консолидации (гипертрофические, нормотрофические, олиготрофические), а также наличие деформации кости и стабильность фиксации (рисунок А.1).



Рисунок А.1 — Номенклатура для использования в универсальной классификации несращений длинных костей

Числовое обозначение локализации несращения соответствует кодированию, используемому в классификации переломов АО/ОТА и универсальной классификации дефектов длинных костей (кость, сегмент — тип, группа, подгруппа) [210]. Околосуставной сегмент определяют по принципу «квадрата» перелома АО/ОТА (сторона которого равна самой широкой части эпифиза кости). Морфология включает классификацию нарушений консолидации костей путем выполнения трех следующих этапов:

1. Определение патологии (замедленное сращение или несращение) исходя из ее длительности.
2. Определение типа: замедленная консолидация/несращение.
3. Определение группы замедленной консолидации/несращения. Группы различны для диафизарных и околосуставных сегментов.

Дальнейшее разделение на подгруппы производится в зависимости от используемого метода фиксации.

Использование УКНДК на практике и в исследованиях позволит оптимизировать и стандартизировать лечение пациентов с различными типами нарушений консолидации и улучшить клинические результаты.

Диафизарные и околосуставные сегменты имеют существенные биологические и механические различия, объясняемые их функциональными различиями. Поэтому диафизарные и околосуставные нарушения консолидации разделяются на типы по-разному (рисунок А.2).

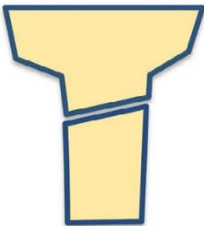
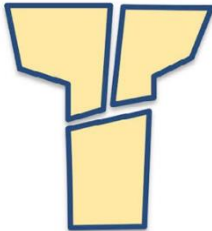
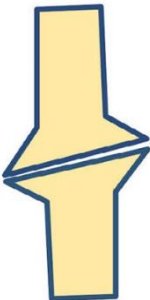
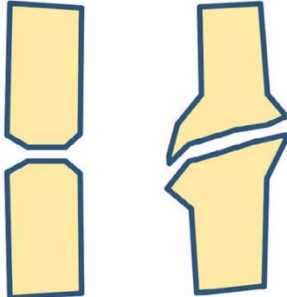
Сегмент	Тип		
	А - внесуставные	В - неполные внутрисуставные	С - полные внутрисуставные
Околосуставные (1,3)			
Диафизарные (2)	А - гипертрофические (ригидные) В - нормотрофические (подвижные) С - олиготрофические/ «псевдоартрозы» (болтающийся)		
			

Рисунок А.2 — Типы замедленной консолидации/несращений

Различают три типа диафизарных несращений: А — гипертрофическое; В — нормотрофическое; С — олиготрофическое, включая псевдоартроз (ложный сустав).

При разделении на группы гипертрофического несращения (тип А), обладающего низкой степенью подвижности (ригидный), во внимание

принимается наличие деформации и предпочтительный метод ее устранения. При разделении на группы мобильных несращений (типы В и С) принимается во внимание стабильность фиксации и положение костных отломков (рисунок А.3).

При разделении гипертрофических несращений (тип А) на группы с клинической точки зрения принципиальное значение имеет наличие деформации и возможность ее одномоментной коррекции.

Основным этиологическим фактором, приводящим к формированию нормотрофических (тип В) и олиготрофических (тип С) несращений, являются неоптимальные биологические условия — плохое кровоснабжение, интерпозиция мягких тканей, системные нарушения обмена веществ. Часто ситуация сопровождается механическими проблемами. В связи с этим при выборе тактики лечения нужно понимать, следует ли решить только биологическую проблему или необходимо также улучшить фиксацию и стабильность конструкции.

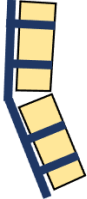
Диафизарные замедленная консолидация/несращение			
Тип	Группа		
	1	2	3
А - Гипертрофические			
	- Ось не нарушена	- Ось нарушена - Возможна одномоментная коррекция	- Ось нарушена Необходима постепенная коррекция
В - Нормотрофические			
	- Ось не нарушена, фиксатор стабильный	- Ось нарушена, фиксатор стабильный	- Нестабильный фиксатор/ нет фиксатора
С – Олиготрофические / "Псевдоартроз"			
	- Ось нарушена, фиксатор стабильный	- Ось нарушена, фиксатор стабильный	Нестабильный фиксатор/ нет фиксатора

Рисунок А.3 — Группы диафизарных замедленной консолидации/несращений

Околосуставные несращения

Околосуставные несращения разделяют на три типа по тому же принципу, что и околосуставные переломы: А — внесуставное, В — неполное внутрисуставное; С — полное внутрисуставное (рисунок А.4).

Наличие деформации, конгруэнтность суставных поверхностей, подвижность костных отломков и наличие фиксатора являются основными критериями, которые следует оценивать при околосуставном несращении.

Предложенная классификация дает возможность классифицировать все виды нарушений консолидации длинных костей, а ее использование в клинической практике и научных исследованиях позволит оптимизировать и стандартизировать лечение различных видов нарушений консолидации для улучшения результатов лечения.

Околосуставные замедленная консолидация/несращение						
Тип	Группы и подгруппы					
	1 - неподвижные, ось не нарушена		2 - неподвижные, ось нарушена		3 - подвижные	
	1- нет фиксатора	2 - стабильный фиксатор	1- нет фиксатора	2 - стабильный фиксатор	1- нет фиксатора	2 - нестабильный фиксатор
А - внесуставные						
В - неполные внутрисуставные						
С - полные внутрисуставные						

Рисунок А.4 — Группы околосуставных замедленной консолидации/несращений