Опыт клинического применения тканеинженерных конструкций в лечении протяженных дефектов костной ткани

Е.В. Крюков¹, Л.К. Брижань¹, В.В. Хоминец², Д.В. Давыдов¹, Ю.В. Чирва¹, В.И. Севастьянов³,
Н.В. Перова⁴, М.И. Бабич¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

⁴Автономная некоммерческая организация «Институт медико-биологических исследований и технологий», г. Москва, Россия

Clinical use of scaffold-technology to manage extensive bone defects

E.V. Kryukov¹, L.K. Brizhan¹, V.V. Khominets², D.V. Davydov¹, Yu.V. Chirva¹, V.I. Sevastianov³,
N.V. Perova⁴, M.I. Babich¹

¹N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

²Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

³Federal Science Center of Transplantology and Artificial Organs named after V.I. Shumakov, Moscow, Russian Federation

⁴Institute of Biomedical Research and Technology, Moscow, Russian Federation

Введение. Практическое применение возможностей регенеративной медицины при восстановлении структурных и функциональных свойств поврежденных тканей и органов с помощью биоактивных имплантатов позволяет рассматривать на решение сложных проблем современной травматологии и ортопедии. **Цель.** Улучшить результаты лечения пострадавших с посттравматическими дефектами диафиза костей нижних конечностей. **Материалы и методы.** Изучены результаты лечения 19 человек с посттравматическими дефектами костной ткани бедренной и большеберцовой кости протяженностью в среднем $8,8 \pm 3,5$ см. В основной группе (9 пациентов) остеосинтез отломков выполнен последовательно аппаратами наружной фиксации, а затем интрамедуллярным штифтом. Дефект костной ткани замещен сочетанием тканевого биомиметика с губчатым аутооттрансплантатом из крыла подвздошной кости. В контрольной группе (10 пациентов) лечение проводили методом костной аутопластики по Илизарову. **Результаты.** Результаты изучены через 2 года. Дефект костной ткани замещен у всех пациентов обеих групп. Однако в основной группе физиологическая нагрузка на конечность была возможна в среднем через 7,6 месяца после операции, для чего потребовалось на 61 % операций меньше в сравнении с контрольной группой. Также у пациентов основной группы осложнений лечения зарегистрировано на 29,2 % меньше. При оценке функционального результата при помощи опросника LEFS пациенты основной группы при выполнении физических нагрузок испытывали небольшие трудности, а пациенты контрольной группы – умеренные трудности (средний балл 70,3 и 50,4 соответственно). **Вывод.** Сочетание тканевого биомиметика с губчатым аутооттрансплантатом из крыла подвздошной кости в условиях стабильно-функционального остеосинтеза позволяет заместить протяженные дефекты бедренной и большеберцовой костей и улучшить функциональные результаты лечения. **Ключевые слова:** дефект кости, тканевая инженерия, скаффолд, регенеративная медицина, костная аутопластика, остеорегенерация

Introduction Practical application of regenerative medicine to restore structural and functional properties of damaged tissues and organs using bioactive implants could solve complex problems in contemporary traumatology and orthopedics. **Objective** To improve treatment results in posttraumatic diaphyseal defects of lower extremities. **Material and Methods** Treatment outcomes of 19 patients with posttraumatic bone defects of the femur and tibia that averaged of 8.8 ± 3.5 cm were studied. In the main group (9 patients), osteosynthesis of fragments was performed sequentially, first with external fixation and then with intramedullary nailing. Bone defect was bridged by a combination of a biomimetic tissue with a spongy autograft from the iliac wing. In the control group (10 patients), the Ilizarov method of non-free bone plasty was used. **Results** The results were studied after follow-up of two years. Bone defects were covered in all patients of both groups. However, in the main group, the physiological load on the limb was possible, on average, 7.6 months after surgery, which required 61 % less operations as compared to the control group. Also, the rate of complications was 29.2 % lower in the main group. When assessing the functional results using the LEFS questionnaire, the patients of the main group experienced some minor difficulties in performing physical activities, and patients in the control group experienced moderate difficulties (average score 70.3 and 50.4, respectively). **Conclusion** The combination of biomimetic tissue with a spongy autograft from the iliac wing under the conditions of stable functional osteosynthesis enables to manage extensive defects of the femur and tibia and improve the functional outcomes.

Keywords: bone defect, tissue engineering, scaffold, regenerative medicine, non-free bone plasty, osteoregeneration

ВВЕДЕНИЕ

Научное обоснование и популяризация во всем мире метода Г.А. Илизарова является величайшим достижением отечественной медицины, а применение его при замещении дефицита костной ткани костей нижней конечности – «золотым» стандартом лечения таких пострадавших.

Известно, что причинами формирования дефекта кости являются травмы с высокой энергией ранящего снаряда, инфекция, онкологические заболевания и хирургическая агрессия.

Долгое время сохранение функции нижней конечности у таких пациентов было гарантировано только

применением внеочагового чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза с несвободной костной пластикой по Г.А. Илизарову. Однако длительность и результат лечения не в полной мере удовлетворяют как пациента, так и врача [1, 2].

С другой стороны, применение технологий внутреннего остеосинтеза обеспечивает раннее восстановление функции и опоры нижней конечности, а методика двухэтапного остеосинтеза открытых переломов позволяет воспользоваться положительными сторонами такого лечения. При этом остается проблема замещения дефекта кости на протяжении, которая ограничивает возможности погружного стабильно-функционального остеосинтеза [3, 4].

Существующие попытки сочетания интрамедуллярного остеосинтеза и метода Илизарова не получили широкого распространения, что потребовало продолжения поиска оптимальных решений этой проблемы [3].

Другие попытки замещения дефекта кости были связаны с сочетанием остеосинтеза с биополимерными материалами, клеточной терапией или протезированием диафиза металлическими имплантатами [1, 5–9]. Все эти методики не нашли широкого или самостоятельного применения.

В настоящее время внимание клиницистов, занимающихся реконструкцией дефектов тканей, приковано к возможностям регенеративной медицины, в частности, к восстановлению структурных и функциональных свойств поврежденных тканей и органов с помощью биоактивных имплантатов [2, 10, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 19 человек с отсутствием костной ткани на протяжении в области диафизов длинных костей нижних конечностей. У всех пациентов получено информированное согласие на проводимое исследование. Исследование одобрено комитетом по этике.

Для характеристики дефекта кости мы пользовались следующими классификационными признаками: по типу отсутствия кости (циркулярный или краевой); по протяженности дефекта – малый (1–5 см), средний (6–9 см), большой (10–19 см), сверхбольшой (свыше 20 см).

Все пострадавшие были мужского пола и получили изолированные переломы костей нижних конечностей в результате воздействия агента с высокой кинетической энергией. Средний возраст пострадавших составил $27,4 \pm 7,5$ лет. Все переломы в зависимости от повреждения мягких тканей по классификации Gustillo-Anderson (1975) были классифицированы как IIIa и IIIb типа. Все дефекты диафиза трубчатой кости были циркулярными и в 28,9 % случаев имели первичный характер, а в 61,1 % были сформированы в результате первичной хирургической обработки раны на предыдущих этапах лечения. Протяженность дефекта костей нижних конечностей в среднем составила $8,8 \pm 3,5$ см (бедренной кости $9,5 \pm 1,5$ см, костей голени $8,1 \pm 3,5$ см). В среднем тяжесть состояния всех пострадавших при оценке по шкале ВПХ-СП соответствовала средней степени ($27,5 \pm 4$ балла). Из исследования были исключены пострадавшие с сочетанием

Успешно разрабатываемым направлением в тканевой инженерии и регенеративной медицине является использование тканевых миметиков (биомиметиков), обеспечивающих аналогично внеклеточному матриксу (ВКМ) необходимое микроокружение (нишу) для пролиферации и дифференцировки клеточных компонентов в поврежденных тканях [2, 5].

К таким биомиметикам относится разработанный в нашей стране и внедренный в клиническую практику биополимерный микрогетерогенный коллагенсодержащий гидрогель (БМКГ) – композиция гетерогенного имплантируемого геля из класса биоактивных гидрогелевых миметиков внеклеточного матрикса. БМКГ имеет в своем составе практически все низко- и высокомолекулярные компоненты ВКМ животного происхождения, включая биологически активные молекулы, что и обуславливает его ярко выраженные способности стимулировать регенерацию различных тканей, включая процессы ангиогенеза и миграцию стволовых клеток к месту повреждения [2].

БМКГ обладает развитой структурой диффузных пор (от 200 до 400 мкм), что дает возможность клеткам свободно прикрепляться к поверхности микрочастиц сшитой фракции коллагена размером 200–360 мкм. Адгезированные на поверхность БМКГ клетки вырабатывают компоненты собственного ВКМ, который, постепенно замещая резорбируемый БМКГ, восстанавливает структуру и объем тканей [2].

Целью нашей работы было улучшение результатов лечения пострадавших с дефектами диафиза длинных трубчатых костей нижних конечностей.

дефекта кости и повреждения нервов. В лечении всех пострадавших применена многоэтапная хирургическая тактика.

Все пострадавшие были разделены на две группы. Основная группа (9 человек) – пациенты, у которых дефект костей замещен с применением методик регенеративной медицины. Таким пострадавшим в первые сутки после травмы выполняли внешний остеосинтез отломков различными аппаратами наружной фиксации (АНФ). Принципиальными условиями этого этапа являлись стабильность фиксации отломков, жесткость конструкции АНФ, репозиция отломков, сохранение длины конечности.

Лечение костно-мышечной раны проводили параллельно с мероприятиями по стабилизации общего состояния пострадавшего.

При появлении тенденции мягкотканной раны к заживлению выполняли демонтаж АНФ с конверсией в интрамедуллярный штифт. Такие операции в среднем выполняли на $17 \pm 5,5$ суток после ранения (на бедре $15,25 \pm 2,5$ сут., на голени – $21,8 \pm 3$ сут.).

Для замещения дефекта костной ткани использовали костную аутопластику в сочетании с композицией гетерогенного имплантируемого геля СФЕРО®гель LONG (производитель АО «БИОМИР сервис»). Аутотрансплантат применяли в виде костной крошки (гранулы по 0,3–0,5 см), которую свободно укладывали в область дефекта кости до контакта с металлоконструкцией и концами отломков. Для оптимизации и стимулирования репарации костной ткани на установленные в дефект ау-

тотрансплантаты наносили 2 мл имплантируемого геля с таким расчетом, чтобы БМКГ покрывал весь дефект кости. Рану послойно ушивали без дренажа.

Операцию аутопластики дефекта длинной трубчатой кости с применением гидрогелевого матрикса в двух случаях выполняли одномоментно с демонтажем АНФ и последовательным внутренним остеосинтезом штифтом. В остальных случаях композицию имплантируемого геля в сочетании с костной аутопластикой применяли в среднем на $22,7 \pm 1,5$ суток после интрамедуллярного остеосинтеза.

Замещение дефекта кости в контрольной группе выполняли методом Илизарова. Всем пострадавшим формировали циркулярную спицестержневую систему наружной фиксации из двух и более кольцевых и дуговых опор и промежуточного кольца в области дефекта кости.

Аппарат Илизарова в этой группе пациентов являлся окончательным методом лечения. Кортикотомию с остеоклазией проксимального отломка выполняли в среднем через $26,1 \pm 7$ суток (на бедре $29,6 \pm 3$ суток, на голени $21,8 \pm 2$ суток) после операции внешнего остеосинтеза. Дистракцию фрагмента кости для замещения дефекта производили установленным темпом. Заполнение дефекта кости несвободным трансплантатом с формированием дистракционного регенерата (период дистракции) происходило в среднем за 130,6 дня на

бедре и за 94,2 дня на голени. В дальнейшем, в период фиксации выполняли мероприятия по "тренировке" регенерата.

Свободную костную аутопластику зоны стыковки регенерата и/или самого регенерата вынуждены были выполнить 6 пациентам (по 3 человека с дефектами бедра и голени). В это же время выполняли повторную остеотомию малоберцовой кости.

Всем пациентам на этапе формирования регенерата разрешалась опорная нагрузка на конечность массой 10–15 % от веса тела (приступать) и движения в смежных суставах. После формирования регенерата, в период его адаптации, пострадавшим была разрешена нагрузка до 50 % от массы тела с постепенным увеличением её до полной к 4–5 месяцам с момента операции.

Клинический, функциональный и рентгенологический результаты изучены в среднем через 2,5 года. Для исследования функционального результата использовали опросники SF-36 и функциональную шкалу для нижних конечностей (Lower Extremity Functional Scale (LEFS), Binkley M. и соавт., 1999 г.). Статистическая оценка данных выполнялась с помощью программы Statistica 6.1. Оценка достоверности различий между группами проводилась с помощью Т-критерия Стьюдента. За достоверные данные принимали отличия при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты лечения изучены у всех пациентов обеих групп через 2 года после окончания лечения. Во всех случаях удалось добиться замещения дефекта костной ткани и сращения отломков.

У всех пациентов основной группы в ранние сроки отмечались положительная динамика в виде раннего восстановления опороспособности конечности и уменьшения количества осложнений и хорошие анатомо-функциональные результаты (табл. 1). При сравнительном анализе эффективности примененных методов остеосинтеза получены статистически значимые ($p < 0,05$) различия в результатах лечения пострадавших.

Стационарное пребывание пациентов основной группы было меньше в среднем в 2,3 раза, при этом операций у них выполнено в среднем на 61,1 % меньше аналогичного показателя контрольной группы.

Функциональная нагрузка на конечность без дополнительных средств опоры или с применением ортопедической трости в основной группе стала возможна на

4,6 месяца раньше, чем у пострадавших контрольной группы (в среднем 227,9 и 365,8 суток соответственно).

Осложнений в основной группе зарегистрировано на 29,2 % меньше аналогичного показателя контрольной группы. Основным осложнением для пострадавших всех групп явились контрактуры смежных суставов: 33,3 % в контрольной группе и 29 % – в основной от всех выявленных осложнений. В контрольной группе этот вид осложнения выявлен у всех пациентов, находящихся под наблюдением. Также у 100 % больных контрольной группы выявлены инфекционные осложнения, связанные с воспалением тканей вокруг спиц АНФ. У 44 % пациентов основной группы и у 78 % контрольной группы выявлен тромбоз поверхностных и глубоких вен конечности.

Единственным видом осложнения, характерным только для пострадавших основной группы, стало локальное нарушение чувствительности в области донорской зоны (подвздошная область и верхняя треть бедра) у двух пациентов.

Таблица 1

Оценка результатов лечения пациентов (n = 19)

Параметры оценки	Основная группа (n = 9)		Контрольная группа (n = 10)	
	дефект бедра (n = 4)	дефект голени (n = 5)	дефект бедра (n = 5)	дефект голени (n = 5)
Количество операций	6	5,4	14,2	15,8
Функциональная опора на конечность (сут.): при помощи ортопедических средств опоры / без дополнительной опоры	32,5 / 260,5	30 / 214,7	130,6 / 392,1	94,2 / 357,3
Длительность стационарного лечения (сут.)	231,3	115,8	415,8	382,8
Функциональный результат по SF-36 (PF) (баллы)	$28 \pm 1^*$	$26,8 \pm 2,5^{**}$	$23,6 \pm 0,5^*$	$22,4 \pm 1,2^*$
Функциональный результат по LEFS (баллы)	$76,7 \pm 2,5^*$	$69,2 \pm 5^{**}$	$51,6 \pm 3^*$	$49,5 \pm 5^*$

Достоверные различия с показателями в группах у пострадавших с дефектом бедренной кости (*) и с дефектами костей голени (**), $p < 0,05$.

Все осложнения, за исключением контрактур, были успешно купированы и на окончательный исход лечения не повлияли.

Изучение функциональных результатов исследования с использованием опросника SF-36 по показателю Physical Functioning (PF) выявило незначительное ограничение функций нижних конечностей в обеих группах, однако в контрольной группе этот показатель был снижен (23,6 балла для пациентов с травмой бедренной кости и 22,4 балла – с дефектом большеберцовой кости из возможных 30 – в контрольной группе, против 28 и 26,8 балла соответственно – в основной).

Статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение показателей после оперативного лечения во всех группах наблюдалось также при исследовании функциональных результатов с использованием опросника LEFS (20 вопросов, максимальная сумма баллов – 80). Выявлено, что пациенты основной группы испытывали «небольшие трудности» (72,2 и 68,4 балла у пострадавших с дефектами бедренной и большеберцовой кости), а пациенты контрольной группы – «умеренные трудности» (51,6 и 49,5 балла соответственно) при выполнении различных физических нагрузок.

Клинический пример № 1. Пациент Ш., 27 лет. Диагноз: огнестрельное пулевое ранение бедра с формированием первичного дефекта кости размером 11 см,

укорочение конечности на 2 см (рентгенологическая картина отсутствия кости на протяжении 9 см, укорочение конечности на 2 см, суммарная протяженность дефекта бедренной кости – 11 см) (рис. 1). Поступил на 3 сутки после ранения, отломки иммобилизированы стержневым одноплоскостным АНФ. Перелом бедренной кости типа IIIa по классификации Gustillo-Andersin (1975). Тяжесть состояния при поступлении соответствовала средней степени (28 баллов по шкале ВПХ-СП). Выполнена операция: ПХО раны, перемонтаж АНФ на более стабильную циркулярную систему (рис. 2). На 14 сутки выполнена конверсия АНФ на погружной остеосинтез интрамедуллярным штифтом с блокированием и пластика зоны дефекта сочетанием имплантируемого геля СфероГель и свободного губчатого аутоотрансплантата из крыла левой подвздошной кости (рис. 3). Огнестрельная рана мягких тканей зажила первичным натяжением в течение 18 суток. С 20 суток была разрешена дозированная нагрузка на конечность. Через 6 месяцев разрешена полная опорная нагрузка на конечность. Рентгенологический контроль через 6 месяцев (рис. 4). По данным рентгенографии дефект бедренной кости замещен состоятельной костной тканью. Результат обследования пациента через 2 года после операции с использованием опросников SF-36 по показателю PF – 28 баллов, LEFS – 76 баллов (рис. 5).

Рис. 1. Рентгенограммы бедра и внешний вид конечности при поступлении

Рис. 2. Рентгенограммы и внешний вид правого бедра после ПХО раны и перемонтажа АНФ

Рис. 3. Рентгенограммы правого бедра и внешний вид конечности после интрамедуллярного остеосинтеза отломков бедренной кости и пластики зоны дефекта композицией имплантируемого геля и аутокости (14-е сутки после ранения)

Рис. 4. Рентгенограммы правого бедра пациента Л., 27 лет, через 6 месяцев после получения ранения

Рис. 5. Анатомо-функциональный и рентгенологический результат лечения пациента через 2 года

Клинический пример № 2. Пациент Х., 20 лет. Диагноз: огнестрельное осколочное ранение костей левой голени на границе средней и нижней трети с формированием первичного дефекта большеберцовой кости 6 см, с повреждением сухожилий мышц разгибателей левой стопы (рентгенологическая картина отсутствия кости на протяжении 5 см, укорочение конечности на 1 см, суммарная протяженность дефекта большеберцовой кости 6 см) (рис. 6). Также диагностирован огнестрельный оскольчатый перелом таранной кости стопы контралатеральной конечности. Перелом костей левой голени типа IIIb по классификации Gustillo-Andersin (1975). Тяжесть состояния при поступлении соответствовала средней степени (27 баллов по шкале ВПХ-СП). Выполнена ПХО огнестрельной раны с иммобилизацией отломков в циркулярном спицевом АНФ. Рана зажила на 23 сутки (рис. 7). Выполнена операция: демонтаж АНФ, интрамедуллярный остеосинтез большеберцовой кости штифтом с блокированием, пластика дефекта большеберцовой кости сочетанием композиции гетерогенного имплантируемого геля и свободным губчатым ауто трансплантатом из крыла левой подвздошной кости (рис. 8). Послеоперационный период – без особенностей. Дозированная опорная нагрузка на конечность разрешена с 14 суток после ранения, полная нагрузка – через 4 месяца. По

данным рентгенографии дефект большеберцовой кости замещен перестроившимся костным ауто трансплантатом и имплантируемым гелем, произошла консолидация отломков через 6 месяцев. Результат обследования пациента через 1,5 года после операции с использованием опросников SF-36: по показателю PF – 27 баллов, LEFS – 68 баллов (рис. 9)

Рис. 6. Рентгенограммы левой голени пациента К., 20 лет, при поступлении

Рис. 7. Рентгенограммы голени и внешний вид конечности перед конверсией АНФ на интрамедуллярный остеосинтез и пластику дефекта большеберцовой кости (24 сутки после ранения)

Рис. 8. Этапы операции костной аутопластики зоны дефекта большеберцовой кости в сочетании с имплантацией гетерогенного геля

Рис. 9. Рентгенограммы голени пациента К., 20 лет, через 6 месяцев (а) и 1,5 года (б) после ранения (кадры присланы пациентом через Интернет)

ОБСУЖДЕНИЕ

Губчатый костный аутооттрансплантат (ГКАТ) является уникальным материалом с точки зрения регенеративной медицины. В нем содержатся все элементы тканеинженерной конструкции костной ткани: достаточное количество коллагена и гидроксиапатита (матрикс); все остеогенные клетки (различной дифференцировки и специфичности), а также достаточный набор медиаторов и экспрессоров молекулярных сигналов, обеспечивающих ремоделирование костной ткани. Однако, наряду с общеизвестными недостатками ГКАТ (малое количество, морбидность донорского места), с точки зрения регенеративной медицины аутооттрансплантат имеет ещё один, более существенный, недостаток – резорбция. Резорбция – процесс закономерный и естественный. Через действие микромолекул и активных веществ, полученных при распаде костной ткани, происходит стимулирование остеогенеза. Однако величина дефекта костной ткани часто превышает возможности остеорегенерации, и процесс становится незавершенным, а в дальнейшем – патологическим (формирование ложного сустава) [12].

Применение матрикса из коллагенсодержащего гидрогеля, по нашему мнению, обеспечило поддержание запущенного костной аутопластикой процесса остеорепаляции, т.е. сформировало действующую тканеинженерную конструкцию, которая в дальнейшем позволила заместить дефект кости в среднефизиологические сроки (в среднем за 7,6 месяца). Безусловно, в процессе остеорегенерации немаловажную роль играют свободнолежащие костные фрагменты и осколки, а также надкостница, которые формируют связи в виде костных балок и таким образом интегрируются в единый костный регенерат [13].

Другим важным элементом нашего подхода к лечению пострадавших с дефектом костной ткани является обеспечение процесса новообразования капиллярной

сети в зоне регенерации и увеличение оксигенации ткани, необходимой для осуществления и завершения остеобластогенеза [14, 15]. Эта задача решалась, прежде всего, применением наиболее стабильных и жестко фиксирующих отломки систем внешнего и внутреннего остеосинтеза. На первом этапе лечения для внешнего остеосинтеза применяли только многоплоскостную конструкцию АНФ с полиаксиальным введением стержней и/или циркулярные спицевые системы. При интрамедуллярном остеосинтезе использовали максимальный диаметр штифта, ремирование канала и блокировку конструкции во все технические отверстия для винтов. Также большое внимание уделялось лечению покровных тканей конечностей, профилактике локального постраневого инфекционного процесса и общего статуса пострадавшего.

Еще одним процессом, позволившим сформировать прочный регенерат и реализовать биомеханический закон Вольфа, являлась физиологическая нагрузка на сегмент. Известно, что микродеформация кости приводит в движение периостеоцитарную жидкость и активирует трансмембранные рецепторы остеокита, таким образом возникает трансформация механических сигналов в биохимические, а в целом – включается механизм ремоделирования костной ткани [16]. Далее, позволяя пациентам нагрузку на конечность, шинированную интрамедуллярной металлоконструкцией, обеспечивали адаптацию внутренней структуры костной ткани к тем механическим силам, которые она должна выдержать [14, 17].

В целом, применение внутреннего стабильно-функционального остеосинтеза способствовало сохранению функционального состояния мышц и суставов поврежденной конечности и формированию правильного стереотипа ходьбы у пострадавшего, что также отразилось на результатах лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая небольшой объем клинического материала и сроки наблюдения, методика требует дополнительного изучения, однако некоторые выводы, данный опыт позволяет сделать.

По нашему мнению, сочетание матрикса из компо-

зиции гетерогенного имплантируемого геля из класса биоактивных гидрогелевых миметиков с костной аутопластикой может создавать активную и жизнеспособную конструкцию (скаффолд), позволяющую с успехом заместить дефект костной ткани.

Многоэтапная хирургическая тактика, интрамедуллярный остеосинтез и сочетание тканевого биомиметика с губчатым аутооттрансплантатом из крыла подвздошной кости обеспечивают физиологическую нагрузку на сегмент и формирование костного регенерата в области дефекта длинной трубчатой кости нижней конечности в среднем через 7,6 месяца после операции.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Такой подход к замещению посттравматических дефектов костей нижних конечностей средней протяженностью $8,8 \pm 3,5$ см может обеспечить улучшение анатомо-функциональных результатов лечения и снизить количество осложнений в сравнении с методом костной аутопластики по Илизарову.

ЛИТЕРАТУРА

1. Effect of Platelet-Rich Plasma on Chondrogenic Differentiation of Adipose- and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells / J.J. Liou, B.B. Rothrauff, P.G. Alexander, R.S. Tuan // *Tissue Eng. Part A*. 2018. Vol. 24, No 19-20. P. 1432-1443. DOI: 10.1089/ten.tea.2018.0065.
2. Основы чрескостного остеосинтеза : [в 3 т.] / под ред. Л.Н. Соломина. М. : Бином, 2014. Т.1. 328 с.
3. Popkov D. Use of flexible intramedullary nailing in combination with an external fixator for a postoperative defect and pseudarthrosis of femur in a girl with osteogenesis imperfecta type VIII: a case report // *Strategies Trauma Limb Reconstr.* 2018. Vol. 13, No 3. P. 191-197. DOI: 10.1007/s11751-018-0320-3.
4. Современное комплексное лечение раненых и пострадавших с боевыми повреждениями конечностей / Л.К. Брижань, Д.В. Давыдов, В.В. Хоминет, А.А. Керимов, Ю.В. Арбузов, Ю.В. Чирва, И.В. Пыхтин // *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2016. Т. 11, № 1. С. 74-80.
5. Замещение обширных диафизарных дефектов длинных костей конечностей / А.П. Барабаш, Л.А. Кесов, Ю.А. Барабаш, С.П. Шпиняк // *Травматология и ортопедия России*. 2014. № 2 (72). С. 93-98.
6. Шастов А.Л., Кононович Н.А., Горбач Е.Н. Проблема замещения посттравматических дефектов длинных костей в отечественной травматолого-ортопедической практике (обзор литературы) // *Гений ортопедии*. 2018. Т. 24, № 2. С. 252-257. DOI 10.18019/1028-4427-2018-24-2-252-257.
7. Хирургическое лечение пациентов с опухолями длинных трубчатых костей верхних конечностей с использованием индивидуальных имплантатов из костнозамещающего материала, созданных по технологиям 3D-печати / Н.Н. Карякин, Р.О. Горбатов, А.Е. Новиков, Р.М. Нифтуллаев // *Гений ортопедии*. 2017. Т. 23, № 3. С. 323-330. DOI 10.18019/1028-4427-2017-23-3-323-330.
8. Использование ауто- и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей (обзор литературы) / Е.А. Анастасиева, М.А. Садовой, А.А. Воропаева, И.А. Кирилова // *Травматология и ортопедия России*. 2017. 23 (3). С. 148-155. DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155.
9. Анализ опыта применения углеродных наноструктурных имплантатов в травматологии и ортопедии / Д. Ю. Борзунов, В.И. Шевцов, М.В. Стогов, Е.Н. Овчинников // *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 2016. № 2. С. 77-81.
10. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор) / Д.С. Кузнецова, П.С. Тимашев, В.Н. Баграташвили, Е.В. Загайнова // *Современные технологии в медицине*. 2014. Т. 6, № 4. С. 201-212.
11. Биологические свойства пленок из регенерированного фиброина шелка / Л.А. Сафонова, М.М. Боброва, О.И. Агапова, М.С. Котлярова, А.Ю. Архипова, М.М. Мойсенович, И.И. Агапов // *Современные технологии в медицине*. 2015. Т. 7, № 3. С. 6-13.
12. Омельяненко Н.П., Слущкий Л.И. Соединительная ткань: (гистофизиология и биохимия) : [монография] : в 2 т. / под ред. С.П. Миронова. М. : Известия, 2010. Т. 2. 600 с.
13. Гололобов В.Г. Особенности регенерации костной ткани при огнестрельных переломах длинных трубчатых костей человека // *Гены и клетки*. 2014. Т. 9, № 4. С. 110-115.
14. Оноприенко Г.А., Волошин В.П. Микроциркуляция и регенерация костной ткани: теоретические и клинические аспекты. М. : Бином, 2017. 184 с.
15. Сакович Е.Ф., Искра Ю.В., Мальцева Л.А. Гипербарическая оксигенация в комплексе интенсивной терапии огнестрельных и взрывных ранений // *Медицина неотложных состояний*. 2015. № 2 (65). С. 147-149.
16. Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling / W. Xiao, Y. Wang, S. Pacios, S. Li, D.T. Graves // *Front. Oral Biol.* 2016. Vol. 18. P. 9-16. DOI: 10.1159/000351895.
17. Анализ регенеративного процесса в области перелома большеберцовой кости (экспериментальное исследование) / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Ю.А. Ключкина, Д.А. Бакланова, Э.Б. Гатина, Э.О. Алиев // *Травматология и ортопедия России*. 2016. № 1 (79). С. 100-107.
18. Fisher S.A., Tam R.Y., Shoichet M.S. Tissue mimetics: engineered hydrogel matrices provide biomimetic environments for cell growth // *Tissue Eng. Part A*. 2014. Vol. 20, No 5-6. P. 895-898. DOI: 10.1089/ten.tea.2013.0765.
19. Gradual fibular transfer by Ilizarov external fixator in post-traumatic and post-infection large tibial bone defects / M.A. Meselhy, M.S. Singer, A.M. Halawa, G.A. Hosny, A.H. Adawy, O.M. Essawy // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2018. Vol. 138, No 5. P. 653-660. DOI: 10.1007/s00402-018-2895-z.
20. Севастьянов В.И. Технологии тканевой инженерии и регенеративной медицины // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014. Т. 16, № 3. С. 93-108. DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-93-108.

REFERENCES

1. Liou J.J., Rothrauff B.B., Alexander P.G., Tuan R.S. Effect of Platelet-Rich Plasma on Chondrogenic Differentiation of Adipose- and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Tissue Eng. Part A*, 2018, vol. 24, no. 19-20, pp. 1432-1443. DOI: 10.1089/ten.tea.2018.0065.
2. Solomin L.N., ed. *Osnovy chreskostnogo osteosinteza* [Fundamentals of transosseous osteosynthesis]. In 3 Vol. M., Binom, 2014, vol. 1, 328 p. (in Russian)
3. Popkov D. Use of flexible intramedullary nailing in combination with an external fixator for a postoperative defect and pseudarthrosis of femur in a girl with osteogenesis imperfecta type VIII: a case report. *Strategies Trauma Limb Reconstr.*, 2018, vol. 13, no. 3, pp. 191-197. DOI: 10.1007/s11751-018-0320-3.
4. Brizhan L.K., Davydov D.V., Khominets V.V., Kerimov A.A., Arbuzov Iu.V., Chirva Iu.V., Pykhtin I.V. Sovremennoe kompleksnoe lechenie ranenyykh i postradavshikh s boevymi povrezhdeniyami konechnostei [Modern complex treatment of the wounded and sufferers with combat limb injuries]. *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova*, 2016, vol. 11, no. 1, pp. 74-80. (in Russian)
5. Barabash A.P., Kesov L.A., Barabash Iu.A., Shpiniak S.P. Zameshchenie obshirnykh diafizarnykh defektov dlinnykh kostei konechnostei [Filling extensive shaft defects of limb long bones]. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii*, 2014, no. 2 (72), pp. 93-98. (in Russian)
6. Shastov A.L., Kononovich N.A., Gorbach E.N. Problema zameshcheniya posttravmaticheskikh defektov dlinnykh kostei v otechestvennoy travmatologo-ortopedicheskoy praktike (obzor literatury) [Management of posttraumatic long bone defects in the national orthopedic practice (literature review)]. *Geniy Ortopedii*, 2018, vol. 24, no. 2, pp. 252-257. (in Russian) DOI: 10.18019/1028-4427-2018-24-2-252-257.
7. Karyakin N.N., Gorbato R.O., Novikov A.E., Niftullaev R.M. Khirurgicheskoe lechenie patsientov s opukholiyami dlinnykh trubchatykh kostei verkhnykh konechnostei s ispolzovaniem individualnykh implantatov iz kostnozameshchayushchego materiala, sozdannykh po tekhnologiyam 3D-pechaty [Surgical treatment of patients with tumors of long bones of upper limbs using tailored 3D printed bone substitute implants]. *Geniy Ortopedii*, 2017, vol. 23, no. 3, pp. 323-330. (in Russian) DOI: 10.18019/1028-4427-2017-23-3-323-330.

8. Anastasieva E.A., Sadovoi M.A., Voropaeva A.A., Kirilova I.A. Ispolzovanie auto- i allotransplantatov dlia zameshcheniia kostnykh defektov pri rezektsiakh opukholei kostei (obzor literatury) [The use of auto- and allografts to fill bone defects for bone tumor resections (review of the literature)]. *Travmatologiya i Ortopediia Rossii*, 2017, no. 23 (3), pp. 148-155. (in Russian) DOI: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-148-155.
9. Borzunov D.Y., Shevtsov V.I., Stogov M.V., Ovchinnikov E.N. Analiz opyta primeneniia uglerodnykh nanostrukturnykh implantatov v travmatologii i ortopedii [Analyzing the experience of using carbon nanostructured implants in traumatology and orthopaedics]. *Vestnik Travmatologii i Ortopedii im. N.N. Priorova*, 2016, no. 2, pp. 77-81. (in Russian)
10. Kuznetsova D.S., Timashev P.S., Bagratashvili V.N., Zagainova E.V. Kostnye implantaty na osnove skaffoldov i kletochnykh sistem v tkanevoi inzhenerii (obzor) [Bone implants based on scaffolds and cell systems in tissue engineering (review)]. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*, 2014, vol. 6, no. 4, pp. 201-212. (in Russian)
11. Safonova L.A., Bobrova M.M., Agapova O.I., Kotliarova M.S., Arkhipova A.Iu., Moisevich M.M., Agapov I.I. Biologicheskie svoystva plenok iz regenerirovannogo fibroina shelka [Biological properties of the films of silk fibroin]. *Sovremennye Tekhnologii v Meditsine*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 6-13. (in Russian)
12. Mironov S.P., red. Omelianenko N.P., Slutskii L.I. *Soedinitelnaia tkan (gistofiziologiya i biokhimiia): monografiia* [Connective tissue (histophysiology and biochemistry: monograph)]. In 2 Volumes. M., Izvestiia, 2010, vol. 2, 600 p. (in Russian)
13. Gololobov V.G. Osobennosti regeneratsii kostnoi tkani pri ognestrelnykh perelomakh dlinnykh trubchatykh kostei cheloveka [Characteristics of bone tissue regeneration for gunshot fractures of human long tubular bones]. *Geny i Kletki*, 2014, vol. 9, no. 4, pp. 110-115. (in Russian)
14. Onoprienko G.A., Voloshin V.P. *Mikrotsirkulatsiia i regeneratsiia kostnoi tkani: teoreticheskie i klinicheskie aspekty* [Microcirculation and regeneration of bone tissue: theoretical and clinical aspects]. M., Binom, 2017, 184 p. (in Russian)
15. Sakovich E.F., Iskra Iu.V., Maltseva L.A. Giperbaricheskaia oksigenatsiia v komplekse intensivnoi terapii ognestrelnykh i vzryvnykh ranenii [Hyperbaric oxygenation in the complex of intensive therapy of gunshot and explosive wounds]. *Meditsina Neotlozhnykh Sostoianii*, 2015, no. 2 (65), pp. 147-149. (in Russian)
16. Xiao W., Wang Y., Pacios S., Li S., Graves D.T. Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling. *Front. Oral Biol.*, 2016, vol. 18, pp. 9-16. DOI: 10.1159/000351895.
17. Akhtiamov I.F., Shakirova F.V., Kliushkina Iu.A., Baklanova D.A., Gatina E.B., Aliev E.O. Analiz regenerativnogo protsessa v oblasti pereloma bolshebertsovoi kosti (eksperimentalnoe issledovanie) [Analysis of regenerative process in the area of tibial fracture (an experimental study)]. *Travmatologiya i Ortopediia Rossii*, 2016, no. 1 (79), pp. 100-107. (in Russian)
18. Fisher S.A., Tam R.Y., Shoichet M.S. Tissue mimetics: engineered hydrogel matrices provide biomimetic environments for cell growth. *Tissue Eng. Part A*, 2014, vol. 20, no. 5-6, pp. 895-898. DOI: 10.1089/ten.tea.2013.0765.
19. Meselhy M.A., Singer M.S., Halawa A.M., Hosny G.A., Adawy A.H., Essawy O.M. Gradual fibular transfer by Ilizarov external fixator in post-traumatic and post-infection large tibial bone defects. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, 2018, vol. 138, no. 5, pp. 653-660. DOI: 10.1007/s00402-018-2895-z.
20. Sevastianov V.I. Tekhnologii tkanevoi inzhenerii i regenerativnoi meditsiny [Technologies of tissue engineering and regenerative medicine]. *Vestnik Transplantologii i Iskusstvennykh Organov*, 2014, vol. 16, no. 3, pp. 93-108. (in Russian) DOI: 10.15825/1995-1191-2014-3-93-108.

Рукопись поступила 10.12.2018

Сведения об авторах:

1. Крюков Евгений Владимирович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва, Россия
2. Брижань Леонид Карлович, д. м. н., доцент, ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва, Россия, Email: brizhan.leonid@mail.ru
3. Хоминец Владимир Васильевич, д. м. н., профессор, ФГБВОУВО «ВМедА им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург, Россия
4. Давыдов Денис Владимирович, д. м. н., доцент, ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва, Россия
5. Чирва Юрий Вячеславович, к. м. н., ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва, Россия, Email: bf-4irva@rambler.ru
6. Севастьянов Виктор Иванович, д. б. н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ФГБУ «ФНЦ трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, г. Москва, Россия
7. Перова Надежда Викторовна, д. б. н., АНО «Институт медико-биологических исследований и технологий», г. Москва, Россия, Email: biomir-centre@yandex.ru
8. Бабич Михаил Иванович, ФГБУ «ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, г. Москва, Россия

Information about the authors:

1. Evgeniy V. Kryukov, M.D., Ph.D., Professor, Corresponding Member of RAS, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
2. Leonid K. Brizhan', M.D., Ph.D., assistant professor, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Email: brizhan.leonid@mail.ru
3. Vladimir V. Khominets, M.D., Ph.D., Professor, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation
4. Denis V. Davydov, M.D., Ph.D., assistant professor, N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation
5. Yuri V. Chirva, M.D., Ph.D., N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation, Email: bf-4irva@rambler.ru
6. Viktor I. Sevastianov, Ph.D. of Biological Sciences, Professor, Honored Scientist of the RF, Federal Science Center of Transplantation and Artificial Organs named after V.I. Shumakov, Moscow, Russian Federation
7. Nadezhda V. Perova, Ph.D. of Biological Sciences, Institute of Biomedical Research and Technologies, Moscow, Russian Federation, Email: biomir-centre@yandex.ru
8. Mikhail I. Babich, M.D., N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation