

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

**ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ**

На правах рукопису

УДК 616.71-001.59-08

**ІВАНОВ ОЛЕКСІЙ МИКОЛАЙОВИЧ**

**ЗАСТОСУВАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ХОРІОНА  
ПРИ РОЗЛАДАХ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ**

(експериментально-клінічне дослідження)

14.01.21 – травматологія та ортопедія

Дисертація

на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Литовченко Віктор Олексійович

доктор медичних наук, професор

Харків 2016

## ЗМІСТ

ВСТУП .....	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ .....	14
1.1. Сучасний стан проблеми лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу.....	16
1.2. Стимуляція остеорепації в сучасних умовах.....	26
1.3. Вплив клітинно-тканинних препаратів на остеогенез .....	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	46
2.1. Загальна характеристика, умови виготовлення та зберігання кріоконсервованого хоріона.....	46
2.2. Методика експериментальних досліджень.....	52
2.3. Загальна характеристика хворих .....	57
2.4. Оцінка результатів дослідженн.....	63
2.5. Статистичне опрацювання результатів лікування хворих з переломами кісток .....	68
РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ХОРІОНА НА ДИНАМІКУ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ .....	69
3.1. Результати гістоморфологічних досліджень .....	69
3.1.1. Динаміка формування хибного суглобу .....	69
3.1.2. Формування регенерату при остеосинтезі кісткових відламків металевим штифтом та при поєднаному застосуванні інтрамедулярного остеосинтезу та кріоконсервованого хоріона.....	73
3.1.3. Формування зрощення кісткових відламків у щурів з хибним суглобом після інтрамедулярного остеосинтезу та в поєднанні з трансплантацією кріоконсервованого хоріона .....	81
3.2. Результати ультраструктурного дослідження регенерату .....	92
3.2.1. Ультраструктурні зміни клітин регенерату при інтрамедулярному остеосинтезі кісткових відламків .....	92

3.2.2. Ультраструктурні зміни клітин регенерату після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі.....	99
3.2.3. Особливості репаративного остеогенезу при переломі стегнової кістки з наступним інтрамедулярним остеосинтезом та застосуванням кріоконсервованого хоріона .....	104
3.2.4. Формування регенерату при інтрамедулярному остеосинтезі відламків хибного суглоба в поєднанні з застосуванням кріоконсервованого хоріона.....	109
<b>РОЗДІЛ 4. ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РОЗЛАДАМИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КІСТОК КІНЦІВОК.....</b>	<b>118</b>
4.1. Лікування хворих з розладами репаративної регенерації кісткової тканини після переломів кісток кінцівок.....	118
4.2. Лікування пацієнтів з сповільненою консолідацією кісткових відламків.....	122
4.3. Лікування постраждалих з незрощеними кістковими відламками.....	124
4.4. Лікування хворих з хибними суглобами .....	130
4.5. Результати лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу.....	137
<b>РОЗДІЛ 5. ВИКОРИСТАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ХОРІОНУ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМАМИ КІСТОК НА ФОНІ РОЗЛАДІВ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ .....</b>	<b>141</b>
5.1. Лікувальна тактика пацієнтів з сповільненою консолідацією кісткових фрагментів .....	141
5.2. Лікувальна тактика пацієнтів з хибним суглобом.....	146
5.3. Лікувальна тактика пацієнтів з переломами, що не зрослися .....	151
5.4. Лікувальна тактика пацієнтів з неоартрозом .....	155
5.5. Результати лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу з використанням кріоконсервованого хоріона.....	158
<b>АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ .....</b>	<b>163</b>

	4
ВИСНОВКИ.....	184
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	186
ДОДАТОК А.....	222
ДОДАТОК Б.....	223
ДОДАТОК В.....	224

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Профілактика та лікування розладів репаративного остеогенезу при переломах кісток не втратило своєї актуальності й сьогодні. Незважаючи на розвиток фундаментальної медицини та постійне удосконалення хірургічних технологій, нерідко виникають порушення консолідації кісткових відламків, а результатом лікування переломів кісток є уповільнення зрощення та незрощення кісткових відламків та утворення хибних суглобів. За повідомленнями спеціалістів такі ускладнення виникають від 5 до 50% та до 33,2% випадків відповідно [1, 30, 40, 41, 74, 85, 86, 87].

Проте необхідно враховувати, що за останні роки зниження травматизму майже в три рази більше, ніж інвалідності, а отже виявляється скритий ріст інвалідності від травм. Наслідки травм опорно-рухового апарату мають важливе соціально-економічне значення у зв'язку з ураженням осіб саме працездатного віку та значною частотою тимчасової і стійкої непрацездатності [30, 43, 63, 64, 134].

Тому наукові та клінічні задачі при лікуванні розладів репаративного остеогенезу при переломах кісток є надзвичайно актуальними для ортопедів-травматологів [91, 99, 106, 107, 114, 116, 195, 196].

Низка аспектів проблеми оптимізації та стимулювання репаративного остеогенезу ще далека від завершення. В ортопедо-травматологічній практиці з цією метою використовується багато біологічних та штучних замінників кісткової тканини. Це і аутотрансплантати, алотрансплантати, демінералізований кістковий матрикс, алюмоксидна кераміка, кораловий та синтетичний гідроксиапатит, біоактивне скло, біфазна кераміка та інші [54, 82, 99, 101, 111, 139, 143, 153, 205, 225].

Найчастіше хірурги використовують аутогенні кісткові трансплантати в різних варіантах [66, 72, 79, 157, 179], і наголошують на їх високих остеоіндуктивних властивостях, здатними забезпечити гарні клінічні

результати. Проте Г.Н. Берченко [14], дослідивши біотрансформацію кісткових аутотрансплантатів, дійшов до висновку, що останні мають слабкі остеогенні потенції, виконують лише роль матриці, на якій при достатній стабільності кісткових відламків формується нова кістка. Суттєвими недоліками аутотрансплантатів є збільшення часу оперативного втручання для їх забору, додаткова крововтрата, біль, ризик виникнення гнійних ускладнень, розсмоктування та зміщення імплантатів.

Використання алотрансплантів досить добре висвітлено в літературі. Більшість дослідників рекомендують поєднувати ауто- та алопластику, особливо при кісткових дефектах, оскільки алокістка здатна виконувати роль фіксатора, повільно перебудовується, а аутоімплантати – стимулювати остеогенез [79, 93, 109, 169]. Проте, на нашу думку, і така методика має низку недоліків: обмежений вибір донорів, антигенну несумісність, можливість інфікування, технічні труднощі, відторгнення алокістки, що, у кінцевому рахунку, зводять нанівець результати лікування. В останні роки координаційний центр трансплантації органів, тканин та клітин МОЗ України пропонує використовувати біоімплантати «Тутопласт», що не мають вказаних недоліків.

Проте, на думку патоморфологів, трансплантат поступово повністю чи частково розсмоктується з наступним заміщенням тканинами реципієнта [14, 15, 93, 94]. Надії на вегетативну збереженість пересадженого кісткового трансплантата, на його приживання, з самого початку біологічно не обґрунтовані, оскільки диференційовані кісткові клітини не здатні до розмноження.

Багато хірургів використовують демінералізований кістковий матрикс в різних клінічних формах його виготовлення, що не дає змоги об'єктивно оцінити остеоіндуктивні можливості та клінічні результати [54, 99, 101, 206]. Основні недоліки його застосування такі ж самі, що й наведені вище.

Наприкінці ХХ сторіччя в клінічній практиці широкого застосування набули штучні замінники кісткової тканини: алюмоксидна кераміка, кораловий та синтетичний гідроксиапатит, комбінації гідроксиапатита та колагену, кальцій-фосфатні матеріали, біоактивне скло, полімерні матеріали та інші [102, 121, 139, 143, 185, 187, 193, 196].

Перевагами застосування кераміки, біоактивного скла, полімерних матеріалів є їх біоінертність, біостабільність, біосумісність, тому такі матеріали доцільно використовувати при кісткових дефектах.

Недоліками використання кераміки, біоактивного скла, полімерних матеріалів є низька стимуляція репаративного остеогенезу та відсутність утворення органічних кістково-імплантатних блоків (кістково-керамічних, кістково-полімерних тощо).

Використання препаратів на основі гідроксиапатита до кінця не вивчено, відсутні загально прийняті тести визначення їх стимулюючої дії на репаративний остеогенез [199].

Таким чином, пересаджений кістковий трансплантат чи синтетичний замінник кісткової тканини є чужорідним тілом, що повністю підлягає заміщенню чи відокремлюється тканиною організму, тому альтернативним є пошук біологічних стимуляторів остеогенезу, які б створювали інтегративні зв'язки між тканинами донора та реципієнта, і мали б змогу виконувати стимулюючу остеорепаративну дію.

Безперечно, що перспективним є методи біологічної стимуляції репаративного гістогенезу [91, 167, 172, 202, 206]. В останні декілька років вчені вивчають доцільність використання клітин та тканин ембріо-фета-плацентарного комплексу з метою оптимізації біологічних процесів [132, 167, 176].

Плацентарні та фетальні тканини містять велику кількість різноманітних стимулюючих факторів, таких як фактор зростання фібробластів, фактор зростання нервів, фактор, що стимулює ріст макрофагальних та еритроїдних

колоній, а також антипроліферативні цитокіни, що попереджують гіперстимуляцію [148, 149].

Зараз медицина створила серйозні передумови для розвитку фетальної терапії та трансплантації клітин. Дослідники передбачають, що введення різними шляхами фетальних клітин в організм дорослої людини за допомогою сітки сигналів активізують спеціалізовані та прогенеторні клітини. Донорські та регенеруючі клітини реципієнта частково чи повністю відновлюють порушений молекулярний та клітинний гомеостаз [34, 35, 91].

Автори отримали позитивний стимулюючий ефект на кісткову тканину при введенні фетотканин в осередок кісткового утворювання [6, 110].

На сьогодні доведено, що клітини хоріальної оболонки секретують цитокіни та фактори зростання, які в тканинах пацієнта стимулюють міграцію та проліферацію клітин сполучної тканини [138].

Таким чином, узагальнюючи невеликий досвід дослідників з цієї проблеми, необхідно підкреслити, що цей напрямок є перспективним, заслуговує уваги та потребує подальшої розробки.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідної роботи кафедри травматології та ортопедії Харківського національного медичного університету «Роль малоінвазивних хірургічних технологій в оптимізації репаративного хондрогенезу та остеогенезу у хворих різних вікових груп», № держреєстрації 0107U001387.

У межах теми автор виконав патентно-інформаційний пошук, розробив показання та методику хірургічної пластики ділянки перелому при порушеннях репаративного остеогенезу, аналізував клінічні, рентгенологічні та функціональні дані, провів їх статистичне опрацювання.

**Мета дослідження:** Покращити результати лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу після переломів кісток кінцівок шляхом застосування кріоконсервованого хоріона.

**Задачі дослідження:**

1. Вивчити стан проблеми лікування хворих з порушеним перебігом репаративного остеогенезу при переломах кісток.
2. Провести оцінку лікувальної тактики та клінічних результатів лікування пацієнтів з порушенням загоєння переломів кісток кінцівок.
3. Дослідити в експерименті динаміку змін клітинних елементів та ультраструктурних перебудов остеоцитів в процесі репаративного гістогенезу кісткової тканини при пластиці кріоконсервованим хоріоном перелому стегнової кістки у щурів.
4. Вивчити в експерименті вплив трансплантації кріоконсервованого хоріона на перебіг репаративного остеогенезу при хибному суглобі стегна у щурів.
5. Обґрунтувати та розробити раціональну хірургічну лікувальну тактику з використанням кріоконсервованого хоріона у хворих з порушеним перебігом репаративної остеорепації після переломів кісток кінцівок.
6. Провести порівняльну характеристику результатів лікування хворих з порушеним остеогенезом, яким виконували різні хірургічні технології.

**Об'єкт дослідження:** порушення перебігу репаративного остеогенезу кісток кінцівок, клінічний ефект хірургічного лікування хворих з дисрегенерацією кісткової тканини.

**Предмет дослідження:** хірургічне лікування хворих з переломами кісток кінцівок при розладах репаративного остеогенезу з використанням кріоконсервованого хоріона.

**Матеріали і методи дослідження.** У дослідженні були використані наступні методи:

- бібліосемантичний з метою дослідження вітчизняного та світового досвіду щодо досліджуваної наукової задачі;
- гістологічний – для вивчення особливостей перебігу репаративного остеогенезу на фоні імплантованого кріоконсервованого хоріона;

– електронно-мікроскопічний з метою дослідження ультраструктурних перебудов остеоцитів в процесі репаративного гістогенезу кісткової тканини при пластиці кріоконсервованим хоріоном;

– клінічний – для обґрунтування хірургічної тактики та оцінки результатів лікування хворих з дисрегенерацією кісткової тканини після переломів кісток кінцівок;

– медико-статистичний – для збору, обробки та аналізу інформації при проведенні дослідження та оцінки достовірності отриманих анатомо-функціональних результатів лікування пацієнтів з порушеним перебігом остеорепації переломів кісток кінцівок;

– математичний – з метою визначення показника якості лікування при використанні існуючих та запропонованої хірургічної технологій.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Уперше вивчена роль впливу імплантованого в зону перелому кріоконсервованого хоріона на репаративний остеогенез, досліджена динаміка змін клітинних елементів при переломах довгих кісток. Досліджено процеси проліферації та диференціювання остеобластів при варіанті порушення остеорепації – хибному суглобі.

Уперше вивчена динаміка ультраструктурних перебудов остеоцитів при переломі стегнової кістки в умовах трансплантації в міжвідламкову щілину кріоконсервованого хоріона.

Уперше досліджена динаміка ультраструктурних змін в остеоцитах при хибному суглобі на фоні пластики кріоконсервованим хоріоном.

Уперше патогенетично обґрунтована роль кріоконсервованого хоріона при хірургічному лікуванні пацієнтів з хибними суглобами, неоартрозами, сповільненою консолидацією та незрощеними кістковими відламками.

Розроблена хірургічна технологія застосування кріоконсервованого хоріона при переломах кісток кінцівок з порушенням репаративного остеогенезу.

Проведений порівняльний аналіз отриманих анатомо-функціональних результатів лікування з застосуванням кріоконсервованого хоріона та існуючими методиками, що підтверджено відсутністю незадовільних результатів.

**Практичне значення одержаних результатів.** У результаті проведеного клініко-експериментального дослідження теоретично обґрунтована та розроблена раціональна хірургічна тактика, що включає пластику кріоконсервованим хоріоном (платекс-хоріальний, хоральна оболонка) всіх варіантів дисрегенерацій кісткової тканини (Патенти України № 58285 та № 62096). Розроблена методика економічно не затратна, проста у виконанні, доступна для всіх ортопедо-травматологічних стаціонарів різних рівнів надання медичної допомоги. Запропонована методика дозволяє підвищити ефективність лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику КЗОЗ «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова, КЗОЗ «Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова», в навчальний процес кафедри травматології та ортопедії і кафедри екстреної та невідкладної медичної допомоги, ортопедії та травматології Харківського національного медичного університету МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Здобувачем самостійно була сформульована ідея дослідження та основні напрямки її реалізації, проведений патентний пошук, розроблений дизайн дослідження, проведений експеримент, зібраний клінічний матеріал, виконаний аналіз та інтерпретація даних клінічного та рентгенологічного досліджень. Здобувач особисто провів статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, сформулював основні положення дисертаційного дослідження, його висновки та рекомендації щодо подальшого впровадження та використання результатів дослідження в клінічній та педагогічній практиці. Здобувач запропонував

ідею пластики кріоконсервованим хоріоном переломів кісток кінцівок при порушеннях репаративного остеогенезу та розробив методику її проведення.

У клінічному обстеженні, лікуванні кожного пацієнта та подальших контрольних оглядах, а також в виконанні експериментальної частини дослідження здобувач брав безпосередню участь. Він є основним автором в розробці патентів України № 58285 «Спосіб моделювання несправжнього суглоба» від 15.07.2003, Бюл. № 7, та № 62096 «Спосіб стимуляції репаративного остеогенезу» від 15.12.2003, Бюл. № 12. Участь співавторів відображена у спільних публікаціях.

**Апробація результатів дисертації.** Результати проведених досліджень повідомлені та обговорені на міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми клітинної та тканинної трансплантології» (Івано-Франківськ – Яремча, 2003), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині» (Одеса, 2003), науково-практичній конференції морфологів «Роль імунної, ендокринної та нервової систем в процесах морфогенезу та регенерації» (Запоріжжя, 2003), II Всероссийском симпозиуме с международным участием «Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий» (Самара, 2004), конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми і досягнення кріобіології і кріомедицини. Структурна і функціональна організація стовбурових клітин за умов дії низьких температур» (Харків, 2005), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми множинних та поєднаних пошкоджень» (Харків, 2012), Харківському товаристві ортопедів – травматологів (Харків, 2003).

**Публікації.** За результатами дисертаційного дослідження опубліковано 8 наукових праць, з них 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, у т.ч. 1 стаття в журналі, що включений до міжнародних

наукометричних баз Index Copernicus, CrossRef, WorldCat, 1 стаття у фаховому зарубіжному виданні, 2 патенти України.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертацію викладено на 229 сторінках друкованого тексту. Складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів, присвячених результатам досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних джерел та додатків. Робота ілюстрована 65 рисунками, містить 28 таблиць. Список джерел літератури містить 276 робіт, у тому числі 195 кирилицею та 81 латиницею.

## РОЗДІЛ I

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Сьогодні травматизм є третьою провідною причиною смертності, яка погрожує економічному та соціальному розвитку [140]. Переломи довгих кісток займають провідне місце у структурі травматизму останніх десятиліть і становлять, за даними різних авторів [4, 116, 126, 169], від 48 до 82,8% всіх ушкоджень кісток скелета; в Україні ушкодження верхньої кінцівки становили 30,8%, нижньої – 36,8% [44, 64]. Тому проблема лікування переломів кісток останні роки зберігає свою актуальність, хоча прогрес в області травматології і ортопедії є безсумнівним [145]. Також залишається невирішеною низка питань, пов'язаних з так званою остеогенною недостатністю [31, 73, 87, 189, 190].

Незважаючи на застосування сучасних медичних технологій, відсоток ускладнень, що виникають у результаті лікування переломів довгих кісток, до теперішнього часу досить великий. До них належать сповільнена консолидація, формування несправжніх суглобів, незрощення відламків [186]. Так, порушення консолидації кісткових відламків при переломах довгих кісток становить від 15 до 50%, а частота розвитку хибних суглобів варіює від 4,7 до 33,2% [182].

За інформацією Американської асоціації ортопедів, з двох мільйонів переломів довгих кісток у США щорічно близько 100 тис. (5%) завершуються незрощенням [82].

За даними вітчизняних дослідників порушення консолидації кісткових відламків при переломах кісток кінцівок складають близько 25% у структурі загальної інвалідності постраждалих від механічної травми, а невдачі лікування таких порушень класичними методами сягають 33%, що понад у два рази перевищує число незадовільних анатомо-функціональних

результатів лікування переломів, а за останні роки відмічається і прихований ріст інвалідності внаслідок травм та збільшення терміну консолідації в кожному третьому випадку (у 32,7% постраждалих) [139, 173].

Проблема лікування розладів репаративного остеогенезу, що виникають після діафізарних переломів кісток, залишається актуальною для сучасної травматології та ортопедії. Випадки розвитку такої патології становлять від 2,5 до 18% [1].

У структурі наслідків травм довгих кісток псевдоартрози стегнової кістки становлять 10,7–30,8%, кісток гомілки – 15–50,6%, плечової кістки – 0,4–30% [49, 131, 153].

Звертає на себе увагу, що серед контингенту з порушеннями репаративної регенерації кісток переважають особи працездатного віку [187]. Дана патологія відзначається стійкою втратою працездатності в 4,9 чоловік на 10000 населення, а утворені при цьому анатомо-функціональні порушення кінцівки є причиною стійкої інвалідності у 11,6–44,9% хворих [2, 111, 155, 216].

Тривале лікування хворих з великими матеріальними витратами, низька ефективність їх лікування, високий рівень інвалідності дозволяють вважати проблему ускладнень при переломах довгих кісток соціальною проблемою, з якою самому пацієнту складно впоратися і він змушений звертатися за соціальною допомогою [146, 245].

З усього вищесказаного можна зробити висновок, що лікування переломів довгих кісток, ускладнених репаративними розладами, є надзвичайно актуальною економічною та медико-соціальною проблемою. Основне завдання сучасної травматології полягає у вдосконаленні існуючих та розробці нових, економічних та ефективних методів лікування.

## **1.1. Сучасний стан проблеми лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу**

Кістка – це складний орган, який виконує механічні та біологічні функції в організмі людини та має складну ієрархічну будову. Кістки беруть участь в обмінних процесах завдяки вмісту основної частини мінеральних речовин організму, створюють специфічне мікрооточення для попередників крові червоного кісткового мозку.

Кісткова тканина являє собою динамічну поліморфну систему, у якій протягом життя людини відбуваються два взаємопов'язані процеси, що складають цикл ремоделювання кістки – резорбція (руйнування старої) і остеогенез (утворення нової) [53, 70, 82, 94]. Тому кісткова тканина та умови її репаративної регенерації постійно знаходяться в полі зору травматологів та ортопедів.

Відомо, що переломи в ділянці компактної (кортикальної) та губчастої (трабекулярної) кісткової тканини відрізняються термінами консолідації, що пов'язано з особливостями її структурної організації [20].

Губчаста кістка більш сприятлива для загоєння переломів, оскільки в її структурі знаходяться елементи, необхідні для формування регенерату. Компактна кісткова тканина характеризується низькою щільністю судин порівняно з губчастою, а також особливостями кровопостачання [88, 89].

Репаративна регенерація - це відновлення тканини після її ушкодження. Механізми фізіологічної та репаративної регенерації якісно єдині та здійснюються на основі загальних закономірностей [160]. Причому репаративна регенерація є в тій чи іншій мірі посиленою фізіологічною [71, 262].

Репаративна регенерація кісткової тканини, або репаративний остеогенез, як теоретична та практична проблема, є провідною у травматології та ортопедії [53, 81, 96, 110, 185, 246]. Дійсно, в ідеалі консолідація перелому

повинна призвести до виникнення кісткової тканини, ідентичної її стану до перелому. Але, на жаль, зрощення перелому є досить тривалим багатостадійним процесом, на який впливає безліч факторів [132].

Згідно з даними Г. І. Лаврищевої, кістка має великий репаративний потенціал [94]. Процеси репаративної регенерації, які нормально протікають, можна прискорити за рахунок активації метаболізму лише в дуже невеликому ступені (прискорення обчислюється днями і тижнями). Уповільнити ж її дуже легко шляхом порушення умов, які сприяють регенерації, що часто буває через недостатнє врахування фізіології кістки.

С. С. Ткаченко та В. В. Руцький вважають, що репаративна регенерація – це складний процес, викликаний руйнуванням кісткових структур, який кількісно перевищує допустимі межі фізіологічної регенерації та спрямований на відновлення анатомічної цілісності та забезпечення функції кістки [176, 177].

О. О. Корж та Н. В. Дедух уявляють процеси регенерації кістки як складне переплетення загальних впливів на системному рівні та місцевих змін тканинного метаболізму, включаючи зміни на молекулярному рівні [84].

За думкою Д. С. Саркісова репаративна регенерація є нічим іншим, як фізіологічною регенерацією, яка протікає в умовах екстремальних впливів на організм, але відрізняється від неї більшою інтенсивністю проявів [159].

Інші автори стверджують, що, на відміну від фізіологічної регенерації, яка за своєю суттю є адаптаційною, репаративна регенерація – це компенсаторний процес, який обумовлює відновлення будови кісткової структури після загибелі частини або цілого органу [94, 112].

Репаративна регенерація кожного типу тканин має свої особливості, але завжди включає процеси розпаду ушкоджених клітин і міжклітинної

речовини, проліферацію клітин, що зберегли життєздатність, їх диференціювання, встановлення міжклітинних зв'язків – тобто інтеграцію та адаптаційну перебудову регенерату. Репаративна регенерація може бути повною і неповною. Повна регенерація (реституція) характеризується заміщенням дефекту тканиною, яка є повністю ідентичною загиблій. Про неповну репаративну регенерацію (субституцію) говорять у випадках, коли дефект заміщується щільною волокнистою сполучною тканиною чи рубцем [53].

Репаративний остеогенез – це багатокomпонентний процес, основними складовими якого є диференціювання клітин, їх проліферація, резорбція загиблої тканини та новоутворення кістки при її ремоделюванні, формування органічного позаклітинного матриксу, його мінералізація. Усі ці процеси реалізуються одночасно, але один з них може бути переважаючим на різних етапах репаративного остеогенезу [68, 167].

Кісткова тканина є унікальною, оскільки здатна відновлювати повністю навіть великі за довжиною дефекти [53, 75, 82, 94].

Відомо, що репаративна регенерація кісткової тканини є складним, генетично запрограмованим процесом. Стадійно-часові характеристики цього процесу залежать від дії низки ендогенних та екзогенних факторів. Перебіг остеорепаративного процесу здебільшого пов'язують з особливостями та інтенсивністю травми, характером ушкодження кістки та м'яких тканин, ступенем посттравматичних розладів периферичного кровопостачання, якістю надання первинної та кваліфікованої медичної допомоги, особливостями відновного лікування, наявністю обтяжуючої супутньої патології [16, 33, 49, 88].

Одне з перших місць серед причин, що сприяють розвитку порушення репаративного остеогенезу, займає несвоєчасність та неадекватність надання кваліфікованої медичної допомоги. Так, експериментально доведено, що при відстроченій іммобілізації відламків при переломі кісток передпліччя,

вже на 3 добу виявляли ознаки порушення процесу кісткової репарації зі збільшенням терміну консолідації в 1,5 рази [47]. Встановлено, що відстрочене зіставлення відламків кісток гомілки за 14 діб призводить до утворення несправжнього суглоба [172], а при відсутності стабільної фіксації відламків терміни формування періостального кісткового зрощення збільшуються не менше ніж у 4 рази [151]. Подальші експериментальні дослідження з вивчення впливу порушених умов регенерації на формування хибних суглобів довели, що порушені умови репаративної регенерації у вигляді відстроченого до 14-ї доби зіставлення кісткових відламків призводять до формування хибного суглоба на 50-ту добу дослідження [183].

При повільному загоєнні перелому відновлення пошкодженої кістки у звичні терміни не відбувається, гальмується ремоделювання і дозрівання кісткової мозолі. Як правило, загоєння настає за рік і більше. Перелом розцінюють як незрощений, якщо протягом 6 міс. відсутні рентгенологічні ознаки загоєння або відсутня позитивна динаміка протягом тримісячного періоду спостереження. При незрощеному переломі відбувається гальмування репаративних процесів і повна зупинка його загоєння [227, 255, 275]. Поняття «сповільнена консолідація» є досить відносним, оскільки терміни зрощення переломів у кожного хворого індивідуальні і залежать від багатьох факторів.

Більшість дослідників відзначає низку факторів, що впливають на кісткову регенерацію. Умовно ці фактори можна розділити на загальні та місцеві.

Загальні фактори пов'язані з загальним станом організму, супутньою соматичною патологією, медикаментозною терапією, що застосовується, віком хворого, наявністю шкідливих звичок тощо. До факторів другої групи відносять відсутність надійної іммобілізації сегмента, недостатню репозицію, фіксацію і порушення кровопостачання кісткових відламків, травматичність

оперативного втручання, порушення тактики лікування, використання масивних металевих імплантатів, що пригнічують процеси кісткової репарації [5, 79, 95, 141, 181, 261].

Важливою ланкою репаративної регенерації є стан кісткової тканини на момент травми, а також ендемічний стан регіону, де мешкає травмована особа [9, 134, 178, 265]. Останнім часом збільшується кількість досліджень відносно впливу несприятливих екологічних факторів на репаративний остеогенез кісткової тканини. Вивчався вплив екологічного оточення людини на структуру і метаболізм кісткової тканини, що, імовірно, може впливати на перебіг репаративної регенерації [149]. Клінічні дослідження довели, що підвищене споживання фтору супроводжується ламкістю кісток, при цьому уповільнюється процес репаративного остеогенезу та формуються несправжні суглоби [157, 164]. Після проведення багатьох експериментів *in vitro* вчені прийшли до висновку про руйнівну дію радіації на кісткову тканину, яка також сповільнює процеси регенерації та збільшує кількість ускладнень [38, 157]. Тому при лікуванні переломів кісток необхідно враховувати дію несприятливих чинників навколишнього середовища на процес регенерації кісткової тканини.

На даний час темою наукових дискусій є питання залежності частоти розвитку порушень остеорегенераторних процесів від механізму травми. Згідно з клінічними дослідженнями, етіологічний фактор травми безпосередньо впливає на процеси загоєння кісткової рани [27].

На перебіг репаративного процесу впливає як вид травмуючого агента, так і характер ушкодження кісткової тканини. За даними ряду авторів, у 55% пацієнтів з порушенням репаративного остеогенезу травма була отримана у результаті дії високоенергетичного травмуючого агента, у 24% – в результаті середньоенергетичної травми та лише у 21% – низькоенергетичної [24, 65, 86]. Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що при дії травмуючої сили високої

інтенсивності відбувається загибель значної кількості клітинних джерел остеорепарації, а збережені клітини зазнають значних морфологічних змін, що, у свою чергу, призводить до порушення їх нормального функціонування [72].

Е. А. Побел наводить цілу низку причин, які призводять до порушення процесів післятравматичної остеорегенерації:

- вік хворого;
- тяжкість травматичного ушкодження (багатоуламкові, відкриті переломи);
- патологічний стан кісткової тканини (остеопенія, остеопороз);
- обтяжений анамнез (колагенози, хронічні хвороби нирок, патологія печінки, ожиріння тощо);
- зниження потенцій остеорегенерації (дефіцит факторів росту, остеокальцитоніну, активної форми гормону вітаміну D<sub>3</sub>, Ca, F);
- ступінь травматичності металоостеосинтезу [131].

Ці зміни спричиняють порушення процесів консолідації кісткових відламків та вимагають проведення заходів з оптимізації репаративного остеогенезу [21, 136, 137].

Кістка є високоспеціалізованою тканиною, яка існує в тісній взаємодії зв'язку з кровоносною системою. Взаємозв'язок шляхів гемоциркуляції в кістковій тканині проявляється як у місцевих нутритивних процесах, у підтримці загальної мінеральної рівноваги внутрішнього середовища організму, так і безпосередньо у фізіологічній та репаративній регенерації кісткової тканини [191, 237]. Тому вагомим чинником, що обумовлює розлади репаративного остеогенезу, є порушення кровообігу в місці ушкодження. Недостатній ступінь кровопостачання зони перелому внаслідок масивного ушкодження м'яких тканин, кістки, відшарування та травматизації окістя, порушення медулярного кровообігу призводять до активізації хондрогенезу та порушення процесу зрощення кісткових відламків [88, 95]. Проведені

дослідження свідчать про особливості структурно-функціонального стану судин при розладах репаративного остеогенезу [10]. Розлади репаративного остеогенезу також можуть бути зумовлені структурно-функціональними змінами судин ушкодженої кінцівки, які визначають особливості його перебігу.

Викликає значний інтерес концептуальна модель механізму компенсації порушень регіонарного кровопостачання при переломах кісток, яку розробили Г. В. Гайко та А. Т. Бруско [32]. Проводячи експериментальні та клінічні дослідження периферичного кровопостачання при переломах, автори дійшли висновку, що в основі відновлення регіонарного кровопостачання після перелому кісток лежить перерозподіл циркуляції крові і реваскуляризація тканин, що втратили життєздатність. Компенсація порушеного регіонарного та місцевого кровопостачання, як правило, настає протягом декількох годин після травми при переломах без зміщення кісткових відламків, без обширного ушкодження м'яких тканин і магістральних судин. Субкомпенсація, або неповна компенсація, супроводжується гіпоксією, яка сприяє розвитку фіброзної сполучної тканини, затримує кісткове та зумовлює фіброзне зрощення кісткових відламків. На ділянках декомпенсації виникають некрози кісткової та м'яких тканин, які і є причиною подовження термінів лікування, формування хибних суглобів та розвитку гнійних ускладнень.

Авторами також розроблені стадії репаративного остеогенезу в їх взаємозв'язку, при цьому кожна стадія характеризується певним морфологічним клітинно-тканинним складом.

Вивчення морфологічних змін при лікуванні перелому кістки, що було проведено з використанням різних методичних підходів, дозволило виділити в регенераційному процесі 2 етапи: I – побудова сполучнотканинної мозолі та заміщення її незрілою, II – перебудову у дефінітивну, сформовану зрілою кісткою, попередницю кісткової мозолі [96].

Згідно патоморфологічному аналізу загоювання кісткових переломів виділяли стадії відновлення дефекту кістки:

I – дестабілізація клітинних елементів;

II – клітинна проліферація;

III – диференціація різного виду тканин (хрящової, фібробластичної, остеобластичної, недиференційованої тканини, схожої на мезенхіму та фібробластичної сполучної тканини);

IV – епігенез остеогенної тканини, при якому проходять процеси прямої метаплазії та атипової енхондральної осифікації та остеїдної модифікації;

V – спонгізація остеїдної тканини та утворення остеонів;

VI – утворення пластинчастої кістки [50].

В іншому варіанті пропонується розрізняти чотири стадії: проліферацію остеобластичних клітин, утворення колагенових волокон, утворення аморфної вуглеводно-білкової речовини та імпрегнація міжклітинної речовини мінеральними солями [156].

Використовуючи нові дані молекулярної біології, біохімії, морфології, імуноморфології та генетики М. О. Корж та Н. В. Дедух виділили п'ять стадій репаративного процесу – запалення, диференціювання клітин і формування тканинспецифічних структур у ділянці травми, реорганізація тканинних структур і їх мінералізація, ремоделювання та завершення [86]. Такої ж думки дотримуються вітчизняні та зарубіжні автори [89, 258].

Взагалі, відновлення кістки – це складний біологічний процес, що вимагає змін в експресії декількох тисяч генів [240]. Частіше консолідація переломів здійснюється шляхом непрямого відновлення кістки, що складається з декількох послідовних етапів – запалення, утворення м'якої мозолі, утворення твердої мозолі та ремоделювання.

Фаза запалення починається безпосередньо після травми і триває до п'яти днів. Вона включає в себе утворення запальної гематоми внаслідок розриву кровоносних капілярів в зоні перелому, міграцію в зону запалення мезенхімальних клітин, нейтрофілів і макрофагів для видалення фрагментів ушкодженої тканини, які потім диференціюються у фіброblastи, остеобласти та хондробласти з утворенням хрящового матриксу [20].

Протягом другої стадії, що триває до 40 днів, відбувається заміщення гематоми фіброзно-хрящовою тканиною шляхом диференціювання мезенхімальних клітин до хондроцитів, а також синтезу матриксу з колагену другого типу. Далі матрикс поступово кальцинується і згодом заміщується кістковою тканиною, синтезованою остеобlastами [236].

Протягом III стадії відбувається осифікація, утворюються кісткові містки між фрагментами переламаної кістки. Процес репаративної регенерації закінчується стадією ремоделювання, коли відновлюються її вихідна форма, структура та механічна міцність [20]. Порушення перебігу будь-якої з цих стадій можуть призвести до уповільнення процесу остеорепації або, навіть, незрощення фрагментів кістки [3].

Гістологічно розрізняють два типи зрощення кісткових відламків – первинне, або пряме і вторинне. Первинне загоєння відбувається завдяки активній проліферації остеогенних клітин на фоні гіперваскуляризації тканин на ділянці перелому [168]. Вторинне загоєння перебігає стадійно [17, 93, 95]. На сьогодні розроблено кілька класифікацій, що описують стадії загоєння перелому [82, 198, 202].

Відомими є дані і про стадійність загоєння переломів, які засновані на конкретних морфологічних перетвореннях у зоні дефекту кістки. Ними є:

- тромбування гематоми;
- організація кров'яного згустку;
- утворення фіброзного предкістного регенерату;

- формування регенерату кістки;
- утворення вторинного регенерату кістки;
- функціональна реконструкція кісткового регенерату [198].

Інші автори за сукупністю структурно-морфологічних і біохімічних змін, що відбуваються в кістковому регенераті, виділяють такі фази регенерації кістки:

I-а – катаболічна, з дезінтеграцією та деградацією оточуючих структур, що входять до складу кістки;

II-а – прогресуюча проліферація і диференціювання клітинних елементів з секрецією органічної основи кісткового регенерату;

III-я – складні біохімічні, біофізичні та фізіологічні процеси, що призводять до появи первинної кісткової структури;

IV-а – утворення пластинчастої кісткової структури, що забезпечує відновлення форми і функції кістки [82].

При зіставленні з наведеними вище дослідженнями оригінально виглядає варіант стадій загоювання перелому кістки (запалення, фагоцитоз, фіброзна мозоль, первинна і вторинна кісткові мозолі), у якому автори [202], описуючи морфологію і послідовність появи різних типів клітин, недостатньо обґрунтовано відокремили фагоцитоз від запалення.

На основі системних уявлень та оцінки результатів численних клінічних та експериментальних спостережень динаміки зрощення кісткових відламків, А. Т. Бруско та Г. В. Гайко визначили фазність і стадійність репаративного остеогенезу [16].

Він розглядається як односпрямований процес, що протікає з закономірною послідовністю морфологічних змін регенерату. Автори виділили наступні стадії загоєння переломів кісток:

- I-а – репаративна реакція;
- II-а – формування зрощення кісткових відламків;

III-я – зрощення кісткових відламків, при якому можливі варіанти: а) первинне кісткове зрощення, б) фіброзно-хрящове зрощення, с) вторинне кісткове зрощення;

IV-а – функціональна перебудова кісткової мозолі і консолідованих кісткових відламків з формуванням органної структури кістки.

Таким чином, проблема регенерації кісткової тканини займає особливе місце у системі біологічних і медичних знань. На сьогодні визначено відмінну особливість регенерації кісткової тканини, а також досягнуто певних успіхів у з'ясуванні біологічних механізмів, що лежать в основі репаративного остеогенезу, сформульовано основні тенденції розвитку напрямку [41].

## **1.2. Стимуляція остеорепарації в сучасних умовах**

Розробка методів регулюючого впливу на репаративну регенерацію кісткової тканини є актуальним завданням сучасної травматології [8, 76, 129]. Використання нових, сучасних фіксаторів не завжди забезпечує повноцінне зрощення кісткових відламків. Часто лікарями не приділяється достатня увага динаміці процесу, впливу нових важливих чинників, раціональним тактичним рішенням.

Так, досвід застосування сучасних малоінвазивних методик остеосинтезу при переломах довгих кісток, яким віддають перевагу лише у 4,7% випадках, вказує на те, що розробкою та вдосконаленням фіксаторів достеменно вирішити проблему кісткової регенерації не вдається [189]. Тому саме на основі системного підходу до вирішення цієї проблеми можна ефективно розробити профілактичні заходи та прогнозувати наслідки загоювання перелому [5].

Питання пошуку способів стимулюючої дії на область перелому з метою скорочення термінів зрощення не є новим. Пошук та забезпечення найбільш оптимальних умов перебігу репаративно-регенераторних процесів при порушенні цілісності кісткової тканини визнано як перспективний та пріоритетний напрямок наукових досліджень нового тисячоліття [189]. На даний час існує велика кількість методів оптимізації остеорепарації.

Так, було запропоновано спосіб спрямованого механічного локального впливу на зону кісткового дистракційного регенерату [80, 188]. Проводилися експериментальні дослідження, у ході яких оцінювалася ефективність механічних і гідродинамічних впливів на формування кісткової тканини на ділянці перелому при стимуляції процесів загоєння кісткової рани [125]. Рядом авторів було відзначено позитивний рефлексотерапевтичний вплив на динаміку репаративного процесу кісткової тканини в умовах черезкісткового дистракційного остеосинтезу [37, 115].

Протягом останніх 50 років інтенсивно вивчалася можливість використання фізичних методів впливу з метою стимуляції остеогенезу. Ці методи не специфічні, але є більш доступними, у більшості випадків неінвазивними, не вимагають спеціальних навичок, коштовного обладнання, характеризуються незрівнянно меншою кількістю ускладнень, у той же час, даючи хороші результати [142].

Застосування фізичних факторів забезпечує стимулюючий вплив і оптимізацію репаративної регенерації кісткової тканини. Досліджено вплив змінного електромагнітного поля високої частоти на процес регенерації кісткової тканини і лікування інфекційних ускладнень, відзначено позитивний вплив електромагнітного поля на процеси регенерації кісткової тканини [48].

Для стимуляції регенерації кісткової тканини широко використовується лазер [46, 175]. У ряді робіт відзначено позитивний ефект застосування механо-акустичних хвиль [51]. Дія ультразвуку також може відзначатися

стимулюючою дією на регенерацію кісткової тканини [29, 108, 222, 229].

Незадоволення хірургів результатами лікування, складність і травматичність оперативних втручань спонукають до пошуку нових засобів і способів впливу на репарацію кісткової тканини. У цій ситуації закономірним постає питання використання для нормалізації механізмів ремоделювання кісткової тканини фармакологічних препаратів.

Цілий ряд досліджень присвячені питанням ефективності остеотропної терапії та доцільності її включення до комплексу лікування постраждалих з переломами кісток або порушенням консолідації кісткових відламків [63, 120, 135, 150]. Проте ці повідомлення, при всій їх актуальності, є досить розрізненими, кожне з них містить обмежену кількість спостережень і розглядає лише окремі аспекти проблеми досягнення загоювання переломів [76].

Доведено, що медикаментозні препарати можуть впливати на різні стадії репаративного остеогенезу. Але взаємодія між препаратами та зрощенням кісткових відламків, їх вплив на формування регенерату на різних стадіях процесу є тими питаннями, які постійно викликають дискусії.

Міжнародне співтовариство з вивчення регенерації після перелому (International Society for Fracture Repair) провело мультидисциплінарну робочу нараду з метою розробки рекомендацій для клінічної практики на основі оцінки даних, наявних у літературі, зі застосування остеотропної терапії при переломах і терапії при переломах на тлі лікування остеопорозу [224]. Одноставно було визнано, що доказової бази практично не існує, тому необхідно продовжувати дослідження у цьому напрямку та їх систематизацію [40].

У джерелах літератури нами зустрічались поодинокі статистичні дослідження, у яких було проведено аналіз частоти порушень

консолідації кісткових відламків у пацієнтів різних вікових груп, що отримували остеотропну терапію або не одержували її зовсім. У результаті було зроблено висновок про позитивний вплив остеотропної терапії на досліджувані процеси [76]. Однак для підтвердження цього з точки зору доказової медицини необхідно проведення подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження.

Особливе значення надається препаратам, що мають вплив на масу та якість кортикальної кісткової тканини, яка відіграє провідну роль не тільки у забезпеченні здатності кістки протистояти механічним впливам, але й у досягненні стабільного остеосинтезу. Одним з таких препаратів є остеогенон, який, за даними гістоморфометрії, суттєво гальмує втрату кортикальної кістки [264].

Дані експериментальних досліджень продемонстрували морфологічні особливості регенерату в області кісткового дефекту при введенні тваринам остеогенону на різних стадіях відтворювального процесу [42]. Експерименти на тваринах довели, що прийом остеогенону мінімізує деструктивно-дистрофічні зміни в новоутвореній кістковій мозолі та збільшує утворення кісткової тканини навколо імплантатів, вживлених у стегнову кістку [18, 247]. Також остеогенон стимулює активність остеобластів, сприяє своєчасному формуванню органічного матриксу регенерату, запобігає виведенню кальцію та сприяє його збереженню в кістковій тканині [60, 85].

Безсумнівний інтерес представляє робота, присвячена вивченню впливу препарату остеогенон на щільність регенерату кісткової тканини при лікуванні хворих з переломами довгих кісток та їх наслідками за допомогою спіральної комп'ютерної томографії.

Використання цього методу дозволило кількісно та якісно оцінити перебіг утворення регенерату в зоні ушкодження та дослідити динаміку його розвитку [101].

Подальші клінічні дослідження продемонстрували застосування остеогенону в лікуванні незрощення кісток при переломах. Наведено дані про ефективність застосування та переносимість остеогенону при лікуванні травматичних переломів в осіб молодого віку. Доведено, що препарат може використовуватися для прискорення процесів консолідації кісткових відламків при травматичних переломах [123].

Застосування остеогенону в комбінації з кальцієм та вітаміном D<sub>3</sub> після операції черезкісткового остеосинтезу у пацієнтів з незрощеннями кісткових відламків свідчило про позитивний вплив цієї терапії на метаболізм кісткової тканини та процеси його ремоделювання. Клінічний ефект остеогенону зумовлений прискоренням кісткового ремоделювання за рахунок активації, кісткової резорбції і кісткоутворення з виразним превалюванням останнього; зростанням потенціалу біоенергетичних реакцій, переважанням локальної регуляції. Клінічно відзначено скорочення термінів лікування, позитивна динаміка мінеральної щільності кісткової тканини, що обумовлено оптимізацією кісткового ремоделювання [194]. Вивчивши вплив комбінованої фармакотерапії, яка включала остеопротектор остеогенон, полівітамінний препарат декамевіт з гіпогомоцистеїнемічною дією та донора оксиду азоту тівортіну, Ю.О. Безсмертний довів її позитивний вплив на відновлення остеорепаративного потенціалу, суттєве підвищення ефективності лікування авітальних типів несправжніх суглобів [8]. Позитивний вплив остеотропної терапії остеогеноном на підвищення ефективності лікування розладів репаративного остеогенезу відзначають й інші автори [22, 39, 83, 91].

У літературі зустрічаються окремі роботи, у яких доводиться, що, хоча остеогенон прискорює утворення кісткової мозолі на 5–6 днів, але процес формування мозолі протікає менш інтенсивно порівняно з іншими стимуляторами (наприклад, цикло-3-форт) [92]. Також препарат має низку

протипоказань, що істотно звужує рамки його застосування в травматології [109].

На сьогодні з метою активізації репаративного остеогенезу використовують синтетичні кальцій-фосфатні біоматеріали у вигляді кераміки або композитів [189]. Ще одним актуальним напрямком є дослідження регенерації кісткової тканини в умовах лікування біфосфонатами. У літературі представлені неоднозначні дані щодо різних біфосфонатів.

Так, існує велика доказова база, що біфосфонати знижують ризик виникнення переломів [230, 260, 272]. Проте у джерелах літератури присутні суперечливі дані з приводу специфіки впливу різних препаратів класу біфосфонатів на процес регенерації та посттравматичного ремоделювання кістки [220, 225].

Згідно з даними преклінічних досліджень про вплив біфосфонатів на репаративний остеогенез, більшість дослідників сходяться на думці, що біфосфонати на ранніх етапах регенерації сприяють формуванню об'ємних регенератів, підвищенню механічної міцності кістки, проте призводять у подальшому до сповільнення процесу ремоделювання регенерату [177, 197, 203, 205, 221, 226, 241, 242, 243, 266, 271]. Провівши експерименти на тваринних моделях, деякі дослідники прийшли до висновку, що біфосфонати не порушують консолідацію кісткових відламків перелому, однак уповільнюють ендохондральне окостеніння [225, 231].

Подальші клінічні дослідження, що оцінюють вплив біфосфонатів на регенерацію кістки, є поодинокими [199, 212]. Не всі клінічні дослідження підтвердили дані, отримані при проведенні експериментальних розробок [200, 259, 273]. Фахівці відзначають, що негативний вплив на ремоделювання кістки на пізніх стадіях регенерації, зазначений в більшості преклінічних дослідженнях, не знижує цінності біфосфонатної терапії, в результаті якої підвищуються міцнісні характеристики кістки і знижується ризик повторних переломів [40, 100, 273].

Вплив кальцитоніну на регенерацію кісткової тканини при переломах став предметом дискусії. Ряд дослідників не відзначили значущого впливу кальцитоніну на темпи утворення кісткової мозолі [209, 239]. Інші роботи навпаки вказують на позитивний ефект препарату на регенерацію [238, 270], а у деяких дослідженнях, навпроти, спостерігалось погіршення якісно-міцнісних характеристик регенерату [223]. Нещодавно проведене дослідження з вивчення впливу кальцитоніну лосося на репаративну регенерацію кісткової тканини в експерименті підтвердило неефективне застосування препарату на стадії репаративного остеогенезу, який охоплює запальний процес [132]. При цьому мало місце сповільнення перебудови відламків материнської кістки і зниження репаративного потенціалу. На думку авторів, більш оптимістичний прогноз може бути зроблений після введення препарату на стадії проліферації, диференціювання клітин і початку формування тканинних структур.

На теперішній час обговорюється питання впливу протизапальних препаратів на регенерацію кісткової тканини. При аналізі досліджень з вивчення впливу нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) на osteo- та хондрогенез продемонстровано, що НПЗП по-різному впливають на диференціювання фібробластів, остеобластів та інших клітин-попередників у культурі мезенхімальних клітин людини [218]. Неоднозначними залишаються результати експериментальних досліджень впливу НПЗП на хондрогенез: одні автори заперечують [269], інші, навпаки, підтверджують наявність ефекту [253]. У результаті досліджень, проведених на лабораторних тваринах, було виявлено безпосередній вплив нестероїдного протизапального препарату ібупрофен на зниження термінів репарації кісткової рани [23].

У літературі є невелика кількість ретроспективних і ще менше проспективних рандомізованих клінічних досліджень з вивчення консолідації переломів при прийомі НПЗП. У подвійному сліпому рандомізованому дослідженні продемонстровано відсутність впливу піроксикаму на

консолідацію переломів [251]. В іншому подібному дослідженні також не було виявлено негативного впливу ібупрофену на темпи консолідації перелому [215]. Однак, на відміну від вищесказаного, Bhattacharyya R. et al. [252] зафіксували більш високий ризик порушень консолідації перелому у пацієнтів, які приймають НПЗП.

Згідно з вищевикладеним, враховуючи дані експериментальних та клінічних досліджень, було зроблено висновок про необхідність проведення великих рандомізованих досліджень, а також про обмеження використання НПЗП у пацієнтів з високим ризиком незрощення [133].

У останні роки з'явилися роботи, присвячені впливу фармакологічних препаратів, що мають антиоксидантну та антигіпоксантичну дію, на оптимізацію репаративної регенерації кісткової тканини. Ці препарати знижують потребу клітин у кисні та пролонгують їхню життєздатність при гіпоксії, інгібують процеси перекисного окислення ліпідів та протеоліз, стимулюють регенерацію, посилюють детоксикацію, покращують мікроциркуляцію і реологічні властивості крові [106]. Проведене експериментально-морфологічне дослідження продемонструвало оптимізацію репаративного остеогенезу при використанні препаратів мексидол і біофен, що дозволило зробити висновок про регенераторні властивості цих лікарських препаратів [107].

Підводячи підсумки, слід зазначити, що поглиблене дослідження препаратів остеотропної дії є важливим для вивчення їх ролі у лікуванні пацієнтів з переломами з метою зменшення ризику розвитку порушень, пов'язаних з уповільненою консолідацією або різними варіантами незрощень.

При незрощених переломах, атрофічних гіповаскулярних несправжніх суглобах і значних дефектах довгих кісток часто необхідна біологічна стимуляція кісткоутворення у вигляді кісткової пластики [235]. Останнім часом велике значення приділяють використанню біологічних

матеріалів з остеоіндуктивними або остеокондуктивними властивостями для оптимізації репаративного процесу. Існує велика кількість досліджень, у яких використовували аутокістку, алокістку, керамічний гідроксиапатит та ін., але проблема профілактики і лікування розладів репаративного остеогенезу все ще є актуальною [33, 84, 102].

У зв'язку з цим принципово важливою є розробка технологій оптимізації репаративного остеогенезу з використанням остеопластичних матеріалів, які б забезпечували відсутність токсичності, бактеріальну і вірусну безпеку, повну біодеградацію, біосумісність, об'єднання властивостей остеоіндукції та остеокондукції [43].

До таких біологічних матеріалів відноситься аутологічно збагачений тромбоцитами фібриновий гель, який являє собою біологічний матеріал з власної крові хворого. Згідно з сучасними даними, тромбоцитарно-фібриновий гель містить велику кількість факторів росту, має стимулюючу та остеокондуктивну здатність впливати на остеогенез за рахунок наявності вищевказаних факторів росту та розгалуженої мережі фібринових волокон [129].

Експериментально доведено ефективність одночасного застосування аутокрові та різних біологічних імплантатів в якості оптимізуючих факторів репаративного остеогенезу [7, 192], оскільки поєднане використання аутокрові та вищеназваних компонентів стимулює метаболічні процеси в остеобластичних клітинних елементах формуючого регенерату.

Для заміщення і відновлення структурної цілісності та підвищення остеогенного потенціалу кісткової тканини в клінічній практиці використовують кісткові трансплантати.

«Золотим стандартом» для заміщення кісткових дефектів вважається аутотрансплантат з губчастої кістки [79, 189]. Так, з біологічної та клінічної точки зору цей матеріал є ідеальним для кісткової пластики. Аутогенна губчаста кістка через відсутність імуногенності має безпосередньо

остеогенні та остеоіндуктивні властивості та ідеальну структуру для остеокондукції, є ідеальним пластичним матеріалом з біологічних позицій, хоча обмежена в об'ємі для забору та механічній міцності [144]. Однак слід зазначити, що можливості отримання аутотрансплантату в достатній кількості для заміщення великих кісткових дефектів є обмеженими [69, 117]. Крім того, взяття аутотрансплантату пов'язане з серйозними ускладненнями, а недоліком способу є нанесення додаткової операційної травми, збільшення крововтрати та часу самого оперативного втручання, анестезії [189, 242].

У літературі описані переваги і недоліки, а також ризики, пов'язані з використанням алоімплантатів [166]. З цих міркувань триває пошук заміників, які були б здатні скласти альтернативу аутотрансплантатам [15]. У джерелах літератури дана характеристика ідеального імплантату, наведено класифікації матеріалів залежно від походження, складу, технології отримання та поведінки в організмі, а також механізми впливу цих матеріалів на процеси регенерації кісткової тканини [217, 228].

За останні роки у світовій пресі накопичилася значна кількість публікацій, присвячених вивченню природи індукційного остеогенезу, що виникає у відповідь на застосування демінералізованих кісткових трансплантатів. Було встановлено, що вони поєднують остеоіндуктивні та остеокондуктивні властивості, які виявляються шляхом вивільнення з екстрацелюлярного матриксу кістки різних активних субстанцій, що сприяють регенерації сприймаючого кісткового ложа [158, 201, 213, 256].

Позбавлені мінеральної основи демінералізовані трансплантати швидше васкуляризируються в організмі реципієнта та заміщуються новоутвореною кістковою тканиною. При комбінованій пересадці демінералізована кістка помітно прискорює темпи перебудови інших трансплантатів біологічного походження [12, 104, 105]. На сьогодні вважається доведеним, що остеоіндуктивні властивості демінералізованих

кісткових трансплантатів визначаються не якоюсь однією хімічною субстанцією, а цілим комплексом індукуючих кісткових морфогенетичних білків, остеогенна активність яких зростає з видаленням мінеральних елементів [208, 274, 276].

Існують поодинокі роботи, у яких наведено дані морфологічного аналізу репаративного остеогенезу та хондрогенезу при імплантації в зону ушкодження суглобового хряща і дефекту кістки гранульованого мінералізованого кісткового матриксу [55, 58].

Особливе місце серед штучних імплантатів займають кальцій-фосфатні матеріали. Численні дослідження показали, що кальцій-фосфатні матеріали порівняно з іншими біоматеріалами мають унікальні властивості, що сприяють їх використанню при заміщенні кісткових дефектів [121, 195]. Ці матеріали за своїм складом є близькими до кісткової тканини людини та індукують біологічні реакції, схожі з такими при ремоделюванні кістки [14, 204, 248].

Згідно з даними літератури, кальційвміщуючі імпланти (імпланти з мармурової муки) є також біосумісними, вони піддаються біорезорбції, мають остеоіндуктивні властивості [193].

На сьогодні рекомендації відносно вибору метода лікування при порушеннях процесів остеорепації досить суперечливі. Незадовільні результати лікування зустрічаються при використанні як одного, так і другого методів.

На думку В.Г. Климовицького та ін. [77], вибір лікувальної тактики при кістковій дисрегуляції повинен починатися з пошуку та усунення чинників, які шкодять перебігу репаративного остеогенезу.

Так, для досягнення зрощення в зоні псевдоартрозу довгих кісток Ю.А. Барабаш та ін. [78] вважають, що провідним методом є компресійний остеосинтез апаратом зовнішньої фіксації. При цьому, на думку авторів, оголення, заміщення та кісткова пластика необов'язкові. Якщо оперативний

остеосинтез при хибному суглобі виконується заглибним фіксатором, то автори рекомендують освіжувати кісткові кінці в місці перелому, виконувати щільне з'єднання відламків у правильному положенні, проводити біологічну стимуляцію регенерації за допомогою кісткової пластики, синтетичними матеріалами або остеоперфорацією.

У травматології було розроблено ряд ефективних методів черезкісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу, здатних оптимізувати репаративні властивості кісткової тканини. Однак, реальні терміни зрощень кісткової тканини продовжують залишатися значними. Поява нових технологій, заснованих на застосуванні біоактивних інтрамедулярних імплантатів, покликана не тільки гарантувати позитивний результат лікування переломів довгих кісток, але й скоротити терміни остеосинтезу та знизити кількість ускладнень [124, 138].

На сьогодні відсутня і єдина думка відносно тактики оперативного лікування, а саме часу, обсягу та способів фіксації кісткових відламків, показань до зміни фіксаторів. Вітчизняний вчений К.М. Климов [74] ще декілька десятиріч тому назад сформулював основні принципи оперативного лікування переломів, що не зростаються, та хибних суглобів довгих кісток, у яких чітко вказав на показання до оперативного лікування:

1. Сповільнене утворення кісткової мозолі – оперативне лікування не показано.
2. Перелом, що не зростається, без наявної тенденції до зрощення або хибного суглоба – кісткова пластика нераціональна. Щадна операція.
3. Перелом, що не зростається з тенденцією до утворення хибного суглоба – міцний та стабільний остеосинтез за типом внутрішнього протезу.

При виконанні оперативного втручання рубцеву тканину, що оточує кісткові відламки, автор пропонує не видаляти, а економна резекція волокнистої і хрящоподібної тканини необхідна лише для співставлення

кісткових фрагментів. На основі попередніх морфологічних досліджень автор стверджує, що склерозні кінці кісткових відламків здатні до остеорепації. Хоча серед клініцистів є стала думка, що потенційні репаративні можливості в склерозованій тканині зведені на нівець, а остання підлягає обов'язковому видаленню.

Дискусійним є і перший постулат, оскільки є прибічники оперативного лікування, навіть ревізійного остеосинтезу при сповільненій консолідації кісткових відламків. А.В. Калашніков та А.Т. Бруско [65] наголошують на об'єктивізованій оцінці процесів загоювання переломів кісток, що дає змогу відмовитися від надмірного розширення показань до оперативного лікування хворих зі сповільненим зрощенням кісткових відламків та необхідності остеосинтезу у випадках, коли можливості консервативного лікування вичерпані.

Загальними правилами проведення оперативних втручань при різних видах дисрегенерацій є максимально можливе збереження кровопостачання кінців відламків, забезпечення максимально можливої площини контакту, видалення нежиттєздатної кісткової тканини та надійна фіксація відламків [77].

В.Г. Климовицький та ін. [77] запропонували наступні підходи до лікування виявлених дисрегенерацій.

Так, при лікуванні гіпертрофічних несправжніх суглобів однокісткових сегментів проводять осьову компресію між відламками. Під час цієї процедури відбувається руйнація та резорбція кісткової та рубцевої тканини, відновлюються запальні процеси в міжвідламковій зоні та відновлюються процеси остеорепації. На двокістковому сегменті (гомілка) попередньо необхідно обов'язково виконати остеотомію малогомілкової кістки, що виконує роль розпірки. Автори вважають, що під час оперативного лікування гіпертрофічних несправжніх суглобів необхідності втручатися в ділянку

ушкодження в більшості випадків потреби немає. Винятки становлять випадки видалення металевого фіксатора.

Лікування оліготрофічного виду дисрегенерації, на думку авторів, потребує обов'язкового втручання на осередку ушкодження з метою активації зниженого остеогенного потенціалу шляхом різних хірургічних прийомів (кістково-окісткова декортикація, тунелізація за Беком тощо).

Лікування гіпотрофічної форми розладів репаративного остеогенезу автори вважають найбільш проблематичним, оскільки остеорепаративний потенціал в даному випадку практично відсутній. Оперативне лікування обов'язково повинно включати втручання в ділянці несправжнього суглоба. Інтраопераційно виконується резекція змінених кінців фрагментів з наступним перекриттям зони незрощення кортикально-губчастим трансплантатом. Вибір того чи іншого способу заміщення кісткового дефекту повинен здійснюватися індивідуально з урахуванням можливостей хірурга.

З метою оптимізації умов формування регенерату кістки, скорочення термінів лікування і профілактики ускладнень використовують метод спрямованої стимуляції процесу регенерації кісткової тканини шляхом застосування інтрамедулярних спиць з кальцій-фосфатним покриттям [232]. Було вивчено морфологічні особливості кісткоутворювального процесу при консолідації кісткових відламків довгих кісток в умовах інтрамедулярного введення фіксаторів з біоактивним кальцій-фосфатним покриттям з гідроксиапатиту. Результати дослідження свідчать, що інтрамедулярні фіксатори з покриттям з гідроксиапатиту позитивно впливають на перебіг та інтенсивність репаративного кісткоутворення при загоєнні перелому [58, 59, 148, 207, 219, 233].

Відомо, що один із способів стимуляції остеорепарації полягає у стимуляції локальних джерел остеогенезу шляхом створення наскрізних каналів в метафізах і діафізах довгих кісток (тунелізація)

або дірчастого дефекту (остеоперфорація), що спрямовано на стимуляцію внутрішньокісткового кровообігу [98]. Дослідження морфологічних особливостей репаративного кісткоутворення при загоєнні переломів великогомілкової кістки в умовах черезкісткового остеосинтезу і порушення локального джерела остеогенезу в контралатеральній кінцівці встановили, що остеоперфорація активізує репаративне кісткоутворення, прискорює компактизацію і розбудову новоствореної кісткової тканини, збільшує ступінь її зрілості та забезпечує формування повноцінного кісткового регенерату в більш ранні терміни [56, 268].

Вивчені дані вказують на невирішеність проблеми стимуляції репаративного остеогенезу, оскільки кожен з методів, поряд з позитивними властивостями, має і свої індивідуальні недоліки. У зв'язку з цим існує необхідність пошуку нових чинників, що покращують оптимальні умови кісткової регенерації.

### **1.3. Вплив клітинно-тканинних препаратів на остеогенез**

Клінічні спостереження свідчать, що перспективи поліпшення результатів лікування переломів кісток тільки за рахунок вдосконалення з'єднання і утримання відламків в основному вичерпані [73].

У зв'язку з цим, використання досягнень клітинної біології та клітинних технологій є одним з актуальних експериментально-клінічних напрямів у розвитку лікування пацієнтів травматологічного та ортопедичного профілю [189, 190, 191].

Клітинні технології являють собою сукупність методів, що включають різні варіанти тканинної інженерії, клітинної трансплантації, гено- та цитокінової терапії. Це порівняно новий напрямок у медицині,

який розвивається лише кілька десятиліть [13]. Один з ортодоксальних напрямів диференціювання мезенхімних стовбурових клітин дорослого організму – остеогенний. За певних умов мультипотентні мезенхімальні стовбурові клітини (ММСК) диференціюються в клітини хрящової і кісткової тканини. На цьому ґрунтується застосування ММСК у терапії при ушкодженні кісткової тканини. Як правило, потреба в клітинній трансплантації виникає в разі розвитку стану, так званої, «остеогенної недостатності», коли власний камбіальний резерв скелетних тканин організму не в змозі забезпечити належний процес остеорепації [34].

Експерименти, проведені на щурах, продемонстрували властивості ММСК, що сприяють повному зрощенню трансплантата і передіснюючої кістки [110, 152].

Клітинні технології застосовують при лікуванні несправжніх суглобів. Запропоновано стимуляцію процесів кісткоутворення шляхом введення в ділянку несправжнього суглоба ембріональних ксеноклітин [11], ауто трансплантація кісткового мозку [163, 257], введення протеїнових субстанцій [206, 270], культивованих фібробластів і мультипотентних мезенхімальних стовбурових клітин [99, 174]. Групою вчених наведено результати клінічної апробації лікування несправжніх суглобів методом пересадки демінералізованого кісткового матриксу, віталізованого мультипотентними мезенхімальними стовбуровими клітинами [179].

Одним з методів оптимізації хірургічного лікування післятравматичних порушень кісткового зрощення відламків є метод ауто трансплантації клітин кісткового мозку, сформульовано показання до пункційної стимуляції остеогенезу і доведено переваги запропонованого методу [119]. Добрі результати показало застосування аутогенного кісткового мозку спільно з кристалічним хімотрипсином [122, 182].

Однак, інвазивність процедури отримання кісткового мозку, обмеженість в об'ємі, зменшення вмісту стовбурових клітин з віком призвели до необхідності пошуку альтернативних джерел стовбурових клітин [28, 196]. Таким джерелом є пуповинна кров, з якої можна виділити мезенхімальні стовбурові клітини, які необмежено діляться, здатні диференціюватися в кісткові клітини при культивуванні в спеціальних середовищах [214, 234]. Отримані дані про властивості клітин пуповинної крові обґрунтовують мету її використання у якості альтернативного (кістковому мозку) джерела стовбурових клітин для лікування захворювань опорно-рухової системи [184].

З метою оптимізації та стимуляції відновних процесів перспективним напрямком є застосування клітинної та тканинної фетотерапії [36, 130, 154]. Доведено, що фетальні тканини та клітини мають значно більший пластичний потенціал, ніж зрілі структури. Фетальні клітини здатні до диференціації залежно від мікрооточення, а темп їх проліферації є істотно вищим, ніж проліферація зрілих соматичних клітин [35].

Це відкриває новий перспективний самостійний медичний напрямок, оскільки фетальна терапія заснована на трансплантації фетальних тканин, клітин та їх екстрактів з метою активізації множинних резервних можливостей організму реципієнта [19, 114]. У якості джерела фетального матеріалу можуть виступати як нежиттєздатні плоди людини, так і плоди здорових тварин [45, 67, 161]. Дія отриманої біомолекулярної маси заснована на принципі органно-тканинної подібності (органного тропізму) [244, 249]. На теперішній час ведеться розробка технологій фетальних трансплантацій і раціональних схем їх застосування при різних патологічних станах, у тому числі і опорно-рухової системи [147, 250, 254].

Використання фетальних препаратів стало предметом експериментальних досліджень. Як показали дослідження, ембріональні кістки мають виразну біологічну активність щодо процесу репаративної регенерації. Трансплантат з кісток плоду не містить мінеральних солей, кісткового мозку і жиру, має низькі антигенні властивості і є не тільки матрицею для новоутвореної кістки, але й стимулююче впливає на процеси регенерації [62]. Однак, як свідчать окремі дослідження, стимулюючий ефект ембріональної тканини є нетривалим, тому виникає необхідність повторного введення [52]. У подальших експериментах ембріональні кісткові тканини використовували спільно з композитними імплантатами для стимулювання процесів остеорепації при хірургічному лікуванні хворих з патологією опорно-рухового апарату [25].

Доведено, що біоімпланти фетальної кісткової тканини, стимулюючи репаративний остеогенез, дозволяють скоротити терміни і поліпшити анатомо-функціональні результати лікування діафізарних переломів [26, 61, 103]. Використання екстракту фетальної кісткової тканини у якості стимулятора остеогенезу продемонструвало позитивні результати в інших дослідженнях [170]. Ін'єкції фетальної кісткової тканини серединау дистракційного регенерату сприяють активізації десмального остеогенезу та його осифікації. Аутокістка привносить ангіогенний тип кісткоутворення, а демінералізований кістковий трансплантат, фетальні тканини створюють хрящову основу, привносячи онтогенетичні ознаки в утворення кістки [6].

Подальші клінічні дослідження продемонстрували ефективність препаратів плаценти при лікуванні розладів репаративної регенерації кісткової тканини при переломах кінцівок [113].

В останні роки інтерес вчених привернуло використання кріоконсервованого хоріона (препарат Платекс-хоріальний, хоріальна

оболонка) в якості біологічного стимулятора остеорепарації. Доведено поліфункціональність кріоконсервованого хоріона в ендокринному та імунологічному відношенні, як і те, що він стимулює регенеративні процеси шляхом проліферації клітин сполучної тканини [143].

Проаналізувавши доступні літературні джерела, можна прийти до висновку, що подальше вивчення впливу клітинно-тканинних препаратів на процеси, пов'язані з розладами репаративного остеогенезу, є перспективним напрямком.

Лікування хворих з післятравматичними порушеннями кісткової регенерації, є одним з пріоритетних напрямів у сучасній травматології та ортопедії, оскільки дана патологія характеризується високою частотою виникнення, значними показниками інвалідизації працездатного населення.

Крім удосконалення способів репозиції та фіксації кісткових відламків, актуальним напрямком сучасних досліджень є вивчення механізмів репаративної регенерації кісткової тканини та способів впливу на неї. Цілий ряд досліджень присвячено питанням ефективності остеотропної терапії та доцільності її включення до комплексу лікування розладів репаративного остеогенезу. Однак високий відсоток ускладнень свідчить про те, що існуючі в широкій клінічній практиці традиційні підходи до лікування хворих з переломами довгих кісток не завжди можуть вважатися задовільними.

Аналіз сучасного стану проблеми лікування хворих з розладами кісткової регенерації після переломів показує, що, незважаючи на численні дослідження, є ціла низка спірних і невирішених питань. Найбільш важливими з них є проблема оптимізації репаративного кісткоутворення, тобто створення найбільш сприятливих умов для реалізації власних остеогенних можливостей організму.

У зв'язку з цим, великий теоретичний та клінічний інтерес являє подальше вивчення та практичне використання таких потужних стимуляторів репаративного остеогенезу, якими є клітинно-тканинні препарати. Однак розробка питань оптимізуючого і стимулюючого впливу біопрепаратів на процес репаративної регенерації кісткової тканини до теперішнього часу залишається все ще не вирішеною проблемою, а тому вимагає подальшого вивчення з метою розробки нових, патогенетично обґрунтованих та ефективних методик впливу на порушений остеогенез.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Загальна характеристика, умови виготовлення та зберігання кріоконсервованого хоріона

Кріоконсервований хоріон (препарат Платекс-хоріальний, хоріальна оболонка), що був застосований в дослідженні, наданий Інститутом проблем кріобіології та кріомедицини НАН України згідно до рішення Вченої ради про малі клінічні дослідження та на замовлення Міжвідомчого центру кріобіології та кріомедицини НАН, НАМН України, МОЗ України.

Хоріальна оболонка – це ворсинчаста оболонка, завдяки якій плід кріпиться до стінки матки.

Кріоконсервований хоріон містить наступні фізіологічно-активні речовини:

- чинники росту, проліферації та диференціювання усіх типів клітин у рані, у тому числі й фібробластів, та стимуляції продукції позаклітинного матриксу (колаген та інші);

- бета-трансформуючий чинник зростання  $TGF\beta$ , що стимулює хемотаксис фібробластів та утворення ними волокон колагену, еластину, фібронектину;

- епідермальний чинник зростання EGF, який стимулює розмноження прогеніторних клітин, посилює проліферацію та міграцію кератиноцитів;

- альфа-трансформуючий чинник зростання  $TGF-\alpha$ , який впливає на ангиогенез;

- чинник зростання кератиноцитів KGF, що прискорює епітелізацію та загоєння ран;

- чинники росту нервів;

- чинник, що стимулює ріст макрофагальних та еритроїдних колоній;
- антипроліферативні цитокіни, що попереджують гіперстимуляцію;
- білкові та пептидні гормони (плацентарний лактоген, пролактин, ХГ, СТГ, АКТГ, лютеїнізуючий, фолікулостимулюючий, ТТГ, ТЗ, Т4, альфа-мікроглобулін фертильності);
- стероїдні гормони (естрогени, прогестерон, тестостерон, кортизол та інші);
- ліпіди (фосфоліпіди, нейтральні жири);
- вітаміни (А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>9</sub>, С, Д, Е, РР та інші);
- ферменти білкового обміну (протеази, дезамінази, оргіназа), вуглеводного обміну (діастаза, інфертаза, лактаза, карбоксилаза, глюкозо-6-фосфатаза);
- ферменти дихання (оксидаза, дегідрогенази, ЦХО, НАД, НАДФ, СДГ, ЛДГ та інші), маркерний фермент – лужна фосфатаза;
- мембраноасоційовані протеїни, альбумін сироватки, імуноглобулін G, трансферин, протеїни вагітності, розчинні плацентарні протеїни, альфа- фетопротеїн;
- гіпоталамічні та гіпофізарні нейропептиди (кортикотропний рилізінг-гормон, соматостатин, гонадотропний рилізінг-гормон);
- нейрогормони (опіоїдні пептиди), ендорфіни, енкефаліни;
- РНК.

Технологія збереження та використання кріоконсервованого хоріона (препарату Платекс-хоріальний, хоріальна оболонка). Забір плаценти проводили зразу після пологів. Останню досліджують згідно до законодавчої бази України з дослідження органів та тканин, що будуть використані як трансплантати (біоімпланти), а саме:

1. Приказ МЗ СРСР № 408 от 12.07.1989 г. «О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в стране»: HBC, HCV, HDV.
2. Наказ МОЗ України № 204 від 29.12.1992 р. «Про організацію лабораторної діагностики сифілісу в Україні».

3. Наказ МОЗ України № 106 від 20.06.1994 р. «Про обстеження донорів на гепатит С».

4. Контроль стерильності консервованої крові, її компонентів, препаратів, консервованого кісткового мозку, плазмозамінників та консервуючих розчинів, умов їх заготівлі (інструкція). Затверджено Наказом МОЗ України № 164 від 05.07.1999 р. «Обстеження на відсутність контамінації бактеріальною і грибовою мікрофлорою».

5. Закон України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людині» від 16.07.1999 року №1007 – XIV.

6. Закон України «Про запобігання захворювання на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та соціальний захист населення» (1972-12).

7. Закон України «Про внесення змін до закону України "Про запобігання захворювання на СНІД та соціальний захист населення».

8. Наказ МОЗ України № 120 від 25.05.2000 р. «Про вдосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД».

9. Наказ Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України № 115 від 07.12.2001 р. «Про перелік заходів щодо попередження переносу інфекційних захворювань при трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів людині»: ВІЛ, HBV, HCV, сифіліс, ЦМВ.

Також при дослідженні користувалися вимогами Європейської асоціації тканинних банків та протоколу «Єврокорд» (Barcelona cord blood bank project), згідно до яких матеріал досліджували серологічними методами на HbsAg: N, HCV (HCV antibody): N, HIV (anti HIV 1+2, EIA):N, Syphilis (RPR): N, CMV (IgG + IgM): P.

Після трикратного дослідження плаценти, у разі отримання 100% негативних результатів, відокремлюють хоріальну оболонку, яку піддають замороженню при температурі  $-196^{\circ}\text{C}$  у рідкому азоті, після чого препарат розфасовують у спеціально розроблену упаковку (рис. 2.1).



Рис. 2.1. Кріоконсервованний хоріон в специфічній тарі (нунці та пакеті)

Зберігають кріоконсервованний хоріон (препарат Платекс-хоріальний, хоральна оболонка) в умовах кріолабораторії Інституту проблем кріобіології та кріомедицини НАН України, м. Харків, у специфічній тарі (нунках – пластикових герметичних ємкостях з кришкою – закруткою або у двох поліетиленових пакетах) у дюарах при температурі  $-196^{\circ}\text{C}$  в рідкому азоті (рис. 2.2).

Для транспортування препарату останній за допомогою спеціального черпаку виловлюють з рідким азотом з дюару та переносять у термос (рис. 2.3)

Перед застосуванням відкривають кришку термоса, виймають препарат та розміщують на водяній бані при температурі  $+37 \pm 2^{\circ}\text{C}$  протягом 5 хв для відігрівання (рис. 2.4).



Рис. 2.2. Дюари для збереження препаратів у кріолабораторії  
Інституту проблем кріобіології та кріомедицини  
НАН України, м. Харків



Рис. 2.3. Термос з препаратом кріоконсервованого хоріона  
у нунці в рідкому азоті

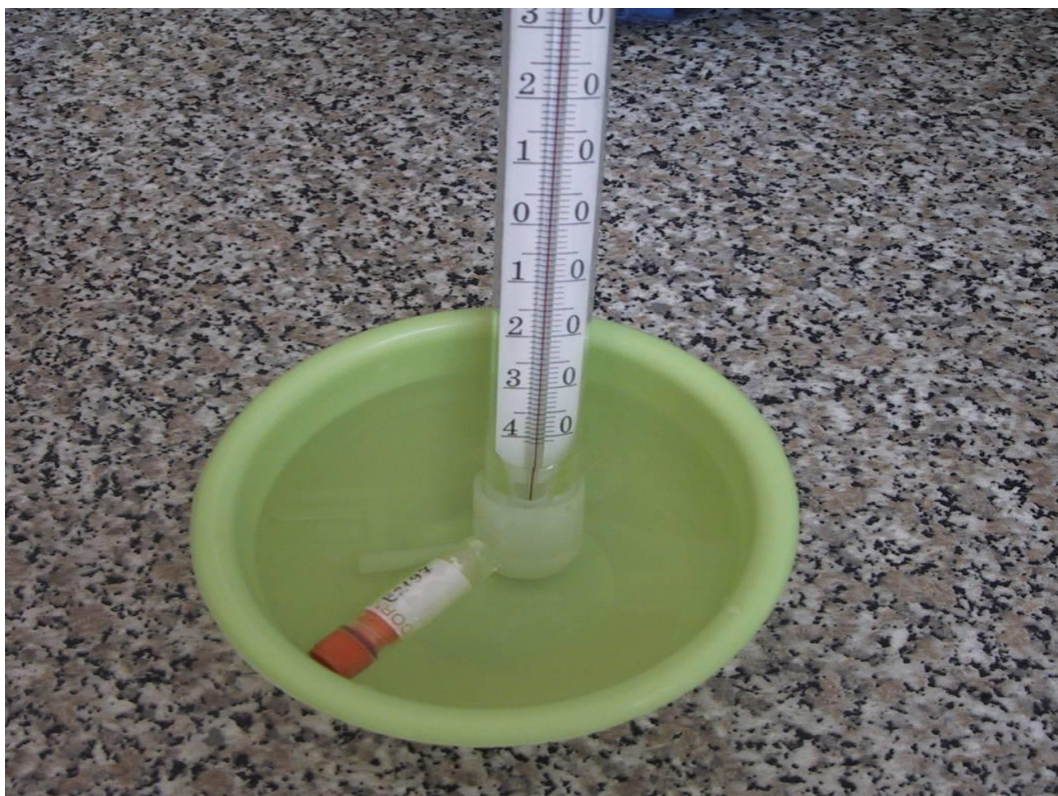


Рис. 2.4. Кріоконсервований хоріон у нунці на водяній бані

Після розморожування необхідно впевнитися в цілісності та герметичності контейнера. Не підлягає застосуванню препарат з порушеною цілісністю або маркуванням. У випадку розгерметизації контейнера під час розморожування препарат застосуванню не підлягає. Розморожені контейнери обробляють 70% етиловим спиртом, після чого при дотриманні правил асептики контейнер відкривається і його вміст переносять у 200 мл 0,9% ізотонічного розчину натрію хлориду на 10 хв при кімнатній температурі, після чого препарат виймають з розчину і використовують. Термін зберігання відігрітого препарату до його застосування не повинен перевищувати 2 год при температурі зберігання від 4 до 7 °С.

Біопрепарати, що застосовані в дослідженні, виготовляли та зберігали в Низькотемпературному банку біологічних об'єктів Інституту проблем кріобіології та кріомедицини НАН України. Україна підписала

Конвенцію ради Європи про захист прав та достоїнств людини у зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини, тому в наукових закладах створені Комітети з біоетики, які розглядають питання регламенту клінічних і наукових досліджень на всіх етапах роботи з ембріональними тканинами. Кожен біопрепарат має паспорт, який підтверджує безпечність біологічного матеріалу для пацієнта.

Клінічні дослідження були проведені за згодою Комітетів з біоетики Інституту проблем кріобіології та кріомедицини НАН України та Харківського державного медичного університету. Кількість пацієнтів, яким проводили клінічні випробування, затверджені Вченою Радою ХНМУ. Усі пацієнти давали письмову згоду на участь у клінічних випробуваннях за встановленою формою, заповнювали паспорт біологічного матеріалу та протокол трансплантації (Додаток А, Б).

## **2.2. Методика експериментальних досліджень**

Експериментально-морфологічне обґрунтування оптимізації процесів перебігу репаративного остеогенезу при переломах кісток, а саме при сповільненій консолидації кісткових відламків та лікуванні хибних суглобів, було нами проведено на 104 статевозрілих щурах масою 180 – 200 г. З цією метою нами був використаний препарат хоріальної оболонки – кріоконсервований хоріон.

Для вивчення впливу кріоконсервованого хоріона на процес загоювання перелому в умовах порушення репаративного остеогенезу нами спочатку було розроблено модель хибного суглоба стегнової кістки на щурах.

Модель експерименту була опрацьована на 24 щурах, яких утримували в умовах віварію, та які мали відносно стабільний гормональний фон. У день проведення експерименту проводили ретельний клінічний огляд тварин:

враховували їх рухову активність, стан шкіряного покриву. Тварин, у яких відмічали відхилення від звичних норм поведінки, відбраковували.

Оперативні втручання виконували з дотриманням правил асептики та антисептики під гексеналовим наркозом (з розрахунку 0,1 мл 10% розчину на 100 г маси). Щура фіксували на станку м'якими шворками в положенні на спині, виголену ділянку шкіри зовнішньої поверхні стегна обробляли 2% спиртовим розчином йоду тричі. Після підготовки операційного поля по зовнішній поверхні стегна проводили розтин шкіри, м'яких тканин, здійснювали доступ до кістки. За допомогою остеотому в середній третині діяфіза моделювали поперечний перелом стегнової кістки, після чого в міжфрагментарну зону вводили стерильну поліетиленову плівку. Остеосинтез не виконували. Рану зашивали пошарово.

Спостереження за дослідними тваринами проводили щоденно протягом всього терміну експерименту. Оцінювали клінічний стан тварин, особливості їх поведінки, навантаження на оперовану кінцівку, наявність набряку та деформації на ділянці стегна на рівні перелому. При дослідженні оперованих кінцівок патологічна рухливість на ділянці оперованого стегна зберігалася, але з часом вона набувала тугорухомості. З експерименту виводили по 4 щура шляхом передозування гексеналу у строки після оперативного втручання: 3, 7, 14, 21, 28 та 56 діб.

Утворення моделі хибного суглоба підтверджено гістологічним дослідженням. За даними цієї експериментальної частини був отриманий патент України № 58285 А.

Дослідні тварини були поділені на чотири групи.

Тваринам першої групи після перелому був виконаний інтрамедулярний остеосинтез стегнової кістки металевим штифтом (рис. 2.5).

Тваринам другої групи після перелому та інтрамедулярного остеосинтезу стегнової кістки штифтом місце перелому огорталось кріоконсервованим хоріоном.

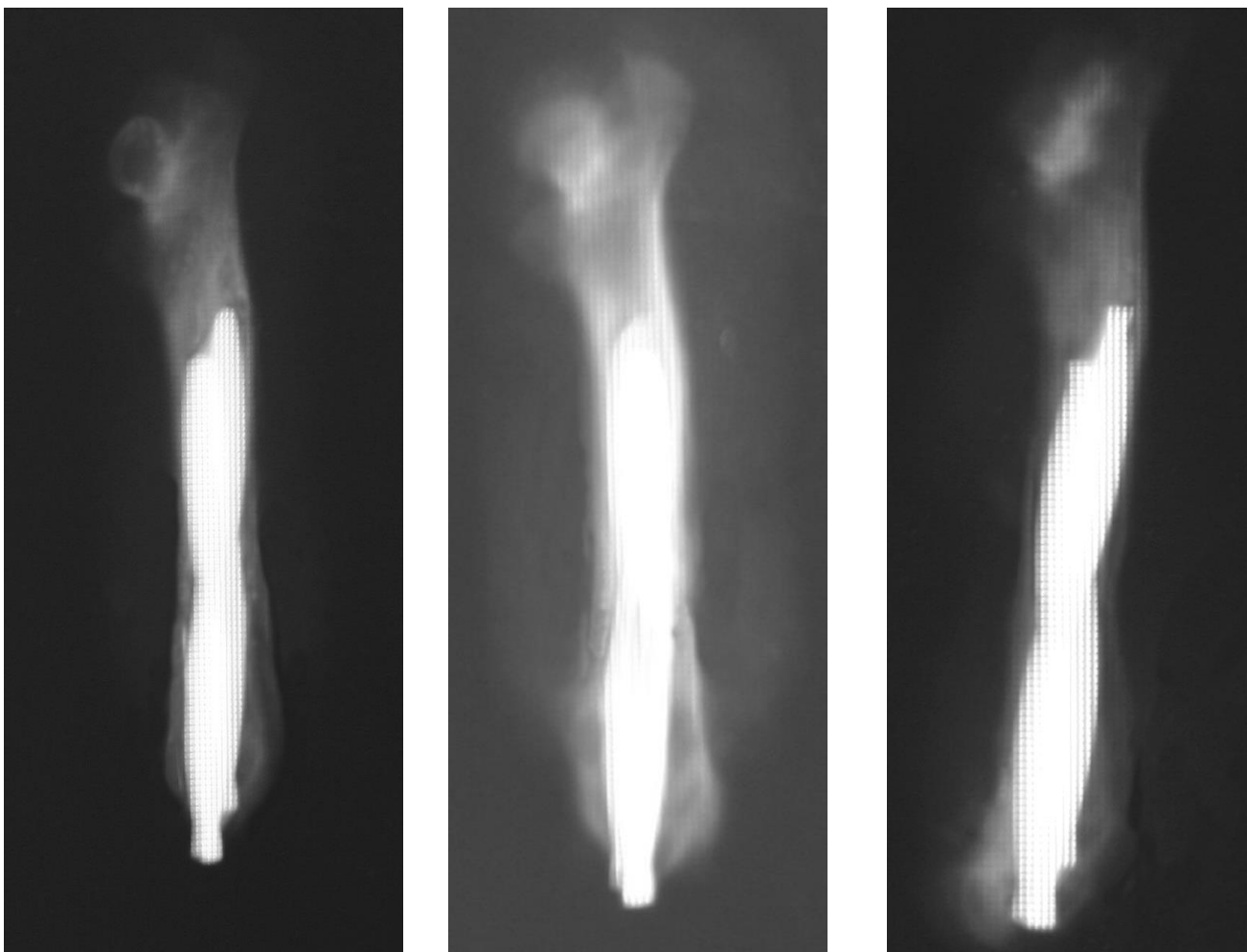


Рис. 2.5. Фотовідбиток рентгенограм перелому стегнової кістки щурів після інтрамедулярного остеосинтезу.

Пояснення в тексті

У тварин третьої групи, яким на попередньому етапі був сформований хибний суглоб, проводили часткову декортикацію, мобілізацію кісткових фрагментів, видалення фіброзної та склерозованої сполучної тканини з наступним інтрамедулярним остеосинтезом штифтом.

У четвертій групі тварин з попередньо сформованим хибним суглобом проводили часткову декортикацію, мобілізацію кісткових фрагментів, видалення фіброзної та склерозованої сполучної тканини, інтрамедулярний остеосинтез стегнової кістки штифтом з наступною пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Усі оперативні втручання проводили з додержанням правил асептики та антисептики під гексеналовим наркозом (0,1 мл 10% розчину на 100 г маси). Щура фіксували до станка м'якими шворками в положенні на спині, виголену ділянку шкіри зовнішньої поверхні стегна обробляли 2% спиртовим розчином йоду тричі.

Після підготовки операційного поля по зовнішній поверхні стегна проводили розтин шкіри, м'яких тканин, здійснювали доступ до кістки. Об'єм оперативних втручань залежав від групи тварин (див. вище). Після виконання основного етапу операційну рану зашивали пошарово.

На 3, 7, 14 та 21-у добу після оперативного втручання тварин піддавали евтаназії з наступним забором кісткової тканини з зони перелому для світлового та електронно-мікроскопічного дослідження (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

## Розподіл тварин по термінам виведення з експерименту

Група тварин	Термін, доба				Усього
	3	7	14	21	
	Кількість тварин				
I	5	5	5	5	20
II	5	5	5	5	20
III	5	5	5	5	20
IV	5	5	5	5	20
Усього	20	20	20	20	80

Для дослідження ультраструктурних змін фрагменти стегнової кістки після фіксації у 2,5% розчині протягом доби переносили у

декальцинат на 3–4 тижні при температурі +4 °С. Після цього тканину промивали у буферному розчині та переносили для заключної фіксації у 1% забуферений розчин чотирьохокислу осмію на 3–4 год. Дегідратацію проводили у спиртах зростаючої концентрації та ацетоні, просочували та розміщували у блоки в суміші епоксидних смол (епон-арафдит) за загальноприйнятими методиками. Полімеризацію блоків проводили у термостаті при температурі +60 °С протягом двох діб.

З отриманих блоків на ультратомі УМТП-6 робили ультратонкі зрізи, які монтували на електролітичні сіточки та, після контрастування цитратом свинцю, вивчали під електронним мікроскопом ЕМВ-100БР при прискорюючій напрузі 75 кВ. Збільшення підбиралося згідно мети досліду та коливалося в межах 20000–50000 крат.

Контролем якості гістологічної обробки тканини були фрагменти кістки, забрані відразу після перелому.

Електронно-мікроскопічне дослідження фрагментів стегнової кістки контрольної групи препаратів цілком відобразило задовільну збереженість ультраструктур, які за своєю структурою та будовою відповідали сучасним уявленням про субмікроскопічну архітектоніку остеобластів та остеоцитів.

Для гістологічних досліджень кістковий матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну та спирт-формалінової суміші. Декальцинація проводилась в 5% розчині азотної кислоти та 25% розчині трилону Б.

Після кислотної декальцинації матеріал поміщали на добу в 5% розчин алюмінієво-калієвих квасців. Зневоднення проводилось в спиртах збільшеної концентрації з послідуною заливкою матеріалу в целоїдин-парафін. Зрізи товщиною 5–7 мікрон забирались із центральних ділянок сформованого хибного суглоба за допомогою мікротома МК-25. Для гістологічних досліджень препарати забарвлювались за Ван-Гізеном.

Отримані препарати досліджували макроскопічно, ідентифікували та описували. На гістологічних препаратах визначали відношення тканинних компонентів на етапах регенерації відповідно зон регенерату, тобто оцінювали співвідношення тканинних компонентів згідно Гайко-Бруско [16, 32]. Для мікроскопічних досліджень використовували мікроскоп МОВ – 15×. Збільшення підбиралося згідно мети дослідження та коливалося в межах 100–200 крат.

Контролем якості гістологічної обробки тканини були фрагменти кістки, забрані відразу після перелому.

При світловій мікроскопії дослідження фрагментів кістки контрольної групи препаратів відобразило задовільну збереженість структур, які за своєю будовою відповідали сучасним уявленням про мікроскопічну архітектуру кісткової тканини.

### **2.3. Загальна характеристика хворих**

В основу даної роботи покладені результати клінічного спостереження за 120 хворими з порушеним перебігом репаративного остеогенезу при переломах кісток, які знаходились на лікуванні в травматологічному відділенні Харківської обласної клінічної лікарні – Центрі екстреної медичної допомоги та медицини катастроф з 2002 по 2011 рр. Обстежені хворі були віком від 18 до 72 років. Хворі були поділені на дві групи.

I група – хворі з переломами кісток на фоні порушеного перебігу репаративного остеогенезу, які лікувалися традиційними методами (84 пацієнта);

II група – хворі з переломами кісток з розладами репаративного остеогенезу, яким традиційне оперативне лікування доповнювали пластикою за допомогою кріоконсервованого хоріона (36 пацієнтів).

Розподіл хворих за віком та статтю наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

## Розподіл хворих за віком та статтю

Група хворих	Стать		Вік, роки			
	чоловіча	жіноча	17–30	31–45	46–60	61–72
I	65	19	27	41	12	4
II	25	11	17	12	5	2
Усього	90	30	44	53	17	6

У першій клінічній групі середній вік хворих становив 35,4 роки, у другій клінічній групі – 35,1 роки, а середній вік у клінічному масиві склав 35,3 років.

Розладами репаративної регенерації вважали такі стани, при яких у силу різних умов відбувається порушення або спотворення запально-репаративної реакції, яка перебігає в ділянці ушкодження кісткової тканини.

У групах досліджуваних хворих були визначені наступні види розладів репаративного остеогенезу – сповільнена консолидація та незрощення кісткових відламків, хибний суглоб та неоартроз. Хворі з розладами репаративної регенерації, які проявлялися у вигляді дефект-хибного суглоба, некротичного хибного суглоба, а також з порушеним репаративним остеогенезом на фоні гнійно-інфекційних ускладнень у групи дослідження не ввійшли.

При визначенні понять порушень репаративної регенерації ми користувались критеріями, які запропонували В.Г. Климовицький та В.М. Оксимець [77].

Сповільнене зрощення кісткових відламків мало місце у випадках, коли консолидація кісткових відламків не відбувалася упродовж часу, необхідного для загоєння даного виду перелому.

Незрощення кісткових відламків проявляється відсутністю у ділянці ушкодження кісткової тканини консолидації кісткових відламків протягом тривалого часу, що перевищує не менше, ніж удвічі час, необхідний для загоєння даного виду перелому. Рентгенологічно виявляли склерозовані кінці кісткових фрагментів, закриті кістково-мозкові канали, атрофію, чи, навпаки, масивний кістковий регенерат, що виникає на кісткових фрагментах. Клінічно виявляли характерну безболісну патологічну рухливість кісткових фрагментів.

Гіпертрофічний несправжній суглоб характеризується наявністю значного кісткового регенерату, який формується на кісткових фрагментах, але рентгенологічно визначається лінія перелому.

При оліготрофічному незрощенні ознак формування регенерату майже не визначається.

При гіпотрофічному незрощенні лінія перелому добре візуалізується рентгенологічно, товщина кісткових фрагментів зменшується, інколи, унаслідок остеолізу країв фрагментів, утворюється дефект кісткової тканини.

Неоартроз (псевдоартроз) має всі клінічні та рентгенологічні ознаки незрощення кісткових відламків, окрім того також визначаються морфологічні прояви формування суглоба, а саме – один з кінців відламків має кулеподібну форму, інший – чашоподібну. Обидва кінці вкриті структурами, які нагадують суглобовий хрящ, навколо кісткових кінців є капсула, дуже схожа на капсулу суглоба. Рентгенологічно визначалися зміни у вигляді деформованої міжвідламкової щілини, склерозованих кінців кісткових фрагментів, закритих кістково-мозкових каналів, відсутності будь-якої репаративної реакції, ознаки реституції на віддалених кінцях кісток. Клінічно

виявлялася характерна безболісна патологічна рухливість кісткових фрагментів.

Розмежування варіанта дисрегенерації – хибного суглоба на гіпотрофічний, гіпертрофічний, атрофічний в даному дослідженні було доцільним незважаючи на те, що лікувальна тактика у хворих з порушеною остеорепарацією в другій клінічній групі була уніфікованою. Саме такий підхід вказує на коректність порівняння результатів лікування. Слід відмітити, що результати лікування хворих з неоартрозами аналізувались в групі хибних суглобів, оскільки такий вид дисрегенерації був не чисельним, а саме 1 пацієнт в першій клінічній групі та 2 спостереження в другій клінічній групі.

Усім пацієнтам був проведений комплекс клініко-лабораторних та рентгенологічних досліджень. Рентгенографію проводили у двох стандартних проекціях в до- та післяопераційному періоді на апараті РУМ – 20 М1, спеціальні укладки застосовували в разі необхідності. При аналізі рентгенограм досліджували розмір регенерату, стан кісткових фрагментів у зоні перелому їх осьові співвідношення. Рентгенологічний контроль процесу консолідації кісткових відламків виконували в терміни 1, 3, 6 міс. та 1 рік. Комп'ютерно – томографічні дослідження проводили в разі необхідності для уточнення виду дисрегенерації, ступеня зміщення кісткових відламків та для передопераційного планування на комп'ютерному томографі GRT 1010 та СТ – MAX та Simens Somaton Emotion. Магнітно резонансу томографію використовували з метою оцінки структури кістки, наявності фіброзно-волокнистої тканини та осередків ішемічного некрозу на апараті Simens Magnetom Concerto 0,2 Tecl.

Найбільш частими причинами дисрегенерацій кісткової тканини були: неадекватна лікувальна тактика, зниження потенційних репаративних можливостей організму та порушення ортопедичного режиму пацієнтом. Розподіл хворих обох клінічних груп за локалізацією та видом дисрегенерацій наведено в табл. 2.3 та 2.4.

## Локалізація та види дисрегенерації у хворих I клінічної групи

Локалізація	Види порушення остеогенезу				Усього
	сповільнена консолідація	хибний суглоб	незрощення перелому	неоартроз	
Ключиця	–	1	1	–	2
Плечова кістка	1	4	9	–	14
Кістки передпліччя	–	4	2	–	6
Променева кістка	–	1	2	–	3
Ліктьова кістка	–	2	2	–	4
Човноподібна кістка	–	3	2	1	6
Стегнова кістка	4	5	2	–	11
Великогоміл- кова кістка	3	14	19	–	36
Кісточки гомілки	–	1	2	–	3
Усього ушкоджень	8	35	41	1	85*

Примітка. У одного пацієнта порушення репаративного остеогенезу було виявлене на двох сегментах.

Таблиця 2.4

## Локалізація та види дисрегенерації у хворих II клінічної групи

Локалізація	Види порушення остеогенезу				Усього
	сповільнена консолідація	хибний суглоб	незрошення перелому	неоартроз	
Ключиця	–	1	2	–	3
Плечова кістка	–	3	1	1	5
Кістки передпліччя	–	3	–	–	3
Променева кістка	–	2	1	1	4
Ліктьова кістка	–	1	1	–	2
Човноподібна кістка	–	–	1	–	1
Стегнова кістка	–	2	1	–	3
Великогоміл- кова кістка	4	11	3	–	18
Кісточки гомілки	–	1	–	–	1
Усього ушкоджень	4	24	10	2	40*

Примітка. У одного пацієнта порушення репаративного остеогенезу було виявлене на двох сегментах, а у трьох хворих – на обох кістках передпліччя.

Ультразвукову кісткову денситометрію проводили в пацієнтів вибірково за віковим критерієм. З метою оцінки формування кісткового регенерату та стану окістя виконували сонографічне дослідження на апараті Simens Sono Line G50. Для контролю за процесами васкуляризації кісткового регенерату в разі необхідності використовували доплерографічне дослідження на апараті Simens Ultima PA 00192.

Хворі всіх клінічних груп при госпіталізації були оглянуті терапевтом, неврологом, хірургом тощо. Постраждали з виразною супутньою патологією до груп дослідження не увійшли.

#### **2.4. Оцінка результатів дослідження**

Результати лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу оцінювали за методикою анатомо-функціональних результатів лікування переломів довгих кісток, запропонованою С. Д. Тумяном [180] у нашій модифікації.

Методика базується на оцінці результатів лікування, у якій у балах враховуються основні клініко-рентгенологічні ознаки. Враховуються шість критеріїв (ознак), кожен з яких оцінюється від 0 до 2 балів. При цьому 2 бали – такі анатомічні та функціональні ознаки, які розцінюються як цілком позитивні. 1 бал відповідає значенням, які є задовільними лише при оцінці найближчих результатів. 0 балів – значення анатомо-функціональних критеріїв, які оцінюються незадовільно.

Оцінку результатів лікування проводили на момент консолідації кісткових відламків. Враховували такі критерії, як обсяг рухів у суміжних суглобах, укорочення, деформація кінцівки, рентгенологічні дані, наявність нейро-дистрофічних змін тканин ураженої кінцівки та гнійно-некротичних ускладнень.

Результати, при яких відбувалася повна консолідація перелому, повністю відновлена вісь та довжина сегменту, відсутні обмеження рухів у суміжних

суглобах, нейро-дистрофічний синдром та гнійно-некротичні ускладнення, вважали добрими.

Задовільними вважали результати, при яких спостерігали зрощення кісткових відламків, відновлення або незначне порушення довжини та осі кінцівки, можливу наявність контрактур у суміжних суглобах, яка потребувала подальшої реабілітації. Також можливі нейро-дистрофічні прояви – набряк, атрофія м'язів до 2 см.

Результати, при яких були виявлені порушення репаративної регенерації кісткової тканини у вигляді несправжніх суглобів, незрощення кісткових відламків, дефекту кістки, консолидація кісткових відламків в функціонально невігідному положенні, наявність гнійно-некротичних ускладнень, стійкі контрактури в суміжних суглобах, які потребували наступного оперативного лікування, парези чи паралічі м'язів, вважали незадовільними (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Система оцінки результатів лікування переломів довгих кісток кінцівок

Критерій	Локалізація та функція	Бали		
		<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
1	2	3	4	5
Обсяг рухів, градуси	Плечовий суглоб:			<130
	Згинання	180-161	160-130	<30
	Розгинання	40-36	35-31	<130
	Відведення	180-161	160-130	
	Ліктьовий суглоб:			
	Згинання	40-50	51-70	<70
	Розгинання	180-170	171-130	<130
	Відведення	90-81	80-70	<70

1	2	3	4	5
	Кульшовий суглоб: Згинання Розгинання Відведення	60-70 180-161 50-41	71-80 160-131 40-31	>81 >130 >30
	Гомілково-ступневий суглоб: Згинання Розгинання Приведення-відведення	30-21 50-41 75-66	20-16 40-31 65-51	<15 <30 <50
Укорочення	Плече Стегно Гомілка	Відсутнє Відсутнє відсутнє	До 2 см До 3 см До 2 см	> 2 см > 3 см > 2 см
Деформація	Плече Стегно Гомілка	Відсутня Відсутня Відсутня	Кут до 10° Кут до 15° Кут до 10°	> 11° > 15° > 11°
Рентгенологічні дані	Для всіх сегментів	Повне зрощення	Уповільнена консолідація	Неконсолідований перелом, несправжній суглоб, дефект кістки

1	2	3	4	5
Нейро- дистрофічний синдром	Для всіх сегментів	Відсутній	Гіпостатичні набряки, атрофія м'язів до 2 см	Парез, параліч м'язів
Гнійні ускладнення	Для всіх сегментів	Відсутні	М'яко- тканинні	Остеомієліт

Стан консолідації кісткових відламків оцінювали за рентгенологічними ознаками, який може бути у вигляді консолідованого перелому, сповільненої консолідації, хибного суглоба, неконсолідованого перелому або дефекту кістки. Також оцінювали відсутність чи наявність нейро-дистрофічного симптомокомплексу (набряки, парез або параліч м'язів) та гнійно-некротичних ускладнень (місцеві м'якотканинні або остеомієліт).

Соціальна реабілітація хворих і відновлення працездатності як один з критеріїв оцінки результатів лікування переломів нами не враховувалася, оскільки більшість пацієнтів не зверталася до медико-соціальних експертних комісій, оскільки працюють у недержавних установах чи підприємствах, не мають постійного місця роботи або не працюють зовсім. Косметичний дефект кінцівки, біль, підвищена втомлюваність в якості самостійних критеріїв не розглядалися, оскільки вони суб'єктивні, а фактори, які до них призводять, враховані в інших ознаках.

Суму балів у межах 10–12 вважали як добрий результат, в межах 8–10 – як задовільний, показник менш, ніж 8 балів, віднесено до незадовільного результату.

Якість лікування також оцінювали за рекомендаціями, викладеними в Наказі МОЗ України від 30.03.94 року «Про регламентацію ортопедо-травматологічної допомоги в Україні» зі змінами, запропонованими

А.В. Калашніковим [30, 66]. Було враховано 5 ознак, кожна з яких мала цифрове значення від 1 до 3.

У даній системі оцінки враховані такі критерії, як суб'єктивне відчуття хворих, наявність зрощення кісткових фрагментів і наявність біомеханічних порушень, відносна довжина кінцівок, обсяг рухів в суміжних суглобах, відновлення працездатності (на прикладі стегнової кістки) (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Система оцінки результатів лікування згідно рекомендацій МОЗ України

Критерій оцінки	Кількість балів		
	3	2	1
Суб'єктивне відчуття хворого	відсутність скарг	задовільна оцінка результатів лікування	незадовільна оцінка результатів лікування
Наявність зрощення кісткових фрагментів та біомеханічних порушень	зрощення без порушення анатомічної вісі кінцівки	зрощення з незначними біомеханічними порушеннями	відсутність зрощення кісткових відламків, або зрощення в функціонально невігідному положенні
Відносна довжина кінцівки	однакова	укорочення не більше ніж 5 см	укорочення понад 5 см
Обсяг рухів в суміжних суглобах	повний	обмеження згинання та розгинання, відведення та приведення до 40%	суттєве обмеження рухів в суміжних суглобах, понад 40%
Відновлення працездатності	повне	часткова втрата	стійка втрата працездатності

Так само, як і при оцінці результатів лікування за попередньою методикою, добрими результатами вважали такі, при яких сума балів була в межах 15–12, задовільними – в межах 11–8, незадовільними – 7–5.

## **2.5. Статистичне опрацювання результатів лікування хворих з переломами кісток**

Для статистичного опрацювання отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0.

Одним з шляхів представлення величини ефекту і порівняння результатів дослідження, що містить основну групу та групу контролю є показники відношення шансів і ризиків.

Шансом називається відношення ймовірності того, що випадок відбудеться, до ймовірності того, що він не відбудеться.

Відношення шансів (OR, odds ratio) - відношення шансів події в одній групі до шансів події в іншій групі. Під «подією» у нашому випадку розуміємо характеристику стану хворих після лікування в основній групі та в групі контролю, якщо оцінювати стан пацієнта за шкалою «добре» і «задовільно» та «незадовільно». Фактично, відношення шансів основної (експонованої) вибірки до контрольної (неекспонованої) показує у скільки разів більше шанси отримати позитивний результат, та нижче ризик отримати негативний результат в основній групі в порівнянні з контрольною.

Ризиком називається ймовірність виникнення незадовільного результату, і, як всяка ймовірність, вона приймає значення в інтервалі від 0 (ризик відсутній) до 1 (незадовільний результат настане напевно) [97, 162, 165].

**РОЗДІЛ 3**  
**ВПЛИВ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ХОРІОНА**  
**НА ДИНАМІКУ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ**  
**В ЕКСПЕРИМЕНТІ**

**3.1. Результати гістоморфологічних досліджень**

**3.1.1. Динаміка формування хибного суглобу.**

На 14-у добу формування ділянки хибного суглоба між відламками стегнової кістки визначали некротичні тканини та формування волокнистого фіброзного регенерату (рис. 3.1).

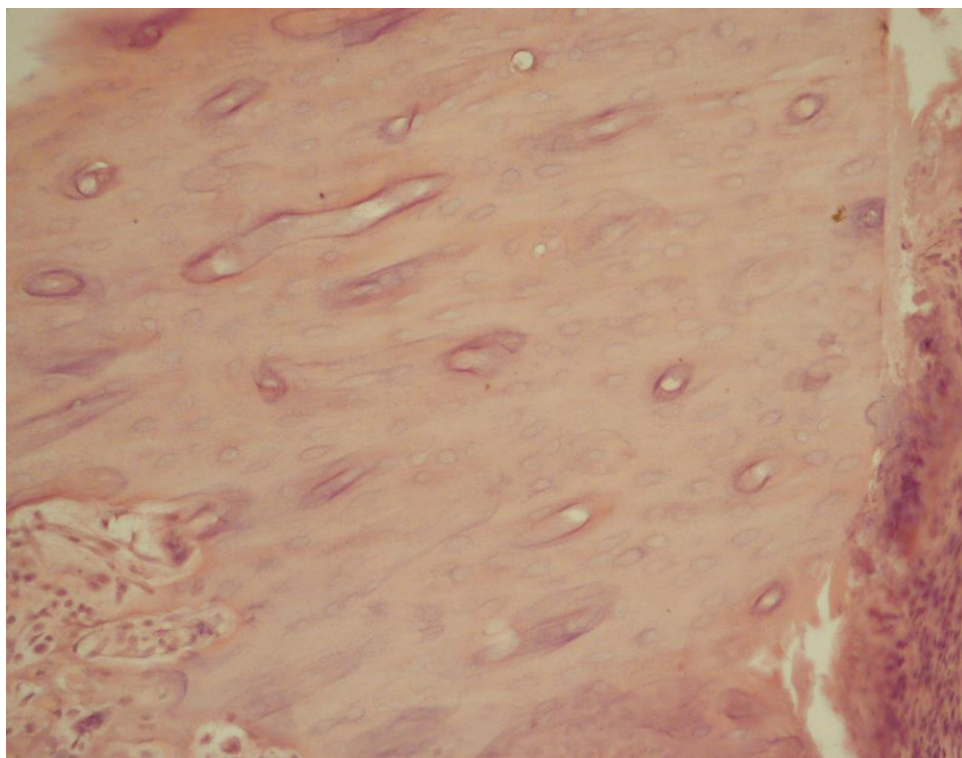


Рис. 3.1. 14–а доба після початку формування хибного суглоба.  
Між некротичними відламками визначаються ділянки фіброзної тканини  
з ознаками дистрофії та некрозу, волокнистий регенерат.

Ван-Гізон. × 200

Ближче до відламків він стає багатоклітинним, у ньому збільшується кількість судин. Серед клітин регенерату переважають фібробласти і клітини крові – лімфоцити, макрофаги, значна кількість остеокластів, однак майже відсутні молоді клітини, що проліферують. У відламках визначаються вільні від ядер остеоцитарні лакуни, широкі, пусті гаверсові канали.

З боку ендосту спостерігали його потовщення внаслідок новоутворених судин та значної кількості периваскулярних клітин і остеокластів. Кортикальні шари тонкі. Періостальний регенерат у 3–5 разів товщий за кортикальні шари, складається з тонких кісткових перекладок з широкими міжбалочними просторами з незначною щільністю клітин і судин. Ближче до дефекту в періостальному регенераті збільшується кількість клітин, а серед кісткових перекладів, що формуються, зустрічаються кістково-хрящові. На периферії регенерату виявляються значні ділянки фіброзної тканини, у яких ближче до дефекту виявляли значні осередки хрящової тканини. Морфологічні зміни в регенераті вказують на активні процеси резорбції і перебудови кісткової тканини відламків.

На 21 добу між кістковими відламками виявляється волокниста сполучна тканина з поширеними полями хрящової тканини.

У волокнистої тканини, що формується, виявляли порожнини, що місцями містили серозну рідину. Кортикальні шари відламків піддавалися резорбції з формуванням поширених просторів, що заповнювалися фіброзною тканиною. На кінцях відламків і в періостальному регенераті наявні тонкі кісткові балочки, між якими визначаються елементи кісткового мозку. У періостальному регенераті, ближче до зони дефекту – кістково-хрящові балочки, а в зоні дефекту – поля хрящової тканини (рис. 3.2).

На 28-у добу формування хибного суглоба між кістковими відламками формується порожнина, оточена щільною сполучною тканиною, яка переходить у поля хрящової тканини, а та, у свою чергу – у кістковохрящові та кісткові

балочки. Щільний кортикальний шар у зоні дефекту не визначається. Між кістковими балочками – елементи кісткового мозку. Над періостальним регенератом формується окістя.

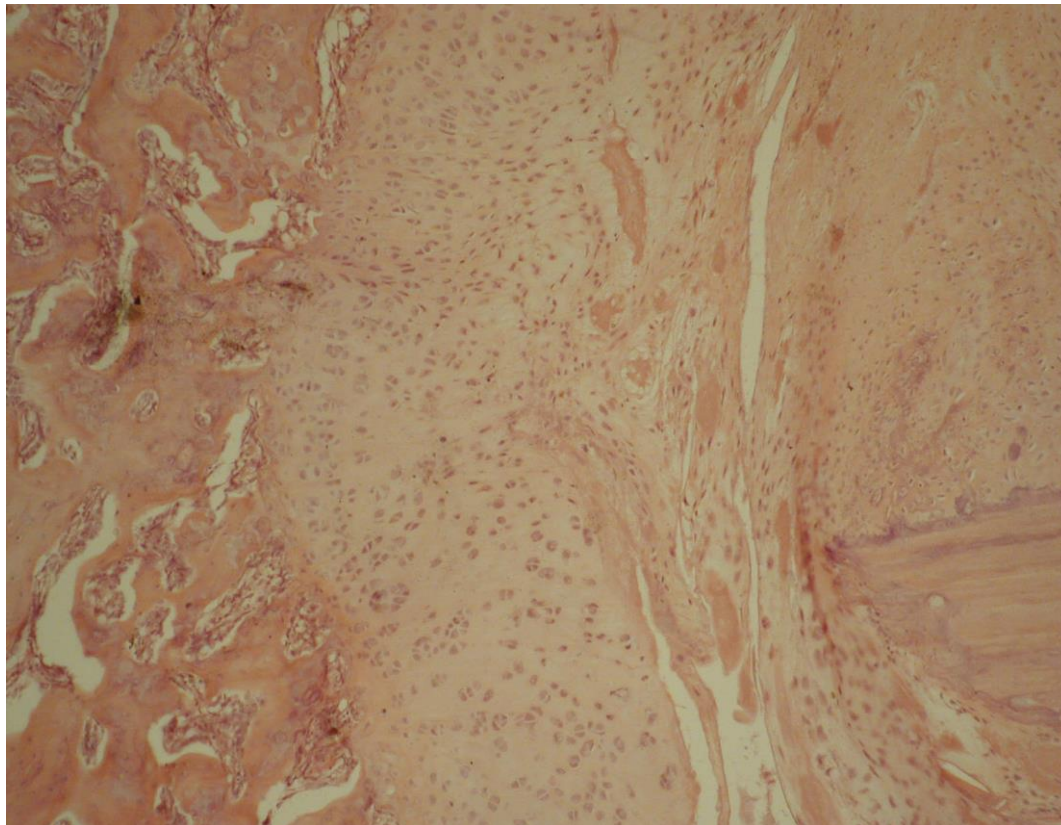


Рис. 3.2. 21-а доба після початку формування хибного суглоба.  
Волокниста сполучна тканина з просторими полями хрящової тканини.  
Серед волокнистої тканини формуються порожнини.

Ван-Гізон.  $\times 200$

На 56-у добу експерименту об'єм регенерату зменшується, але ще залишається значним. Зменшений об'єм хрящової тканини, яка заміщується кістковими балочками. У віддалених зонах формуються кортикальні шари, тоді, як ближче до зони ушкодження, визначаються значні поля кісткових балочок, з фіброзними клітинними елементами між ними.

При рентгенологічному дослідженні щурів також виявляли зміни, які відповідали ознакам формування несправжнього суглоба стегнової кістки.

Рентгенологічно спостерігаються ознаки формування хибного суглоба – кісткові канали фрагментів закриті пластинами компактної речовини, кісткові фрагменти деформовані, між ними формується міжвідламкова щілина (рис. 3.3).



Рис. 3.3. Фотовідбиток рентгенограми щура  
на 56-у добу експеримента.

Пояснення в тексті

Таким чином, виходячи з морфологічних даних, вже з 21-ї доби в зоні дефекту формуються тканинні компоненти, які відповідають структурі хибного суглоба.

**3.1.2. Формування регенерату при остеосинтезі кісткових відламків металевим штифтом та при поєднаному застосуванні інтрамедулярного остеосинтезу та кріоконсервованого хоріона (I та II група піддослідних тварин).**

На третю добу після отримання перелому і наступного інтрамедулярного остеосинтезу в зоні ушкодження визначаються залишки гематоми з ознаками організації та значний клітинний регенерат з малою кількістю міжклітинної речовини, над відламками якого визначаються осередки проліферації остеогенних клітин з ознаками хондрогенезу (рис. 3.4).

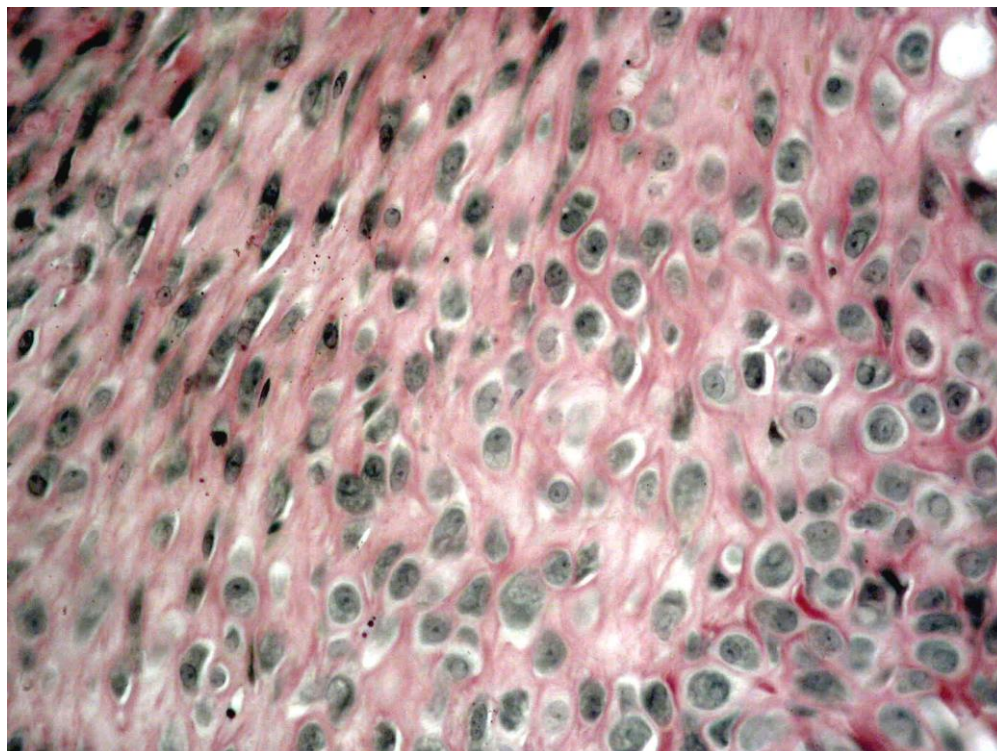


Рис. 3.4. 3-я доба після інтрамедулярного остеосинтезу перелому стегнової кістки щура. Осередок хондрогенезу.

Ван-Гізон.  $\times 200$

Тільки в остеогенному шарі окістя, у зонах віддалених від ушкодження, відмічали явища остеогенезу, які проявлялися формуванням молодих кісткових балочок і осередків остеїду серед остеогенних клітин.

Серед клітин недиференційованого клітинного регенерату переважають овальні з базofilною цитоплазмою і великими світлими ядрами з 1–2 ядерцями, але міжклітинна речовина навколо них ще не визначена, тому їх можна віднести до молодих, недиференційованих клітинних елементів регенерату. Серед них багато клітин з різними фазами мітозу. У цьому регенераті значна кількість клітин крові – нейтрофілів, лімфоцитів, макрофагів, тоді як судин досить мало.

У ушкодженій кістковій тканині відламків визначаються пусті лакуни і гаверсові канали. На периферії регенерату виявляється волокниста сполучна тканина з фібробластами і фіброцитами, а також судини з незначним запальним інфільтратом навколо них (рис. 3.5).

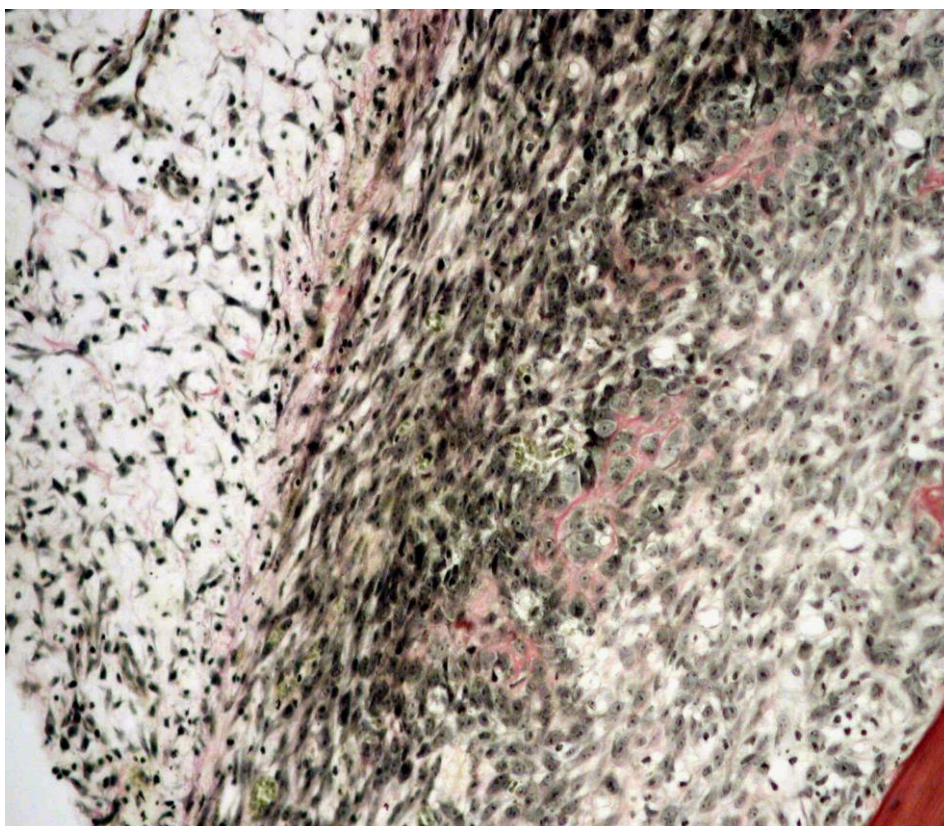


Рис. 3.5. 3-я доба після інтрамедулярного остеосинтезу перелому стегнової кістки щура та пластики кріоконсервованим хоріоном. Остеогенний шар окістя. Ван-Гізон.  $\times 200$

У цей же термін регенерації у тварин, яким остеосинтез був доповнений пластикою кріоконсервованим хоріоном, визначається регенерат менший за об'ємом і більш зрілий в тканинному відношенні. У значно потовщеному остеогенному шарі окістя визначаються молоді кісткові балочки, а ближче до зони перелому серед молодих клітин виявляється остеод. Між відламками видно молоді клітини з невизначеною міжклітинною речовиною, серед яких значна кількість макрофагів, а біля відламків – остеокластів. У відламках усі лакуни з остеоцитами, а гаверсові канали багатоклітинні, заповнені судинами. Не виявлено залишків крововиливу (активність макрофагів) і осередків хондрогенезу. Звертають на себе увагу значні поля пухкої сполучної тканини за межами волокнистого шару окістя і над зоною дефекту, у якій мало волокнистих структур і багато новоутворених судин капілярного типу.

Серед клітин виявляються фібробласти, малодиференційовані клітини схожі на мезенхімальні та лейкоцити. Щільність клітин у цій тканині значно менша, ніж у клітинному недиференційованому регенераті.

На 7-у добу репаративної регенерації в препаратах тварин I групи визначається значний за об'ємом волокнистий регенерат, у якому в зоні дефекту та, навіть, в остеогенному шарі окістя ближче до ушкодження, виявляються значні осередки хондрогенезу, а кісткові балочки в цій зоні виглядають кістково-хрящовими, оскільки в кістковій міжклітинній речовині визначаються ізогенні групи клітин (рис. 3.6).

Тільки в зонах, віддалених від ушкодження, у остеогенному шарі окістя видно зрілі кісткові балочки. У компактній кістковій тканині відламків визначаються активні процеси перебудови. Між відламками знаходили залишки некротичних тканин, оточених лейкоцитами і макрофагами.

У ці ж терміни регенерації в препаратах щурів, яким остеосинтез був доповнений пластикою кріоконсервованим хоріоном, на кінцях відламків визначаються остеогенні клітини і зони остеоду (рис. 3.7).

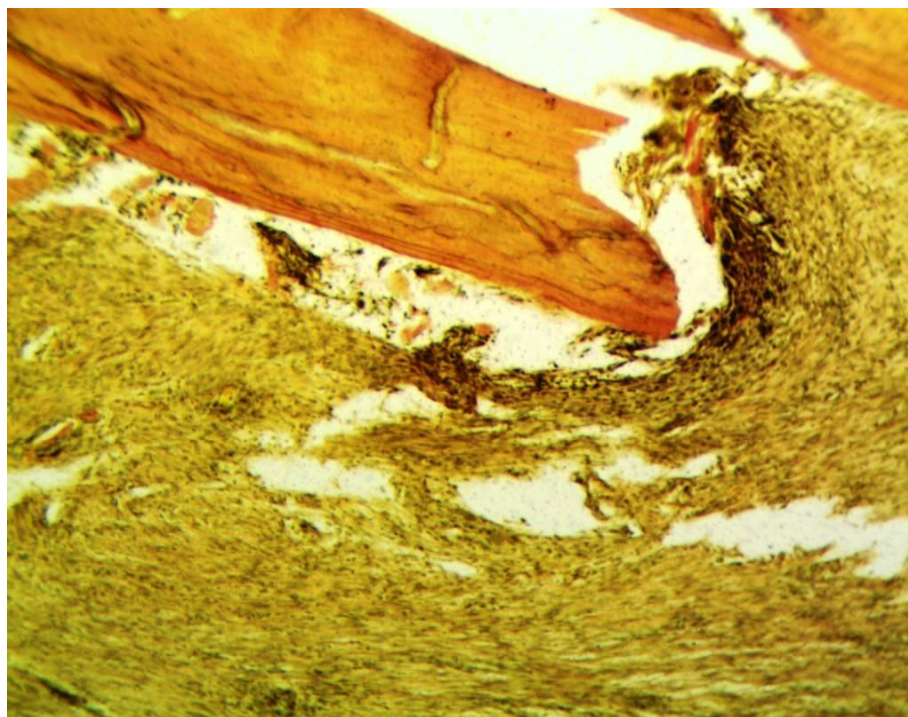


Рис. 3.6. 7-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу перелому стегнової кістки щура. Ван-Гізон.  $\times 200$

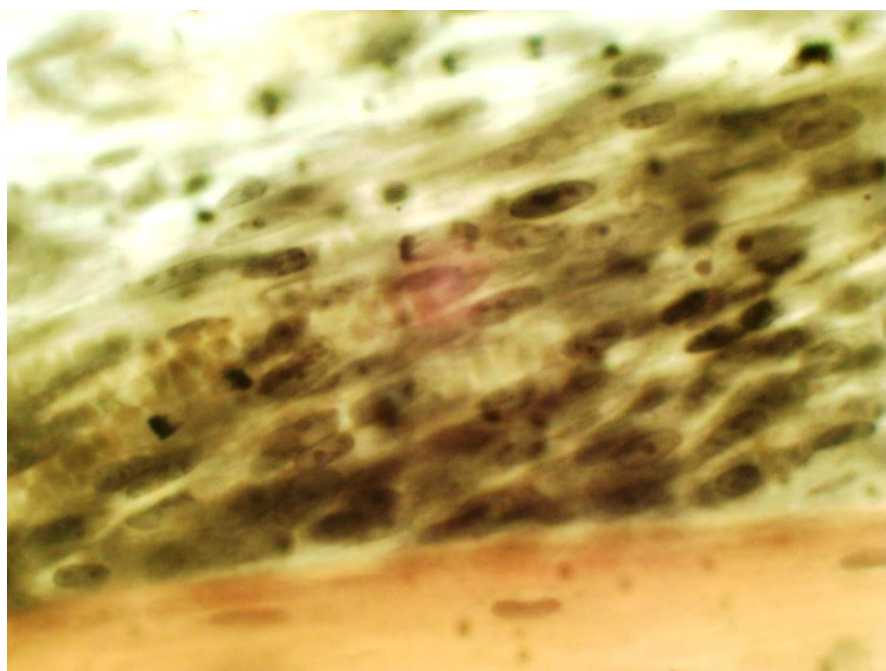


Рис. 3.7. 7-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу перелому стегнової кістки щура з пластикою кріоконсервованим хоріоном.  
Ван-Гізон.  $\times 200$

У зоні дефекту багато клітин з фігурами мітозу та повнокровних судин. Над новоутвореними кістковими балочками в зоні окістя і над зоною пошкодження визначаються поля пухкої сполучної тканини замість волокнистого шару окістя. У цій тканині в міжклітинній речовині дуже мало волокнистих структур, але багато основної речовини, у якій переважають фібробластоподібні та молоді, малодиференційовані клітини з великими світлими ядрами і базофільною цитоплазмою. Зустрічаються клітини з фігурами мітозу, а також лімфоцитоподібні клітини. Звертає на себе увагу велика кількість новоутворених судин капілярного типу. В остеогенному шарі окістя виявляються зрілі кісткові балочки з великою кількістю клітин і судин в міжбалочних просторах. Осередки хондрогенезу та некротизованих тканин не виявляються.

На 14-у добу регенерації у тварин I групи визначається великий за об'ємом регенерат, у якому виявлялися всі тканинні компоненти. Кортикальні шари відламків частково резорбційовані та перебудовані в губчасту кісткову тканину, у віддалених від ушкодження зонах відзначається резорбція кортикальних шарів остеобластами (рис. 3.8).

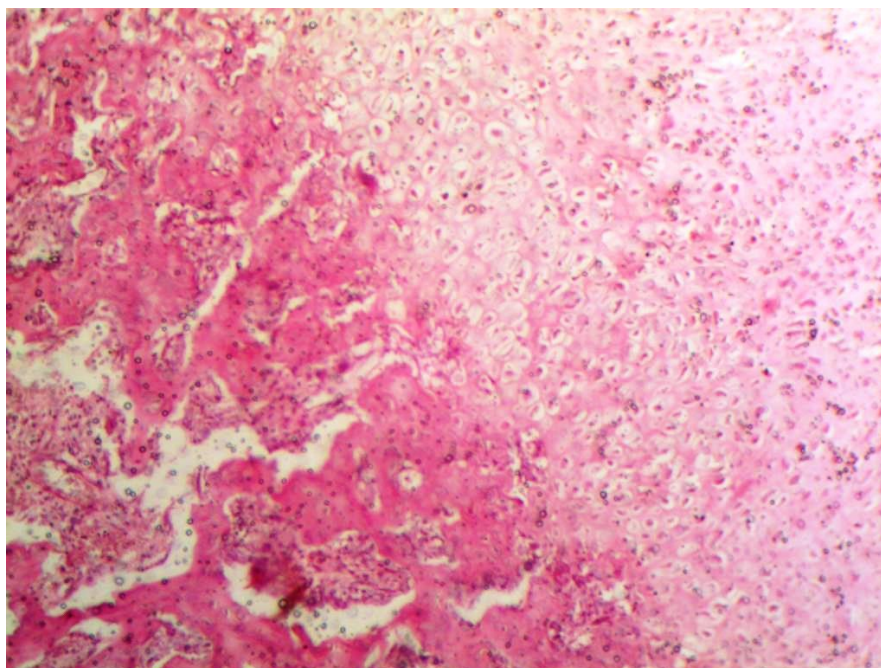


Рис. 3.8. 14-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу перелому стегнової кістки щура. Ван-Гізон.  $\times 200$

У зоні перелому визначаються некротичні тканини, відокремлені від клітинного маловолокнистого регенерату волокнистою тканиною з фібробластами. У клітинному регенераті та, навіть, у значно потовщеному остеогенному шарі окістя з кістковими балочками, виявляються значні осередки хондрогенезу.

У тварин з трансплантацією в зону перелому кріоконсервованого хоріона на 14-у добу визначаються неперебудовані відламки «старої» кістки з живими остеоцитами в лакунах і багатоклітинними гаверсовими каналами. Над кортикальними шарами визначаються молоді кісткові балочки (рис. 3.9).



Рис. 3.9. 14-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу перелому стегнової кістки щура з пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Ван-Гізон.  $\times 200$

Об'єм регенерату не значний. У віддалених від місця перелому ділянках в остеогенного шара окістя кісткові балочки формують компактну кістку на «старому» кортикальному шарі. Над новоутвореною кісткою формується окістя.

У зоні перелому маловолокнистий клітинний регенерат, у якому між відламками та над ними визначаються молоді кісткові балочки, над якими замість волокнистого шару окістя визначається пухка маловолокниста сполучна тканина з малодиференційованими клітинами і судинами. В одному випадку регенерат був більший за рахунок волокнистого компоненту та осередків хрящової тканини.

На 21-у добу експерименту в препаратах тварин I групи між повністю перебудованими відламками, які складаються з губчатої кістки і новоутворених кісткових балочок, визначаються осередки хрящової тканини. Регенерат більший за об'ємом, на периферії волокнистий з осередками хрящової тканини. Компактна кістка не визначається. Між відламками балочки переважно кістковохрящові, оскільки в оксифільній міжклітинній речовині визначаються ізогенні групи клітин (рис. 3.10).

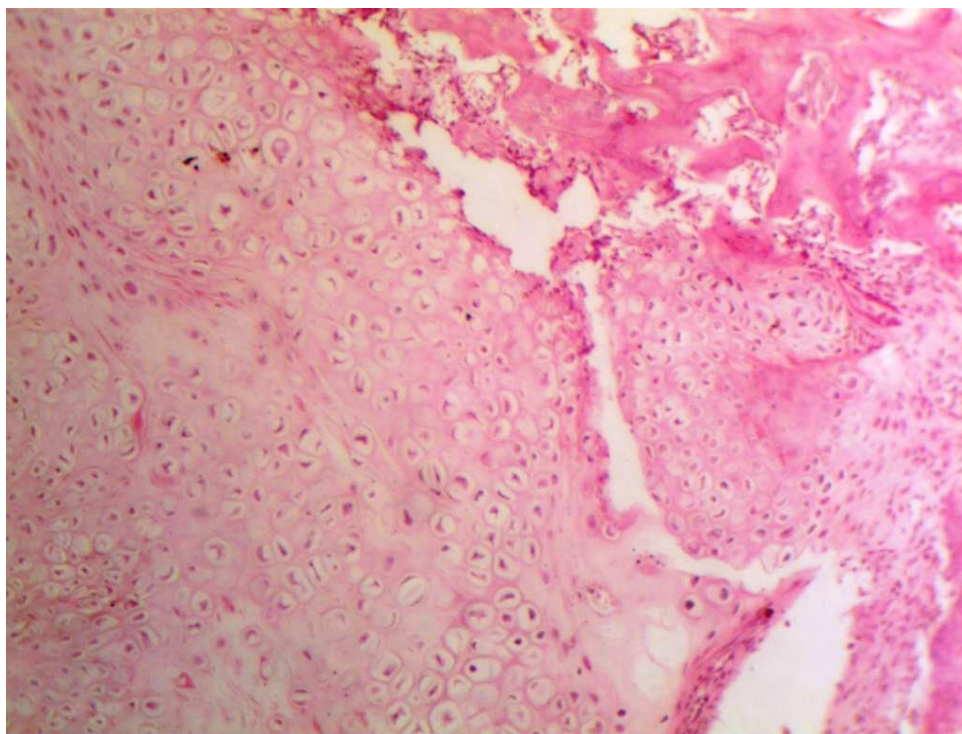


Рис. 3.10. 21-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу перелому стегнової кістки щура.

Гематоксилін-еозін.  $\times 200$

У такий же термін спостереження у тварин II групи, яким інтрамедулярний остеосинтез стегнової кістки був доповнений трансплантацією кріоконсервованого хоріона, між ділянками збереженого «старого» кортикального шару визначаються остеогенні клітини і молоді кісткові балочки. Над зоною дефекту виявляються кісткові балочки, які утворилися в остеогенному шарі окістя. Хондрогенні клітини не визначаються. Над кістковими балочками формується окістя. У зоні дефекту відмічається формування кортикальних прошарків, але ще зберігаються значні скупчення кісткових балочок в остеогенному шарі окістя.

У наведений термін вивчення регенерату визначаються морфологічні ознаки зрощення кісткових відламків. У зоні дефекту видно кортикальні прошарки кісткової тканини, що формується, дещо розширеними гаверсовими каналами та потовщеним остеогенним шаром окістя (рис. 3.11).

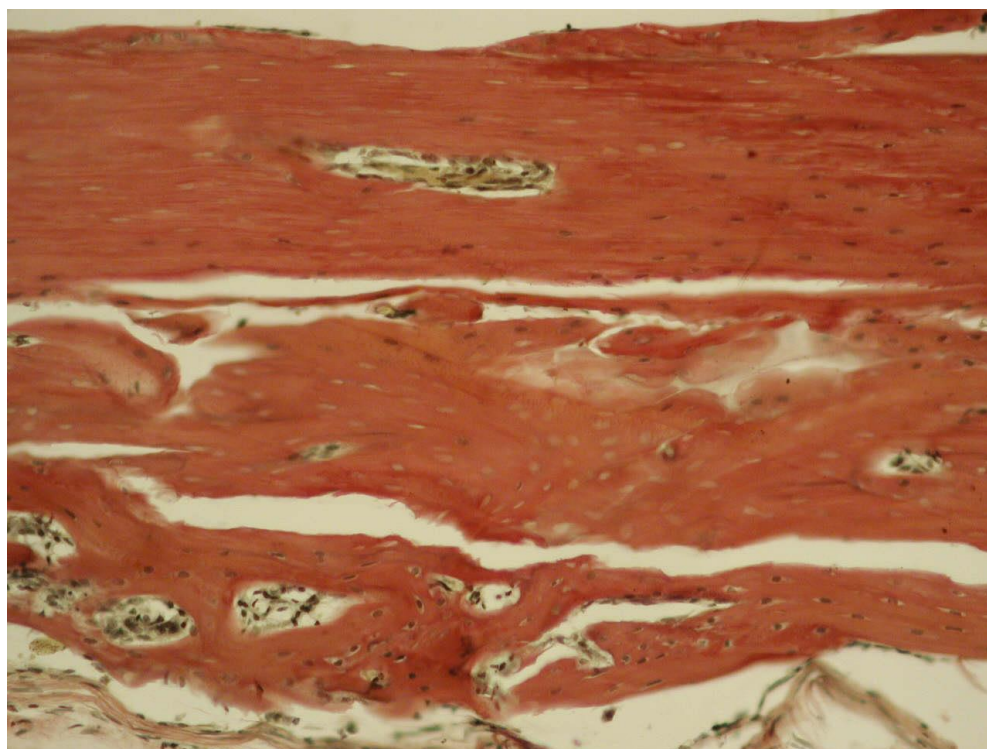


Рис. 3.11. 21-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків стегнової кістки щура з пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Ван-Гізон.  $\times 200$

**3.1.3. Формування зрощення кісткових відламків у щурів з хибним суглобом після інтрамедулярного остеосинтезу та в поєднанні з трансплантацією кріоконсервованого хоріона (III та IV група піддослідних тварин).**

У тварин III групи, яким був виконаний інтрамедулярний остеосинтез кісткових відламків при хибному суглобі, на 3-ю добу в зоні дефекту визначаються залишки крововиливу і просторі ділянки некротизованих тканин, оточених волокнистою тканиною. У цій тканині волокон мало, вони фрагментовані, а клітини поліморфні з темними пікнотичними ядрами. Тільки на периферії регенерату визначаються новоутворені судини в малодиференційованому клітинному регенераті. У періостальному регенераті балочки тонкі, кістковохрящові, але між ними багато клітин з великими світлими ядрами і ядерцями, та повнокровних судин капілярного типу. Ближче до зони ушкодження більш просторі ділянки волокнистої тканини з осередками хондрогенезу (рис. 3.12).

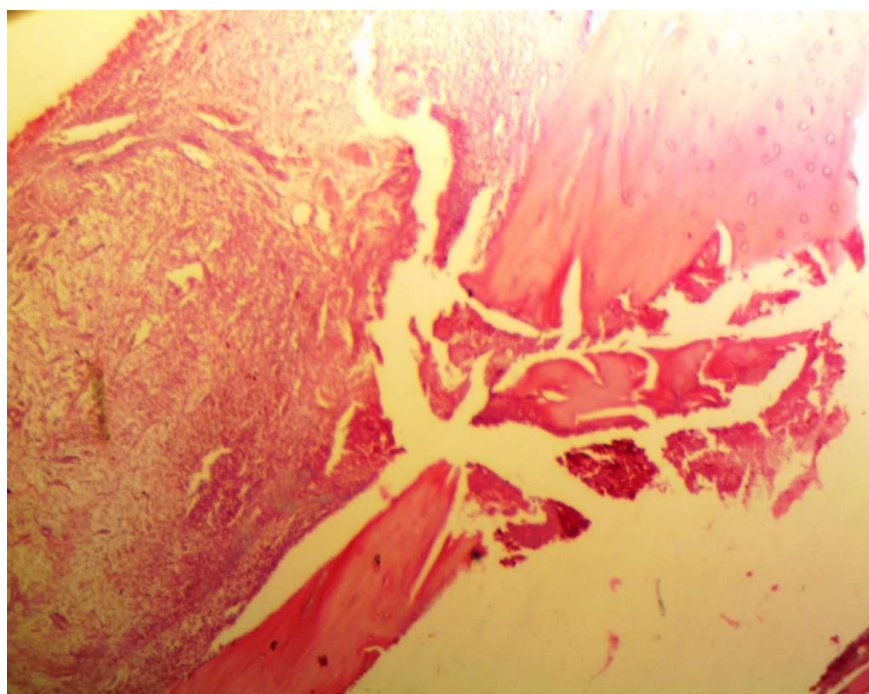


Рис. 3.12. 3-я доба після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі стегнової кістки щура.

Гематоксилін-еозин.  $\times 200$

У тварин IV групи, яким інтрамедулярний остеосинтез кісткових відламків при хибному суглобі стегнової кістки доповнювали пластикою кріоконсервованим хоріоном, в аналогічний термін у волокнистому регенераті визначали більшу кількість судин і молодих, малодиференційованих клітин. У зоні дефекту незначні ділянки залишків гематоми, багато клітин, серед яких переважають макрофаги, фібробластоподібні, а також клітини з фігурами мітозу. У кортикальній кістковій тканині, що формується та в поширених гаверсових каналах багато молодих клітин. У періостальному регенераті ближче до зони ушкодження визначаються залишки хрящової тканини, у яку врастають судини з остеогенними клітинами. Далі від зони пошкодження в остеогенному шарі окістя визначаються осередки остеогенезу та накопичення молодих кісткових балочок, а в лакунах кортикальних шарів остеобласти з ознаками функціональної активності у вигляді світлих ядер з ядерцями (рис. 3.13).

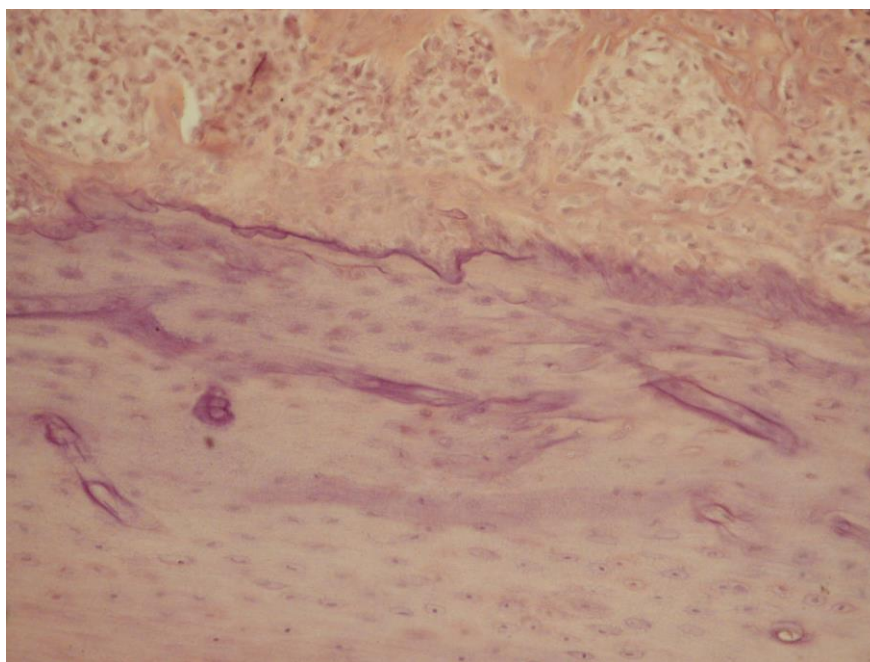


Рис. 3.13. 3-я доба після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі стегнової кістки щура з пластикою кріоконсервованим хоріоном. У лакунах кортикального шару видно остеоцити з світлими ядрами та ядерцями, а в остеогенному шарі окістя  $\square$  остеогенні клітини, що активно синтезують кісткову міжклітинні речовину. Ван-Гізон.  $\times 200$

На 7-у добу регенерації у тварин III групи в регенераті визначали залишки некротизованих тканин та значний волокнистий тканинний компонент, у якому багато судин і молодих клітин. У періостальному регенераті – кістково-хрящові балочки і осередки хрящової тканини, оточені волокнистою тканиною. У міжбалочних просторах виявляли остеогенні клітини і остеобласти, що формуються. У регенераті переважали процеси резорбції та деструкції (рис. 3.14).

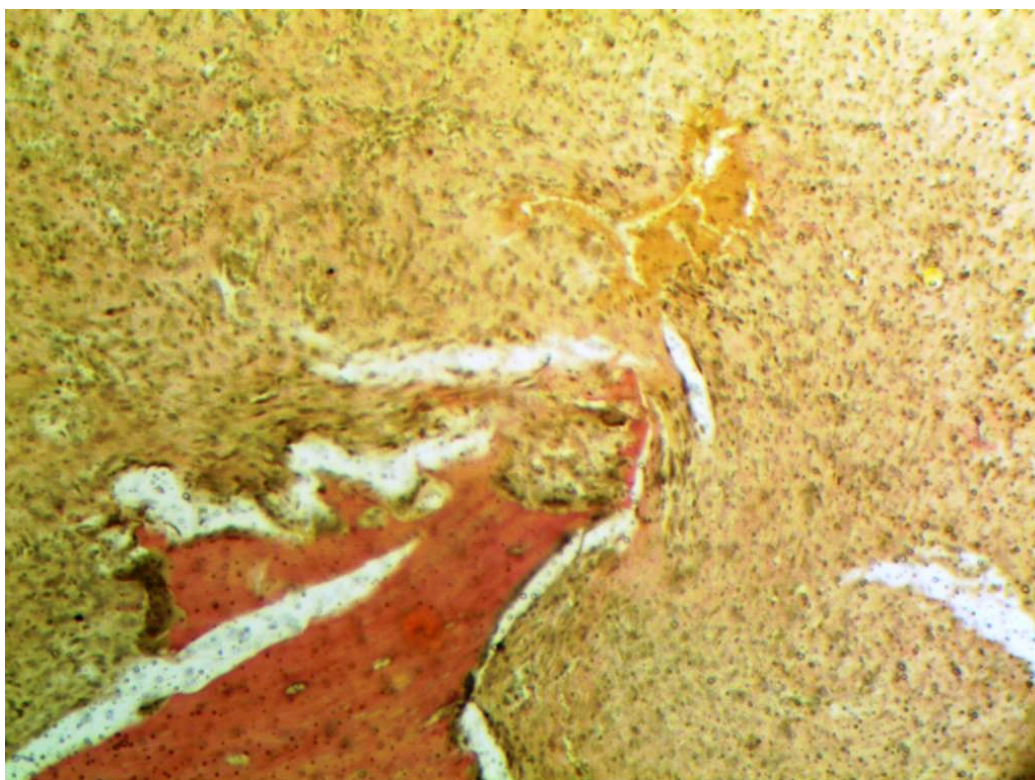


Рис. 3.14. 7-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі стегнової кістки щура.

Переважають процеси резорбції та деструкції.

Ван-Гізон.  $\times 200$

В ці ж терміни у тварин IV групи в регенераті спостерігали менше волокнистого компоненту тканини. Між відламками видно клітинний регенерат з ознаками остегенезу. Губчаста кісткова тканина відламків піддавалася процесу перебудови «старих» кісткових балочок – на їх поверхні виявляли

активні остеобласти з ознаками остеогенезу, при чому ці балочки виглядали значно потовщеними.

У періостальному регенераті також визначали процеси новоутворення кісткових балочок, над якими замість волокнистого шару окістя спостерігали поля пухкої сполучної тканини з великою кількістю судин і молодих клітинних елементів (рис. 3.15).

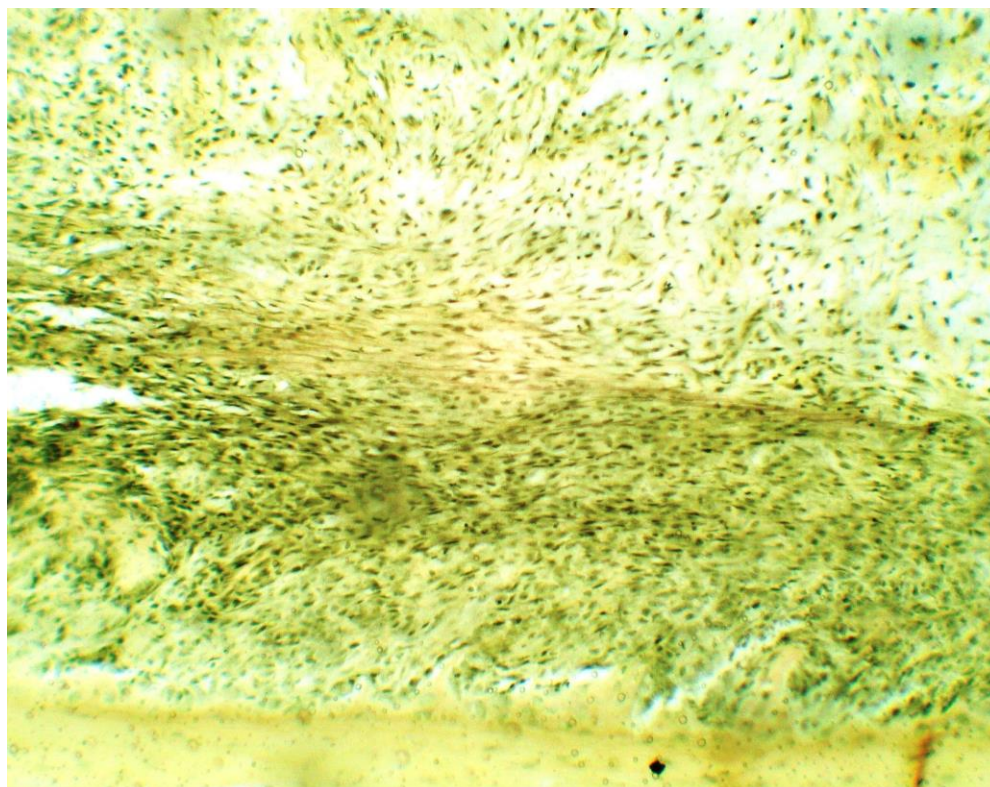


Рис. 3.15. 7-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі стегнової кістки щура з пластиною кріоконсервованим хоріоном. На кісткових балочках виявляли ділянки активних остеобластів з ознаками остеогенезу.

Ван-Гізон.  $\times 100$

На 14-у добу регенерації в серіях препаратів тварин III групи визначається значний за об'ємом волокнистий регенерат з полями хрящової тканини в ньому.

В зоні перелому ознаки остеогенезу не відмічаються, а між відламками видно клітинний регенерат з великою кількістю молодих клітин і судин. Міжклітинна речовина не визначається. Навколо відламків серед «старих» кісткових балочок багато молодих клітин з невизначеною міжклітинною речовиною.

Наявна морфологічна картина свідчить про затримку процесів остеогенезу з переважанням фібро та хондрогенезу (рис. 3.16).

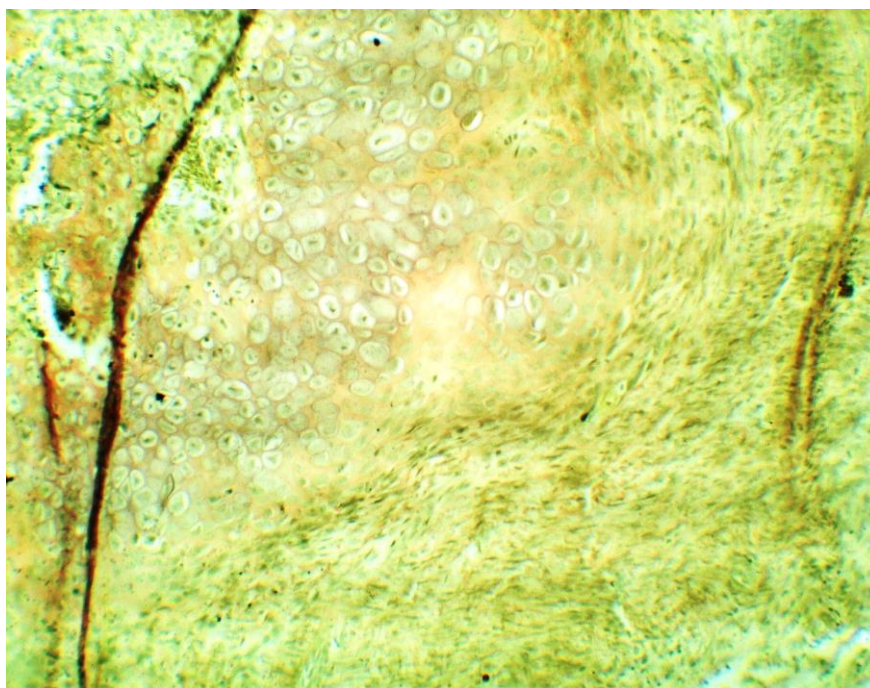


Рис. 3.16. 14-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі стегнової кістки щура. Затримка процесів остеогенезу з переважанням фібро та хондрогенезу.

Ван-Гізон.  $\times 200$

У періостальному регенераті ознаки остеогенезу більш виразні, особливо в зонах, віддалених від ушкодження. Близьче до дефекту в регенераті утворюються кістковохрящові балочки та поширені поля хондрогенезу.

У препаратах тварин IV групи на 14-у добу репаративного процесу в зоні дефекту між кістковими відламками спостерігали новоутворені кісткові

балочки, між якими з'являються значні поля клітинного регенерату. У відламках спостерігали процеси утворення компактної кісткової тканини. Кісткові балочки періостального регенерату сягають зони ушкодження, де переходять у волокнисту сполучну тканину, яка знаходиться на периферії регенерату. У цій тканині над зоною дефекту інколи визначали невеликі за поширеністю осередки хондрогенезу (рис. 3.17).



Рис. 3.17. 14-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі стегнової кістки щура з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Спостерігаються процеси утворення компактної кісткової тканини. Ван-Гізон.  $\times 200$

На 21-у добу спостереження в регенераті препаратів тварин III групи на ділянці дефекту з боку кісткових відламків спостерігали новоутворені кісткові балочки, які не заповнюють дефект, оскільки між ними знаходяться значні поля хондрогенного компонента (рис. 3.18).

Кісткові балочки періостального регенерату не розповсюджуються до ушкодження, а поступово переходять у волокнистий компонент

сполучної тканини. Кісткові балочки кісткових відламків дещо потовщуються, між ними спостерігали активність остеобластів та синтез osteoїдної міжклітинної речовини. Формування компактної кісткової тканини не виявляли.

У тварин IV групи після пластики кріоконсервованим хоріоном у цей термін спостереження на ділянці дефекту визначали значні за обсягом поля кісткових балочок, які контактують з протилежними майже на всьому полі.

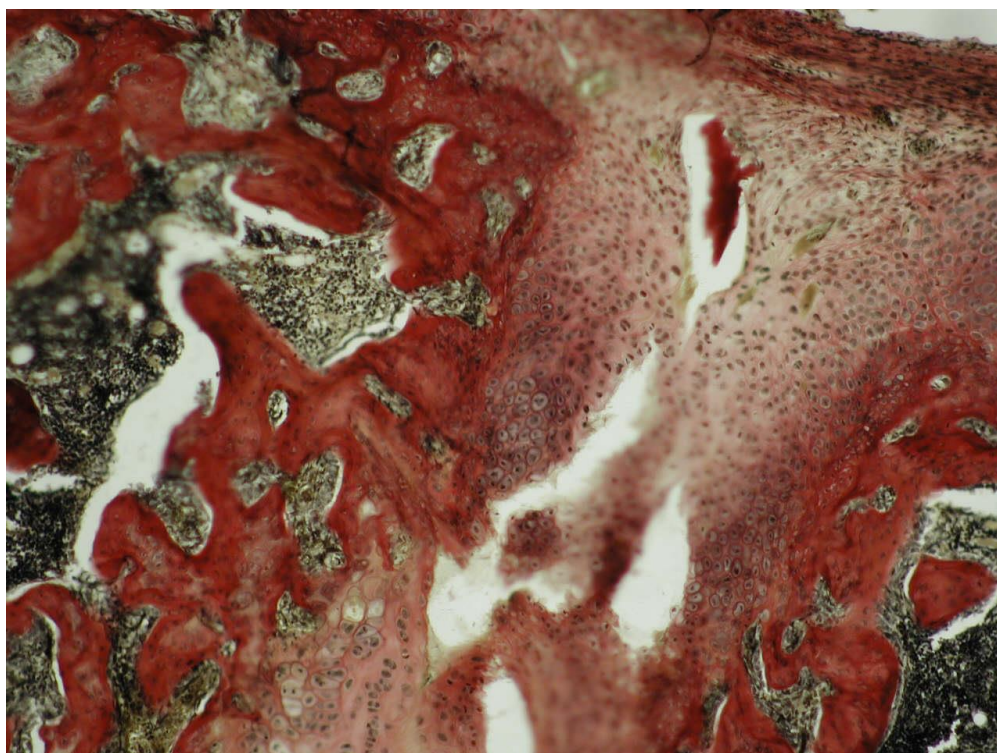


Рис. 3.18. 21-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі стегнової кістки щура. Поля хрящової тканини між новоутвореними кістковими балочками.

Ван-Гізон.  $\times 100$

У деяких місцях у зоні дефекту на периферії регенерату виявляли ділянки волокнистого хряща і хондрогенної речовини.

У періостальному регенераті визначали значні поля кісткових балочок, які у віддалених від дефекту ділянках перебудовуються в компактну

кісткову тканину, а в зоні перелому перекривають останній, майже змикаючись з протилежним періостальним регенератом. У зоні дефекту губчата кісткова тканина перебудовується в компактну. Над нею формується окістя (рис. 3.19).

Таким чином, на третю добу регенерації в препаратах тварин III групи в області ушкодження зберігаються залишки крововиливу з утвореним великим за об'ємом малодиференційованим клітинним регенератом, у якому є ознаки хондрогенезу. Остеогенний же компонент, незначний за об'ємом, визначається в періостальному шарі окістя, на ділянках, віддалених від ушкодження, і представлений, в основному, остеїдом. У відламках визначаються пусті лакуни і гаверсові канали, що свідчить про значні деструктивні процеси в ушкодженій кістковій тканині.

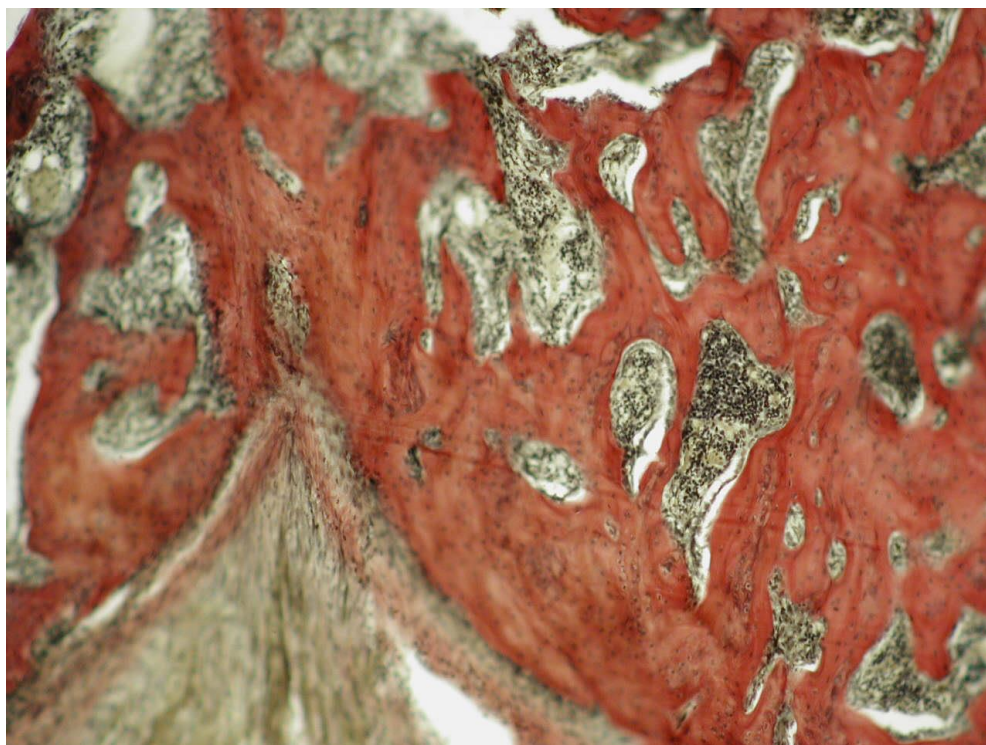


Рис. 3.19. 21-а доба після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі стегнової кістки щура з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Зона дефекту заповнена новоутвореними кістковими балочками, над якими формується волокнистий шар окістя. Ван-Гізон.  $\times 100$

У тварин IV групи в регенераті переважає остеогенний компонент. У значно потовщеному остеогенному шарі окістя числені зрілі кісткові балочки, які майже сягають зони ушкодження. У клітинному регенераті осередки хондрогенезу не визначаються, а волокнистий компонент сполучної тканини не значний за об'ємом, замість нього на периферії регенерату виявляються поширені поля пухкої сполучної тканини з судинами капілярного типу, які, очевидно, забезпечують високий рівень оксигенації в зоні регенерації. Звертає на себе увагу велика кількість макрофагів серед клітинного регенерату та остеокластів на кісткових відламках. Гаверсові канали і лакуни кісткових відламків заповнені остеогенними клітинними елементами, тоді як в препаратах III групи тварин вони пусті.

Ці морфологічні зміни вказують на те, що в серіях експерименту з застосуванням кріоконсервованого хоріона на 3-ю добу в регенераті визначаються більш диференційовані тканинні компоненти, серед яких переважає остеогенний, і менші прояви дегенеративних та деструктивних явищ, хоча макрофагів і остеокластів в препаратах більше, ніж у контрольній серії препаратів III групи, без застосування кріоконсервованого хоріона.

На 7-у добу спостереження в препаратах тварин III групи в регенераті, що формується між кістковими відламками, переважають волокнистий і хрящовий компоненти тканин, які заповнюють весь простір між кістковими відламками, де ще зберігаються інкапсульовані некротичні тканини. У клітинному регенераті велика кількість макрофагів, підвищена активність остеобластів. У кортикальному шарі відламків визначаються значні процеси резорбції кісткової тканини. Регенерат значний, але сформований переважно за рахунок волокнистого і хондрогенного компонентів.

У препаратах тварин IV групи після пластики кріоконсервованим хоріоном, міжвідламковий регенерат менший за об'ємом, але з ознаками остеогенезу. У періостальному регенераті виявляються зрілі кісткові

балочки та проліферуючі остеогенні клітини з великою кількістю судин між ними. Кортикальний шар відламків містить остецити з ознаками функціональної активності, ядра клітин переважно з світлими та великими ядерцями. У ці строки в регенераті більше судин, переважають процеси проліферації остеогенних клітин, а також підвищується функціональна активність не тільки остеобластів, але й остеоцитів.

На 14-у добу в серіях експерименту у тварин III групи визначається добре сформований регенерат, у якому представлені всі тканинні компоненти, кортикальний шар перебудовується в губчасту кісткову тканину, яка зливається з новоутвореними кістковими балочками періостального регенерату. Між відламками балочки не зливаються, між ними видно волокнистий компонент з осередками хрящової тканини.

У серіях препаратів тварин IV групи кортикальний шар відламків збережений, на ньому нашарована новоутворена компактна кісткова тканина з боку періостального регенерату, у якому кісткові балочки перебудовуються в компактну кісткову тканину. Нашарування нових кісткових пластинок визначається і в гаверсових каналах. Між кістковими відламками проліферують остеогенні клітини і формуються молоді кісткові балочки. У ці терміни спостереження над регенератом на ділянці ушкодження ще визначається пухка сполучна тканина з великою кількістю капілярів, якої не було ні в одному випадку у тварин III групи.

Таким чином, на 14-у добу в контрольних серіях препаратів тварин III групи остеогенез перебігає більш повільно, ніж хондро- та фіброгенез, у той час, як у тварин IV групи в регенераті відбуваються активні процеси перебудови новоутвореної губчастої кісткової тканини в компактну, хоча між відламками ще зберігаються кісткові балочки і йдуть процеси остеогенезу. Очевидно, таку перевагу забезпечує пухка сполучна тканина з новоутвореними капілярами, які підвищують рівень оксигенації тканин.

На 21-у добу в препаратах регенератів тварин III групи на ділянці ушкодження між кістковими балочками зберігаються осередки хрящової тканини. Osteогенний компонент переважає над усіма, але явища перебудови губчатої кісткової тканини майже не спостерігаються.

У серіях препаратів тварин, яким після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі стегнової кістки виконували пластику кріоконсервованим хоріоном, кортикальні шари відламків з'єднані кістковими балочками, об'єм яких значно більший за кортикальні шари, над ними формується окістя. У віддалених від перелому зонах кортикальні шари і окістя дещо потовщені, але виглядають зрілими і сформованими.

Таким чином, порівнюючи морфологічні зміни в регенератах стегнових кісток у тварин, що формуються при хибному суглобі, яким був виконаний інтрамедулярний остеосинтез, з тваринами, остеосинтез у яких доповнювався пластикою зони перелому кріоконсервованим хоріоном, можна констатувати, що останній сприяє утворенню між кістковими відламками регенерату осередків пухкої сполучної тканини з судинами капілярного типу, що підвищує рівень оксигенації навколишніх тканин і призводить до ранньої проліферації та диференціації остеогенних клітин в кісткову тканину. На ранніх стадіях він підвищує макрофагальну активність, а на пізніх стадіях сприяє перебудові губчатої кісткової тканини в компактну. Він також сприяє збереженню судин та периваскулярних клітин в гаверсових каналах і остеоцитів в лакунах кісткових відламків.

На 3-ю добу після виконаного інтрамедулярного остеосинтезу та пластики кріоконсервованим хоріоном в регенераті було більше макрофагів і остеобластів, чим в групах тварин, яким був виконаний лише інтрамедулярний остеосинтез, переважали процеси проліферації остеогенних клітин, а на 7-у добу на периферії регенерату визначали поля пухкої сполучної тканини з явищами гіперваскуляризації за рахунок судин капілярного типу. У регенераті переважав остеогенний клітинний компонент. На 14-у добу спостерігали

утворення компактної кісткової тканини та кісткових балочок на ділянці хибного суглоба, хоча в порівнянні з неускладненим репаративним остеогенезом у ці терміни в регенераті переважав волокнистий компонент, інколи зустрічались осередки хондрогенезу.

Таким чином, пластика ділянки хибного суглоба, що виник при переломі стегнової кістки щурів після інтрамедулярного остеосинтезу, та пластики кріоконсервованим хоріоном прискорює проліферацію і диференціацію остеогенного компоненту регенерату на ранніх стадіях, стимулює його перебудову в компактну кісткову тканину в більш пізні терміни, хоча явища повної перебудови відмічались й дещо пізніше.

### **3.2. Результати ультраструктурного дослідження регенерату**

#### **3.2.1. Ультраструктурні зміни клітин регенерату при інтрамедулярному остеосинтезі кісткових відламків.**

На третю добу досліду в препаратах стегнової кістки тварин I групи знаходили остецити з різними дистрофічними змінами, які притаманні для стресової реакції на початкових етапах її розвитку.

Ультраструктурна організація остеоцитів у зоні перелому зазнає деструктивних змін. Ядра остеоцитів набувають неправильної форми. Перинуклеарні простори нерівномірно розширені. Ядерна мембрана має багаточисельні осередки лізису. Ядерний хроматин знаходиться переважно у конденсованому стані, його гранули у вигляді осміофільних глибок концентруються вздовж ядерної мембрани.

Мітохондрії мають вигляд електронно-прозорих вакуолей з осередково зруйнованою зовнішньою мембраною. Кристи іноді частково, а іноді повністю лізовані. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум перебуває у вигляді електронно-прозорих вакуолей, на мембранах яких виявлялися поодинокі рибосоми (рис. 3.20).

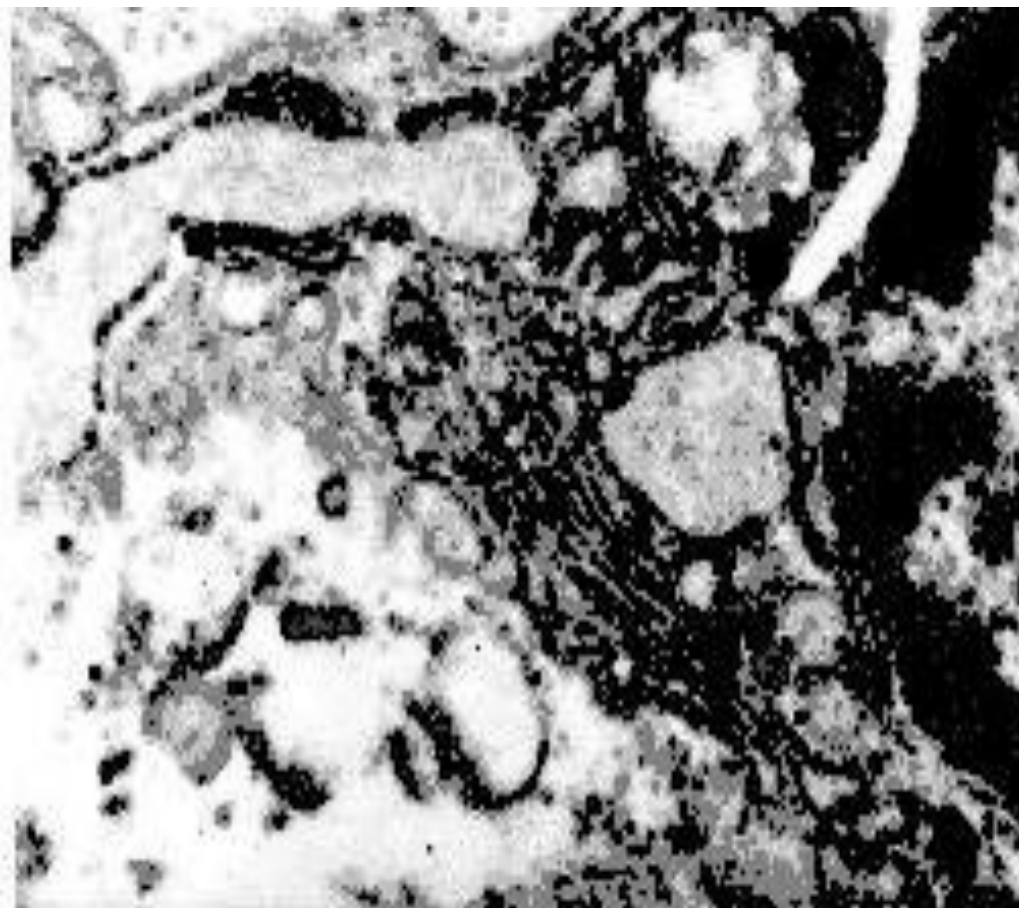


Рис. 3.20. Ультраструктура остеочитів стегнової кістки щура на 3-ю добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу. Деструкція ядерної мембрани, конденсація хроматину. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 25000$

На 7-у добу після перелому спостерігали остеобласти з ознаками дистрофічних порушень. Ядра остеобластів мають округлу форму та електронно-прозорий матрикс. Ядерний хроматин знаходиться переважно у конденсованому стані, його гранули щільним колом концентруються по контуру ядра. У цитоплазмі знаходяться сильно розширені цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму, на мембранах якого присутні у великій кількості рибосоми (рис. 3.21).



Рис. 3.21. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 7-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу. Розширення цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулюму. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 30000$

Мітохондрії мають осміофільний матрикс доволі високої електронної щільності. Кількість крист значно менше, ніж у контрольній групі піддослідних тварин. Комплекс Гольджі гіпертрофований, його гладкі мембрани оточені електронно-прозорими везикулами (рис. 3.22).

Окремі везикули заповнені ниткоподібними структурами, які орієнтовані вздовж довгої вісі. У цитоплазмі, ділянці локалізації комплексу Гольджі, виявляли секреторні гранули, наповнені субстанцією середньої щільності.

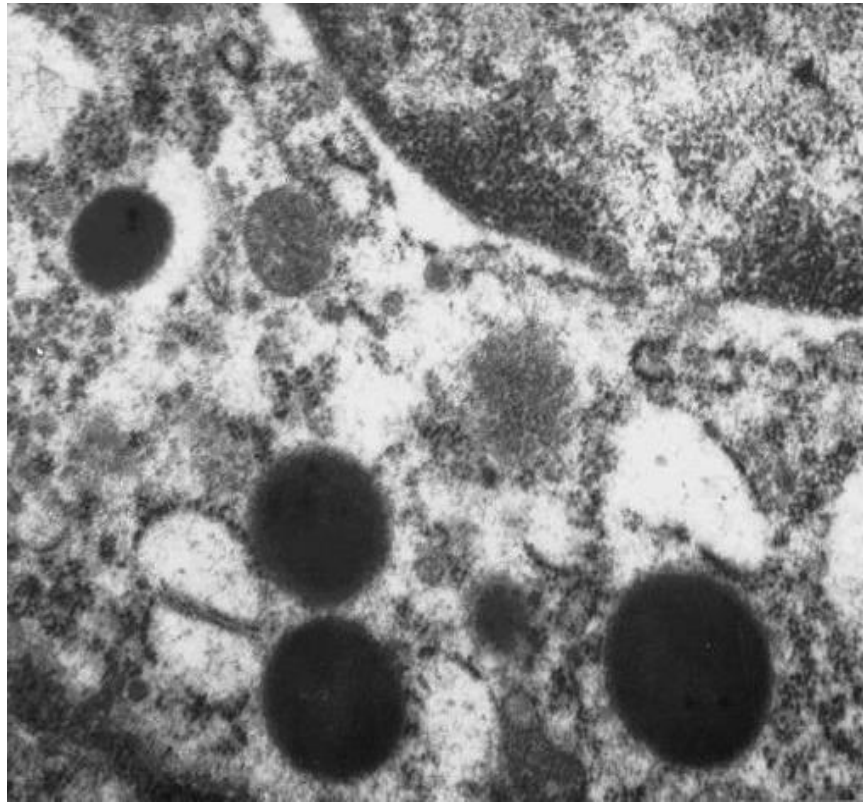


Рис. 3.22. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 7-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу. Секреторні гранули в цитоплазмі.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 36000$

На 14-у добу після перелому в ультраструктурній організації остеобластів спостерігали перебудову, притаманну активації репаративних внутрішньоклітинних процесів (рис. 3.23).

Ядерний хроматин знаходиться в деконденсованому стані, матрикс ядра помірно прозорий. Ядерна мембрана чітко оконтурована, перинуклеарні простори не розширені. У цитоплазмі визначали багаточисельні рибосоми та полісоми.

Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулому сплюснені, на його мембранах знаходиться багато рибосом. Велика кількість малих мітохондрій має щільний осміофільний матрикс. Кристи мітохондрій орієнтовані паралельно меншій вісі (рис. 3.24).

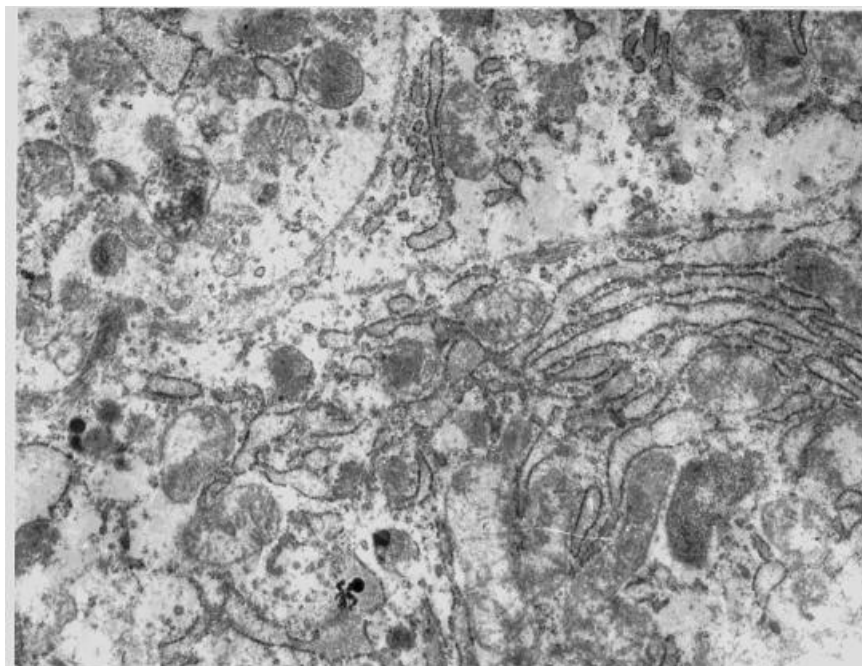


Рис. 3.23. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 14-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу. Гіперплазія мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулюму.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 36000$

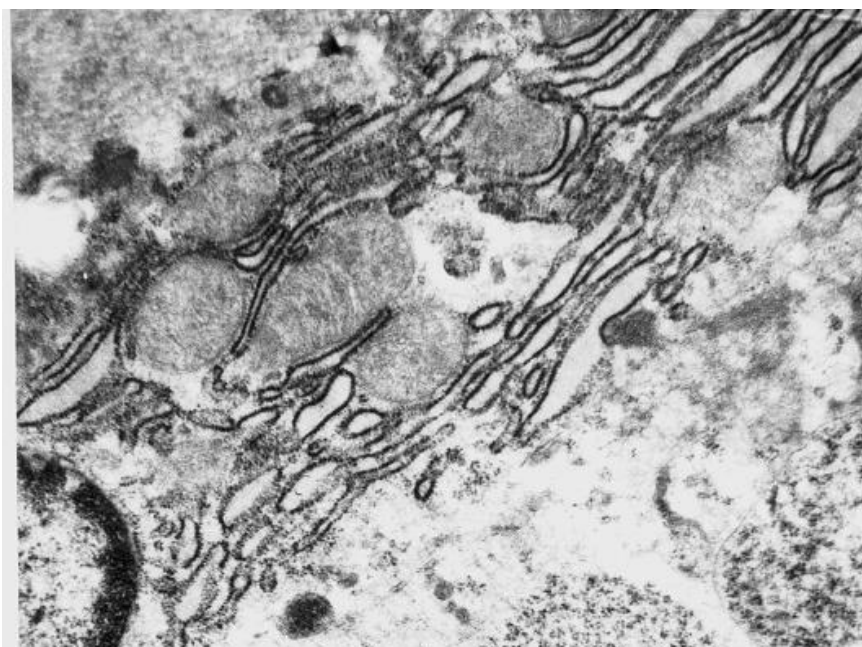


Рис. 3.24. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 14-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу. Сплющення цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулюму. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 33000$

Комплекс Гольджі гіпертрофований, у межах його локалізації розташувалися у великій кількості крупні та малі електронно-прозорі вакуолі та секреторні гранули. Цитоплазматична мембрана має типову структуру (рис. 3.25).



Рис. 3.25. Ультраструктура остеоцитів стегнової кістки щура на 14-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу. Гіпертрофія комплексу Гольджі.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 37000$

До 21-ї доби експерименту ультраструктурна організація остеобластів набуває типової структури.

У цитоплазмі остеобластів визначається добре розвинутий гранулярний ендоплазматичний ретикулум, на мембранах якого присутні багаточисельні рибосоми, цистерни його сплюснені. Мітохондрії мають мілкогранулярний

матрикс та велику кількість крист. Перинуклеарні простори помірно розширені, ядерний хроматин знаходиться, переважно, у деконденсованому стані (рис. 3.26).

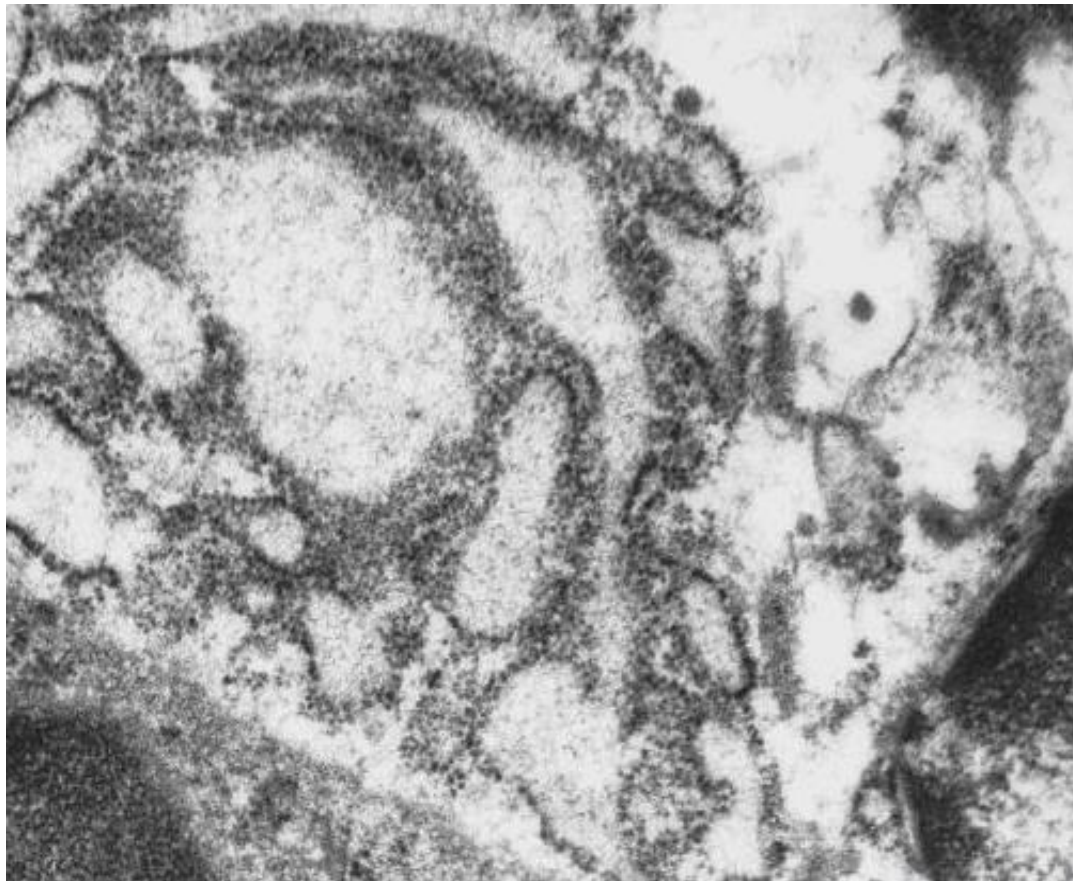


Рис. 3.26. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 21-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу. Мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулуму з багаточисельними рибосомами.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 37000$

До 21-ї доби експерименту ультраструктурна організація остеобластів набуває типової структури. У цитоплазмі остеобластів визначається добре розвинутий гранулярний ендоплазматичний ретикулум, на мембранах якого присутні багаточисельні рибосоми, цистерни його сплюснені. Мітохондрії мають мілкогранулярний матрикс та велику

кількість крист. Перинуклеарні простори помірно розширені, ядерний хроматин знаходиться, переважно, у деконденсованому стані (рис. 3.27).

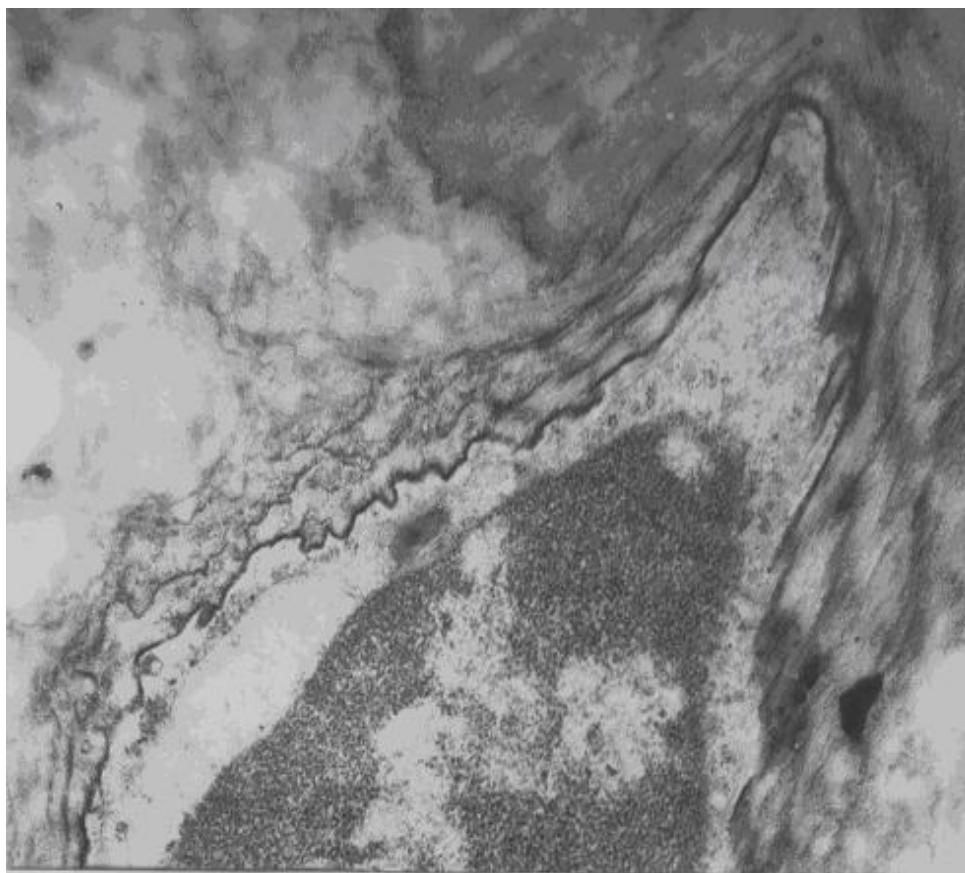


Рис. 3.27. Пучки колагенових волокон навколо остеобластів стегнової кістки щура на 21-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 3900$

### **3.2.2. Ультраструктурні зміни клітин регенерату після інтрамедулярного остеосинтезу кісткових відламків при хибному суглобі.**

На третю добу від початку дослідження у тварин III групи розвиваються дистрофічні та деструктивні зміни остеобластів.

Ядра остеобластів мають округлу форму, ядерна мембрана гладка, проте суттєво розпушена, спостерігаються осередки її лізису. Перинуклеарні

простори мають ділянки значного поширення. Хроматин ядра знаходиться в конденсованому стані, а його матрикс має низьку електронну щільність (рис. 3.28).

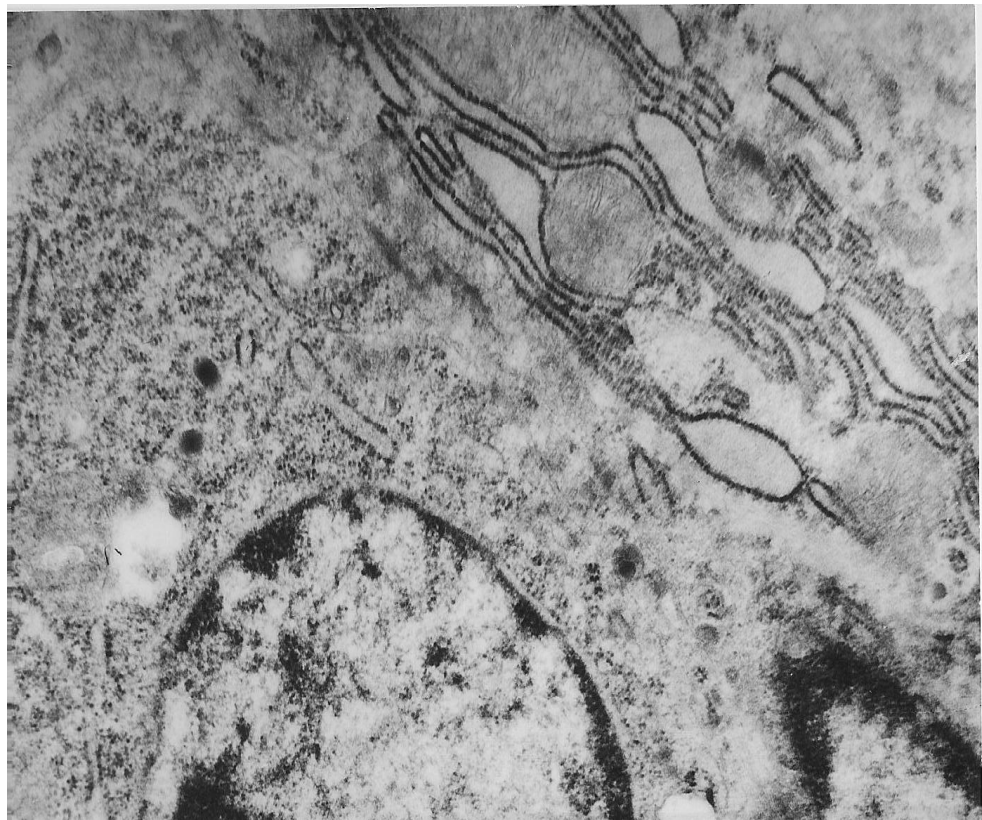


Рис. 3.28. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 3-ю добу після видалення хибного суглобу та інтрамедулярного остеосинтезу. Осередковий лізис ядерної мембрани.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 31000$

Матрикс мітохондрій має мілкогранулярну структуру та середню електронну щільність. Значна частина мітохондрій містить зруйновані кристи.

Мембрани гранулярного ендоплазматичного ретикулуму втрачають чітко контуровану структуру. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму дуже розширені, у цитоплазмі зберігається значна кількість рибосом та полісом.

До сьомої доби наростають деструктивні внутрішньоклітинні процеси (рис. 3.29).



Рис. 3.29. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 7-у добу після видалення хибного суглоба та інтрамедулярного остеосинтезу. Конденсація хроматину, вакуолізація цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 33000$

Хроматин ядра щільним осміофільним колом розташовується по контуру ядерної мембрани, перинуклеарні простори досягають високого ступеню розширення. Ядерна мембрана містить осередки лізису. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулюму розширені та мають вигляд різних за формою крупних вакуолей, які заповнені субстанцією середньої електронної щільності. Значна частина мітохондрій має зруйновані зовнішні мембрани. У цитоплазмі

виявляються вторинні лізосоми, включення ліпідів та невеликі мієліноподібні структури. У цитоплазмі зменшується кількість вільно розташованих рибосом та полісом.

На 14-у добу досліду в ультраструктурній організації остеобластів присутні ядра неправильної форми з різко розширеними перинуклеарними просторами. Гранули хроматину концентруються в крупні осміофільні глибки. У цитоплазмі присутні скупчення ліпідних включень. Мітохондрії містять велику кількість крист, проте зовнішні мембрани їх частково зруйновані. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум має вигляд крупних вакуолей, його мембрани втрачають чітку структуру. Спостерігається гіпертрофія комплексу Гольджі, що супроводжується збільшенням кількості паралельно орієнтованих гладких мембран та дрібних везикул (рис. 3.30).

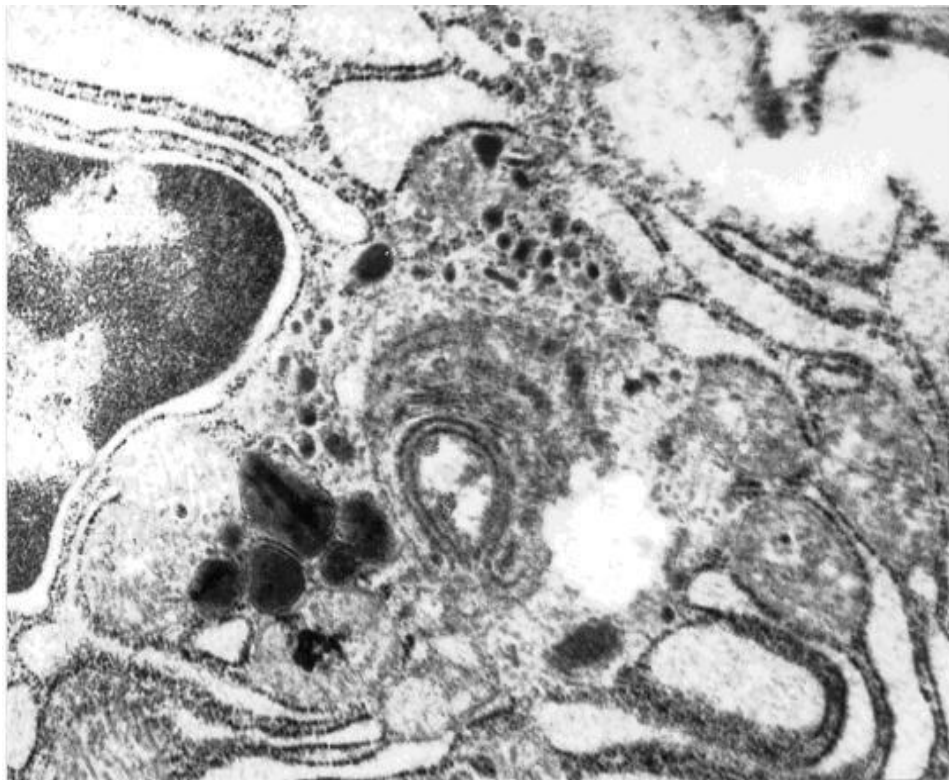


Рис. 3.30. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 14-у добу після видалення хибного суглоба та інтрамедулярного остеосинтезу. Гіпертрофія комплексу Гольджі. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 36000$

На 21-у добу досліду в цитоплазмі остеобластів виявляли скупчення рибосом та полісом. Кількість крист у мітохондріях збільшується, проте окремі мітохондрії мають вигляд вакуолей, що містять поодинокі кристи та електронно прозорий матрикс. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму сплюснені, на його мембранах збільшується кількість рибосом. Комплекс Гольджі суттєво гіпертрофований. Разом з тим ядерні мембрани переважної більшості остеобластів залишаються розрихленими, зберігається конденсація хроматину (рис. 3.31).

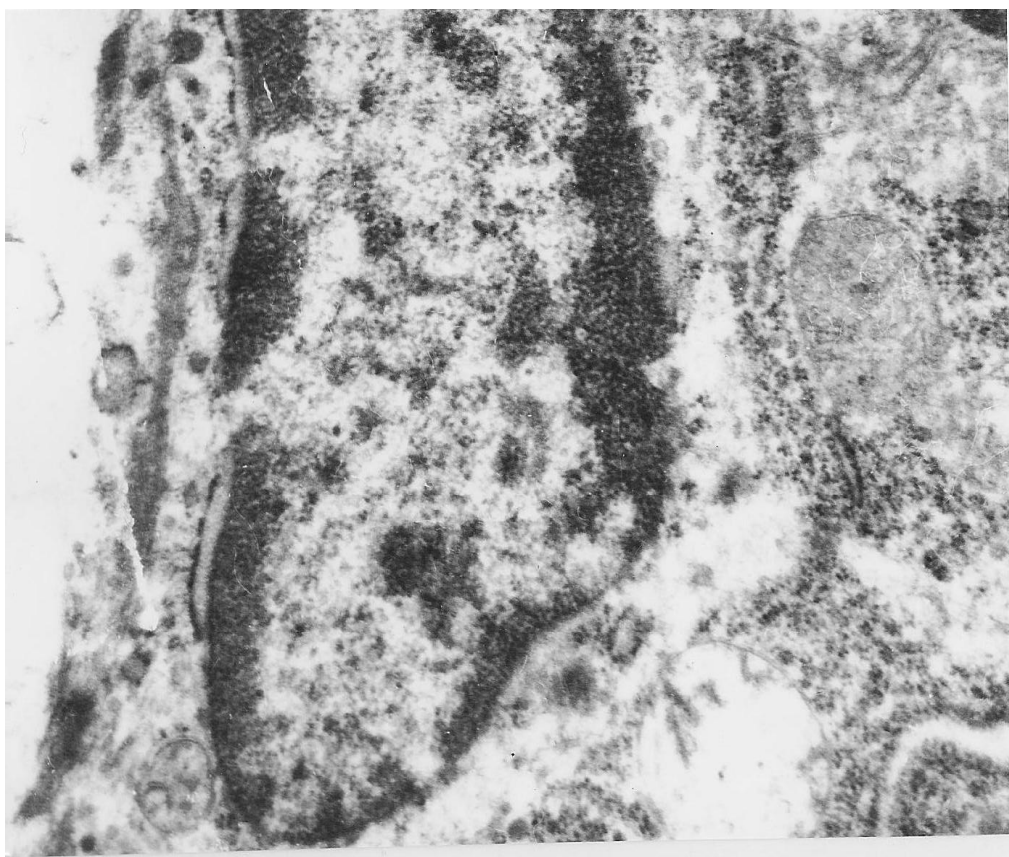


Рис. 3.31. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 21-у добу після видалення хибного суглоба та інтрамедулярного остеосинтезу. Скупчення рибосом та полісом у цитоплазмі.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 36000$

Таким чином, у III групі піддослідних тварин деструктивні та дистрофічні порушення зберігаються під час всього строку спостереження.

Тенденція до активації метаболічної активності спостерігається лише з 21-ї доби експерименту.

### **3.2.3. Особливості репаративного остеогенезу при переломі стегнової кістки з наступним інтрамедулярним остеосинтезом та застосуванням кріоконсервованого хоріона.**

Ультраструктурні перебудови остеобластів у тварин II групи загалом залишаються аналогічними попередній групі, проте суттєво відрізняються за часом.

На третю добу досліду в остеоцитах фрагментів кістки відбуваються процеси деструкції органел. Ядра остеоцитів містять осередки деструкції ядерної мембрани, хроматин у них переходить у конденсований стан. Його гранули щільним кільцем концентруються на внутрішньому ядерній мембрані. Мітохондрії піддаються деструкції, їх матрикс набуває електронної щільності та гомогенізації. Піддаються лізису кристи. Гранулярний ендоплазматичний ретикулум фрагментується (рис. 3.32).

Плазматичний комплекс Гольджі редукується та набуває вигляд окремих, хаотично орієнтованих гладких мембран, навколо яких розташовуються крупні та дрібні електроннопрозорі вакуолі.

Одночасно з цим у препаратах з'являються достатньо активні остеобласти. Ядра цих клітин містять як конденсований, так і деконденсований хроматин. Перинуклеарні простори значно поширені. Іноді можна спостерігати осередки деструкції ядерної мембрани.

Мітохондрії остеобластів суттєво набряклі, містять грубоволокнистий матрикс середньої електронної щільності. Кількість крист у них достатньо збільшена, проте вони дезорганізовані. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулума суттєво розширені, та мають електроннопрозорий вигляд. На мембранах ендоплазматичної сітки виявляється невелика кількість рибосом. Рибосоми та полісоми вільно розташовані в цитоплазмі в невеликій кількості (рис. 3.33).

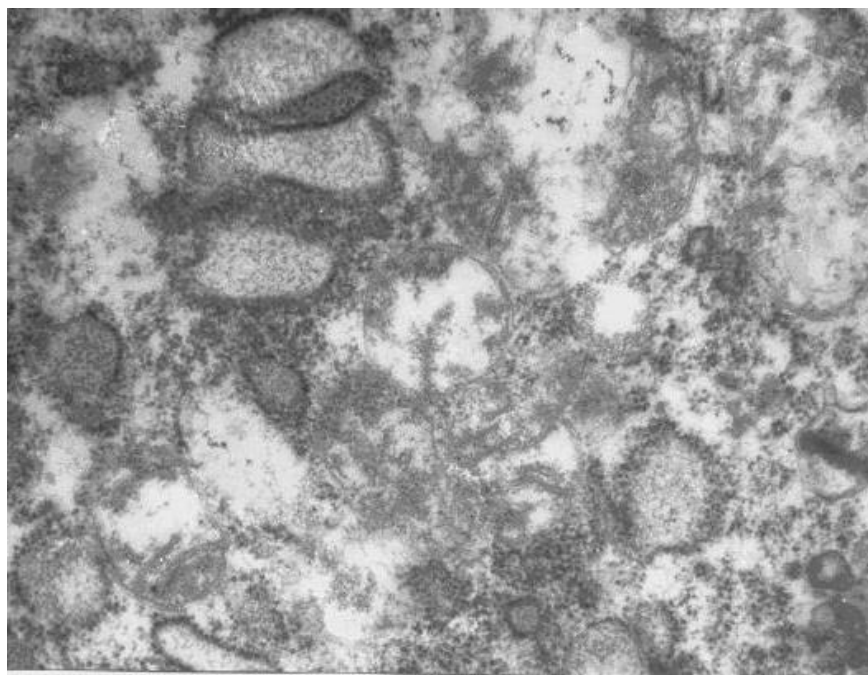


Рис. 3.32. Ультраструктура остеоцитів стегнової кістки щура на 3-ю добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Деструкція мітохондрій, фрагментація мембран ендоплазматичної сітки. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 37000$

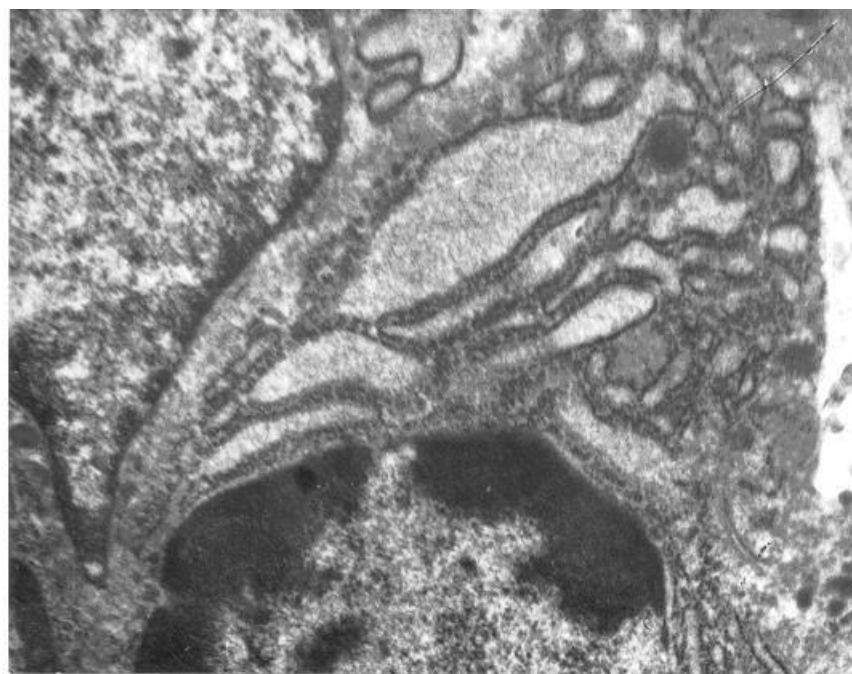


Рис 3.33. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 3-ю добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Розширення цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулула. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 39000$

Комплекс Гольджі гіпертрофований, пакети його гладких мембран орієнтовані паралельними рядками. У місці його розташування виявляються поодинокі секреторні гранули.

На 7-у добу після оперативного втручання спостерігали подальшу активацію синтетичної активності остеобластів. Ядра остеобластів мають значно просвітлений матрикс. Гранули хроматину майже рівномірно розташовані по площині зрізу, його конденсація менш виразна.

У цитоплазмі спостерігається гіперплазія мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. На його мембранних поверхнях прикріплені багаточисельні рибосоми (рис. 3.34).

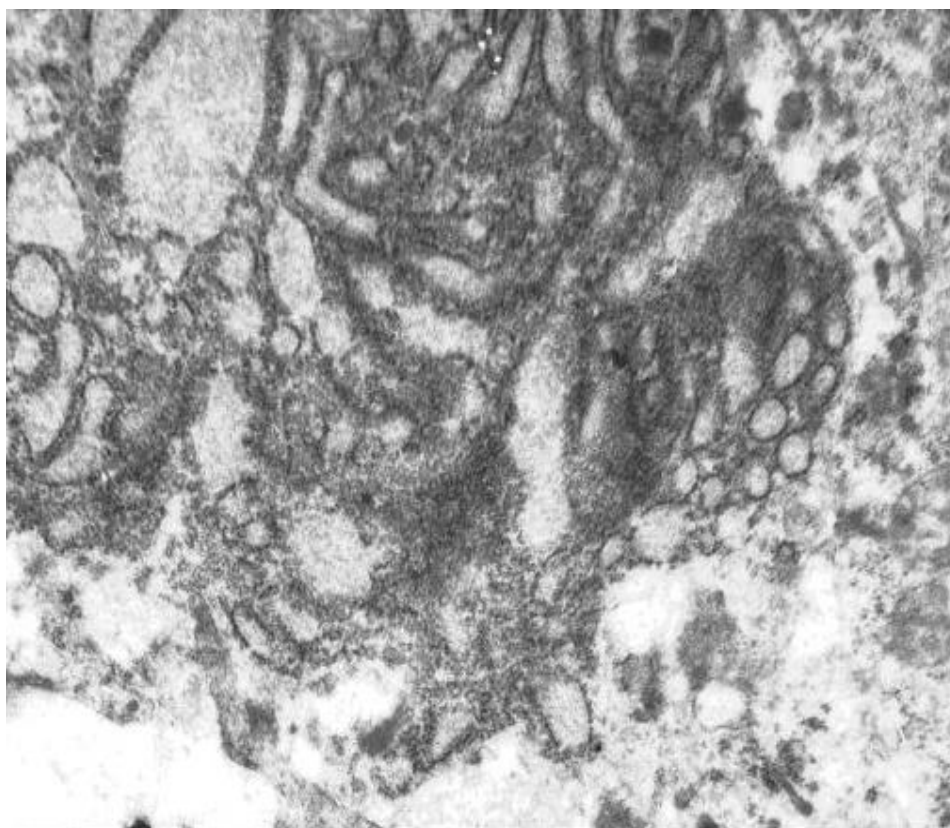


Рис. 3.34. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 7-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Гіперплазія мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулума.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 35000$

Мітохондрії остеобластів мають типову будову, їх матрикс здобуває дрібногранулярний вигляд, значно збільшується кількість крист (рис. 3.35).



Рис. 3.35. Колагенові волокна навколо остеобластів стегнової кістки щура на 7-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Контрастовано цитратом свинцю. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 39000$

Комплекс Гольджі сильно гіпертрофований, у його околицях велика кількість електроннопрозорих везикул. У цитоплазмі знаходиться достатньо велика кількість секреторних гранул, що містять проколаген. Остеобласти оточені добре організованими пучками колагенових волокон.

До 14-ї доби спостереження в препаратах з'являються ознаки диференціації остеобластів в остеоцити. Нерідко можна спостерігати формування зрілих остеоцитів, що знаходяться в лакунах. Остеоцити мають

втягнуту форму з гарно розвинутими органелами. Ядра остеоцитів овальної форми, матрикс містить гранули диспергованого хроматину.

У цитоплазмі містяться розширені цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулума з прикріпленими до їх мембран рибосомами. Мітохондрії мають електроннопрозорий матрикс та невелику кількість крист. Остеоцити розташовуються в лакунах, стінка яких складається з некальцинованої остеїдної тканини, що містить велику кількість колагенових фібрил (рис. 3.36).



Рис. 3.36. Ультраструктура остеоцитів стегнової кістки щура на 14-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Формування колагенових фібрил без явищ кальцинування остеїдної тканини. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 34000$

До 21-ї доби дослідів у препаратах присутні зрілі остеоцити, локалізовані в лакунах. Стінка лакун утворена остеїдною тканиною та кальцинованою кісткою (рис. 3.37).

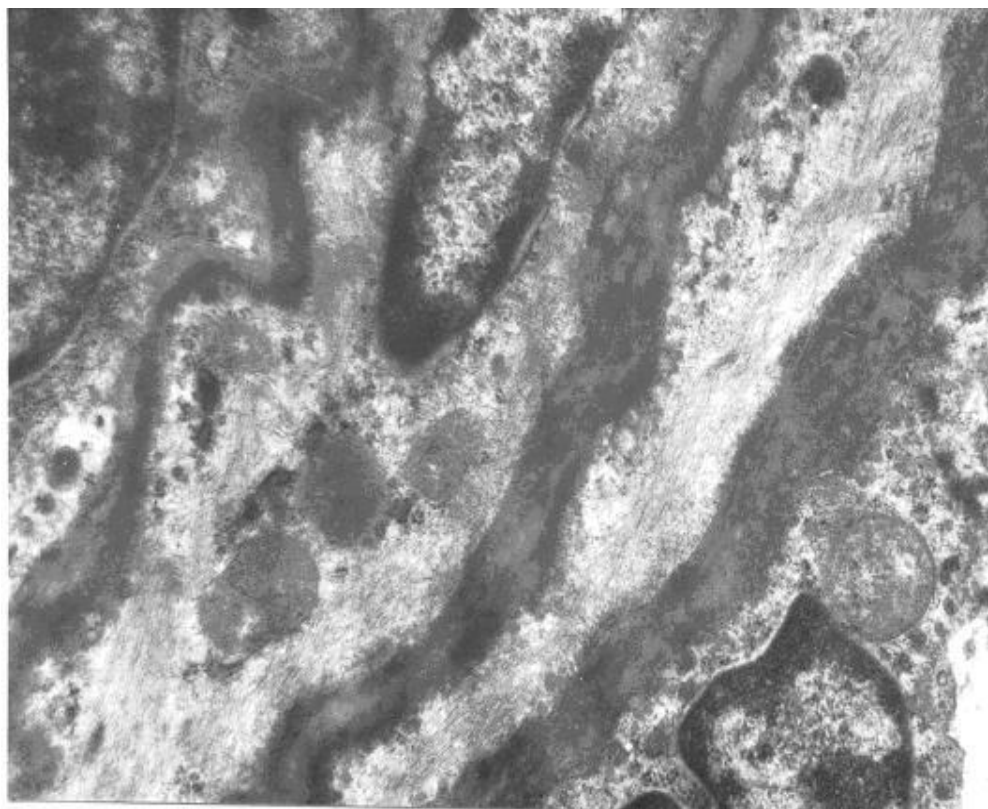


Рис. 3.37. Ультраструктура остеочитів стегнової кістки щура на 21-у добу після перелому та наступного інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Остеоїдна та кальцинована тканина стінки лакуни.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 37000$

#### **3.2.4. Формування регенерату при інтрамедулярному остеосинтезі відламків хибного суглоба в поєднанні з застосуванням кріоконсервованого хоріона.**

На третю добу після декортикації та пластики кріоконсервованим хоріоном в субмікроскопічній архітектоніці остеобластів спостерігали перебудову, характерну для активації метаболічних внутрішньоклітинних процесів.

В ядрах остеобластів зменшується ступінь конденсації хроматину, який виявляється переважно в деконденсованій формі. Його гранули більш-менш

рівномірно розподіляються по площині гістологічного зрізу. Перинуклеарні простори мають ділянки значного поширення. Ядерна мембрана чітко контурується, проте в значній мірі розрихлена. В окремих остеобластах спостерігали осередки лізису ядерної мембрани. Багаточисельні мітохондрії набряклі, мають грубоволокнистий матрикс. Зовнішні мембрани мітохондрій розрихлені, їх кристи частково лізовані.

Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуому дуже розширені, на його мембранах присутні малочисельні рибосоми. Невелика кількість мембран має осередки лізису. Вільно розташованих у цитоплазмі рибосом та полісом обмаль (рис. 3.38).

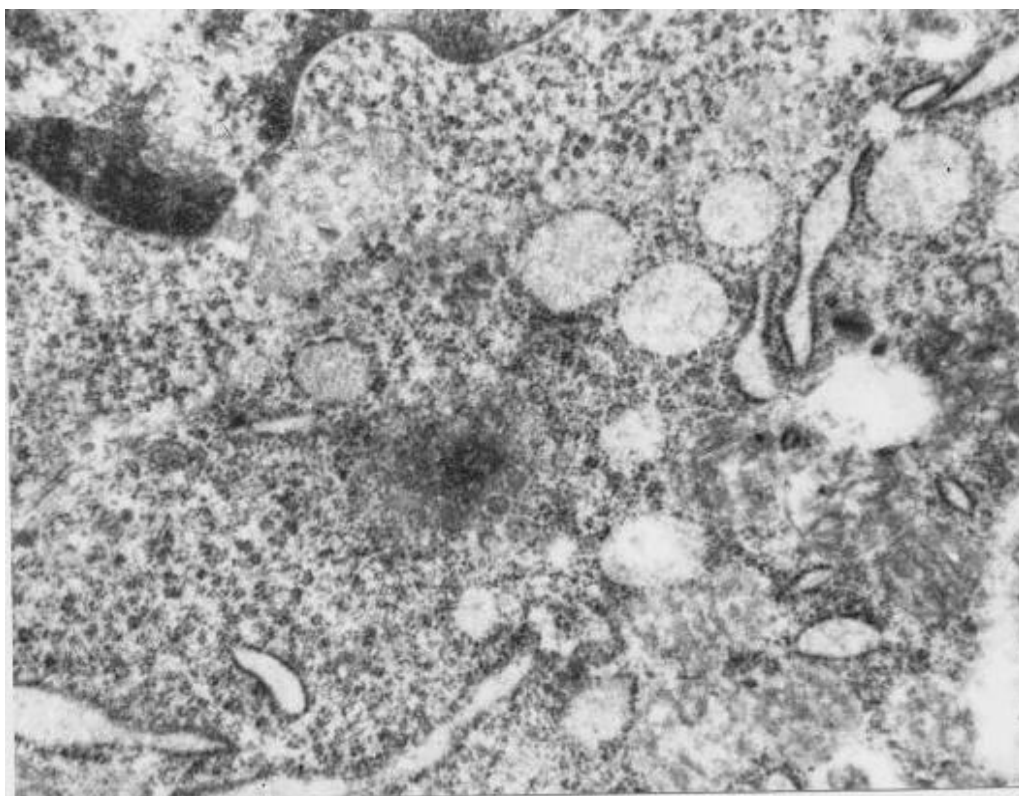


Рис. 3.38. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 3-ю добу після видалення хибного суглоба та інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Розширення цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулуому.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 35000$

Суттєвій гіпертрофії піддається комплекс Гольджі. Пакети його гладких, паралельно орієнтованих мембран, були оточені малими електронно-прозорими вакуолями та первинними лізосомами. Цитоплазматична мембрана значно розрихлена.

У термін спостереження 7 днів після остеосинтезу та пластики кріоконсервованим хоріоном в ультраструктурній організації остеобластів спостерігається різка активація синтетичної активності внутрішньоклітинних органел (рис. 3.39).



Рис. 3.39. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 7-у добу після видалення хибного суглоба та інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Гіперплазія мембран гранулярного ендоплазматичного ретикулума.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 39000$

Ядра клітин здобувають типову для них будову. У матриксі ядра переважає деконденсований хроматин, гранули якого дифузно розташовані по площині зрізу. Перинуклеарні простори мають рівномірну ширину протягом

всієї площини зрізу. Ядерна мембрана гладка, без ознак інвагінацій, здобуває будову, притаманну елементарній мембрані. У цитоплазмі остеобластів спостерігаються багато чисельні, різні за розміром та формою, мітохондрії. Їх матрикс мілкозернистий, має середню електронну щільність. Збільшується кількість крист, які здобувають регулярну орієнтацію. У цей термін спостереження виявляється гіперплазія мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, на її мембранах збільшується кількість рибосом.

На 14-у добу спостереження ультраструктура остеобластів зберігає риси високої функціональної активності. Ядра остеобластів мають типову будову. У матриксі знаходиться деконденсований хроматин. Чітко контурується ядерна мембрана, перинуклеарні простори не розширені. У цитоплазмі локалізовані багаточисельні мітохондрії з мілкозернистим матриксом та великою кількістю крист. Іноді в препаратах іноді зустрічаються мітохондрії з ознаками поділу (рис. 3.40).



Рис. 3.40. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 14-у добу після видалення хибного суглоба та інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Сплощення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 36000$

У цитоплазмі, у зоні розташування комплексу Гольджі, спостерігаються секреторні гранули, цитоплазматична мембрана остеобластів має типову будову. Комплекс Гольджі значно гіпертрофований, навколо нього збільшується кількість первинних лізосом та секреторних гранул. Цистерни гранульованого ендоплазматичного ретикулуму сплюснені, на його мембранах виявляються багаточисельні рибосоми.

На 21-у добу експерименту спостерігається диференціація остеобластів в остеоцити, навколо остеобластів формуються колагенові волокна (рис. 3.41).



Рис. 3.41. Ультраструктура остеобластів стегнової кістки щура на 21-у добу після видалення хибного суглоба та інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Формування колагенових волокон навколо остеобластів.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 40000$

Ядра таких остеоцитів мають витягнуту форму та займають значну частину цитоплазми. Хроматин ядра концентрується у вигляді кільця на периферії матриксу. У центральній частині ядра спостерігається дифузно розташовані гранули хроматину. Ця частина ядра має низьку електронну щільність. Ядерна мембрана без змін, перинуклеарні простори не розширені. У цитоплазмі виявляються поодинокі мітохондрії з невеликою кількістю крист, орієнтованих паралельно малій вісі цих органел. Матрикс мітохондрій помірно просвітлений та має дрібну гранулярну структуру. Цистерни гранулярного ендоплазматичного ретикулуму поширені та мають неправильну форму. На їх мембранах локалізуються поодинокі рибосоми. Цитоплазматична мембрана гладка (рис. 3.42).

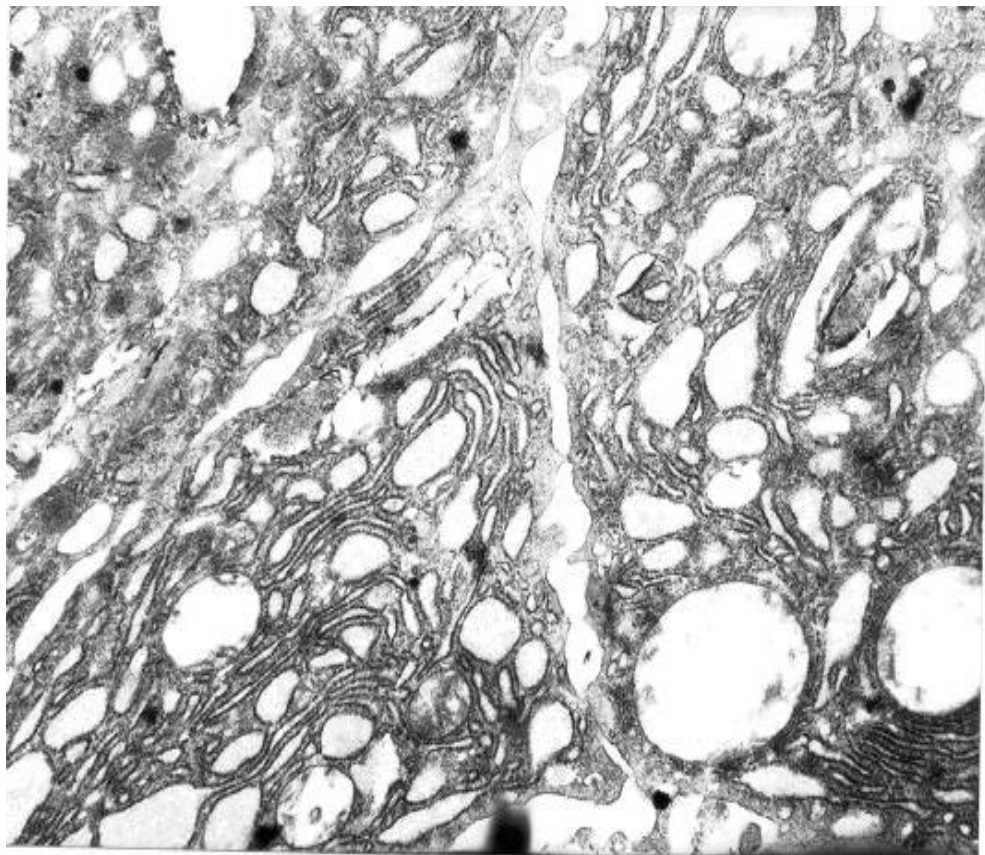


Рис. 3.42. Ультраструктура сформованого остеоциту стегнової кістки щура на 21-у добу після видалення хибного суглоба та інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки.

Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 33000$

Остеоцити розташовуються в лакунах, що заповнені хаотично орієнтованими пучками колагенових волокон та безструктурною аморфною субстанцією середньої електронної щільності. Остеїдна речовина кістки розташована по краю лакуни (рис. 3.43).

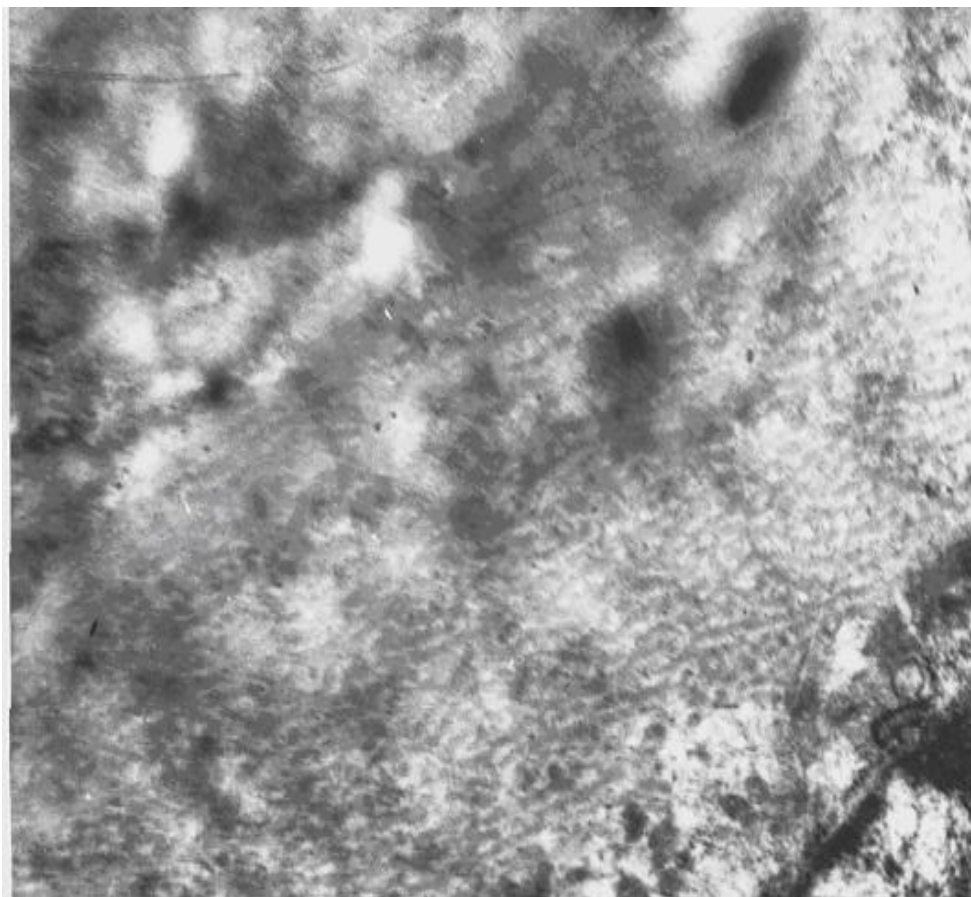


Рис. 3.43. Ультраструктура остеїдної речовини стегнової кістки щура на 21-у добу після видалення хибного суглоба та інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Хаотично орієнтовані пучки колагенових волокон. Контрастовано цитратом свинцю.  $\times 37000$

На 21-у добу експерименту на ділянці хибного суглобу спостерігається добре сформована кісткова тканина.

Таким чином, проведене електронно-мікроскопічне дослідження динаміки ультраструктурної перебудови остеоцитів та остеобластів на ділянці

моделювання перелому стегнової кістки щурів виявило наявність деструктивних та дистрофічних змін органел та внутрішньоклітинних структур.

У I групі піддослідних тварин спостерігали ультраструктурні зміни остеобластів, що характеризувалися активацією їх метаболічної активності. На 3–7-у добу прогресивно наростали процеси, пов'язані з підвищенням синтетичної функції остеобластів. Вони структурно відображали гіперплазію мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, підвищену кількість прикріплених до її мембран рибосом та вільно розташованих рибосом і полісом, гіпертрофію комплексу Гольджі.

На 14–21-у добу продовжували зростати процеси активації внутріклітинних реакцій органел остеобластів, у цитоплазмі спостерігали підвищення активності окислювально-відновних реакцій, що структурно проявлялося збільшенням кількості мітохондрій та крист. Поряд з цим зростали синтетичні потенції внутрішньоклітинних процесів. Проте, навіть до кінця експерименту, активного диференціювання остеобластів в остецити не відбувалося. У зоні перелому спостерігали лише ознаки формування зрілого кальцифікованого міжклітинного матриксу кісткової тканини.

У тварин II-ї групи репаративні процеси розвивалися раніше. На 3-ю добу спостерігали різку активація репаративної здібності остеобластів. В їх ультраструктурній архітектоніці відбувалися зміни, як у попередній групі спостережень на 7–14-у добу. Характерними були зміни мітохондрій, що набували типової структури, у них збільшувалася кількість крист, матрикс здобував дрібно зернисту структуру, у цитоплазмі з'явилися форми цих органел, що ділилися.

Це свідчить про суттєве підвищення рівня біоенергетичного забезпечення репаративних можливостей остеобластів. Непрямим підтвердженням цього процесу в ультраструктурному аспекті є гіперплазія мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, гіпертрофія комплексу Гольджі та різке збільшення кількості вільно розташованих в цитоплазмі рибосом та полісом.

На 7–21 добу продовжували зростати процеси активації метаболізму остеобластів, значна кількість яких на 21-у добу диференціюється в остеоцити, що вже знаходяться в лакунах. В їх оточенні присутні пучки колагенових волокон та значно сформований міжклітинний матрикс новоутвореної кістки.

У IV групі піддослідних тварин спостерігали аналогічні реакції змін ультраструктур остеобластів, як і у тварин II групи. Починаючи з 3–7-ї доби гіперплазія цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, гіпертрофія комплексу Гольджі, кількість рибосом та мітохондрій збільшувалися, що свідчить про початок активного процесу розвитку ультраструктур остеобластів, а на 14–21-у добу спостереження активувалась диференціація остеобластів в остеоцити та формування міжклітинної остеоїдної речовини кістки по краю лакуни, а також збільшувалась кількість пучків колагенових волокон.

Отже, у результаті електронно-мікроскопічного дослідження субмікроскопічної організації остеобластів як на ділянці модельованого перелому, так і сформованого хибного суглоба, імплантація кріоконсервованого хоріона здійснювала різкий стимулюючий вплив на внутрішньоклітинні метаболічні процеси в остеобластах на рівні мембран та органел, що призводило до покращення проліферативних клітинних процесів, диференціювання клітин в остеобласти та формування кісткової тканини та зрощення кісткових відламків.

## РОЗДІЛ 4

### ТАКТИКА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РОЗЛАДАМИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ КІСТОК КІНЦІВОК

#### **4.1. Лікування хворих з розладами репаративної регенерації кісткової тканини після переломів кісток кінцівок**

Тактика лікування постраждалих з розладами остеорепації після переломів кісток кінцівок полягала в оптимальному поєднанні консервативного та оперативного методів лікування залежно від клінічних проявів дисрегенераторного процесу та можливостей верифікації стадії порушення репаративного остеогенезу.

При цьому консервативне лікування полягало в призначенні медикаментозних препаратів та застосуванні фізіо-функціональних методів, маючи на меті оптимізацію утворення кісткової мозолі, нормалізацію місцевого та регіонарного лімфо- і кровообігу, лікування супутньої соматичної патології, відновлення функції кінцівки.

Медикаментозна терапія показана та полягала в:

- при наявності D гіповітамінозу. Таким пацієнтам призначали препарат відеїн з метою нормалізації рівня кальциферолу в організмі та стимуляції репаративного остеогенезу;
- після оперативного втручання призначали остеогенон для оптимізації процесу кісткоутворення;
- за наявності остепенічного синдрому призначали кальцій-D<sub>3</sub> Нікомед, кальцій-D<sub>3</sub> Нікомед форте, міокальцик, інгібітори остеокластів та інші;
- при сповільненій консолидації кісткових відламків та в ранньому післяопераційному періоді призначали енергостабілізуючі препарати – рибоксин, АТФ, даларгін;

– метилурацил та оксиданти призначали лише при сповільненій консолидації кісткових фрагментів;

– вітамінотерапія була доцільною при всіх клінічних проявах дисрегенерації;

– мінерали застосовували при виявленні первинних рентгенологічних ознаках зрощення кісткових уламків, тобто на останніх стадіях репаративного остеогенезу;

– нестероїдні протизапальні препарати призначали виключно за показаннями при супутній патології;

– препарати, що нормалізують кровообіг, венотоніки, дезагреганти було доцільно застосовувати курсами при перших ознаках сповільненої консолидації;

– нейротропні препарати призначали при нейродистрофічному синдромі.

На нашу думку, медикаментозна терапія відіграє важливу роль у лікуванні пацієнтів з розладами остеорепації, проте часто виникають побічні дії, алергізація організму, непереносимість препаратів. У зв'язку з цим, велике значення має використання фізіо-функціональних методів лікування у таких пацієнтів.

Фізіо-функціональні методи у різних комбінаціях використовували при всіх клінічних видах порушеного перебігу репаративної регенерації, але також переважно селективно. При відсутності протипоказань з боку серцево-судинної та інших систем призначали:

– електротерапію (електрофорез з мінералами застосовували при сповільненій консолидації кісткових відламків та у віддаленому післяопераційному періоді на етапі перебудови кісткового аутоотрансплантату, електрофорез з судинними препаратами при сповільненій консолидації кісткових відламків та гіпертрофічному хибному суглобі);

– електростимуляцію м'язів призначали після стабільно-функціонального остеосинтезу при післятравматичних невритах, при нейродистрофічних синдромах віддавали перевагу діадіномотерапії;

– високочастотну електротерапію (УВЧ, ЗВЧ, особливо СМХ) у ранньому післяопераційному періоді з метою стимуляції ангіогенезу та при гіпертрофічному хибному суглобі великогомілкової кістки після остеотомії малогомілкової кістки;

– магнітотерапію призначали при всіх клінічних варіантах розладів репаративного остеогенезу;

– світлотерапію, а саме інфрачервоні промені в післяопераційному періоді (I та II фаза репаративного остеогенезу), ультрафіолетові промені на стадії перебудови кісткового регенерату;

– лазаротерапію при всіх клінічних варіантах дисрегенерації кісткової тканини з урахуванням виду монохромності випромінювання;

– ультразвукову терапію призначали при сповільненій консолідації кісткових відламків;

– гіпербаричну оксигенацію в поєднанні з баротерапією використовувалась при всіх клінічних варіантах дисрегенерації.

Масаж м'язів кінцівок призначали курсами на стадії перебудови кісткового регенерату та при необхідності відновлення рухів у суміжних суглобах.

Мануальну терапію застосовували виключно при хибних суглобах.

Комплекс лікувально-фізичних вправ використовували переважно на етапах фізичної реабілітації. Проте в поодиноких випадках і в доопераційному періоді при застосуванні ортезів, брейсів для відновлення рухів у суглобах та відновлення м'язового каркасу. Лікувальна гімнастика в основному спрямована на навчання дозованого навантаження ушкодженої кінцівки до максимально наближених фізіологічних величин та відновлення функції суглобів. Для оптимізації лікувальної гімнастики застосовували і механотерапію.

Показаннями до оперативного методу лікування була сповільнена консолидація кісткових відламків у разі перелому, міграції та невірної обраного фіксатора, порушення технології остеосинтезу, використання саморобних, несертифікованих імплантатів – тобто при відсутності стабільності в системі «кістка – імплантат» та в системі «кістка – кістка». Саме в таких клінічних ситуаціях був доцільним ревізійний остеосинтез при півторастроковому терміну, необхідному для зрощення перелому даної локалізації. В умовах сповільненої консолидації кісткових фрагментів, пацієнтам яким застосовували консервативну лікувальну тактику, показання до оперативного лікування не виставляли, доцільним було використання всього консервативного арсеналу. В умовах сповільненої консолидації кісткових відламків потенційні репаративні можливості кісткової тканини знижені переважно на загальному рівні.

Оперативний метод лікування був необхідним при незрощенні переломів кісток кінцівок, а отже показання до оперативного втручання є абсолютними. Пріоритетність способів остеосинтезу диктувалась місцевими біомеханічними умовами.

У хворих з хибними суглобами різного ступеня остеогенної активності застосовували оперативний метод лікування, при чому пацієнти з гіпотрофічними хибними суглобами вимагали різних видів кісткової пластики.

#### **4.2. Лікування пацієнтів з сповільненою консолидацією кісткових відламків**

Даний вид дисрегенерації був діагностований у 8 пацієнтів I клінічної групи (група порівняння). Сповільнена консолидація великогомілкової кістки була наявна у 3 хворих.

У одного пацієнта після лікування апаратом зовнішньої фіксації на стержневій основі та наступної фіксації гіпсовою пов'язкою виникла

деформація на рівні зони ушкодження і проекційне укорочення до 1,5 см, рентгенологічні ознаки зрощення кісткових відламків відсутні. Постраждалому виконана стабілізація кісткових фрагментів апаратом зовнішньої фіксації на шпичевій основі з дистракцією та непрямую репозицією кісткових фрагментів протягом трьох діб з наступною компресією кісткових фрагментів.

У одної постраждалої на фоні сповільненої консолідації кісткових фрагментів виникла міграція накісткового фіксатора першої генерації. Після видалення фіксатора візуалізоване явище «металозу». Виставлені показання до зміни способу остеосинтезу – апарат зовнішньої фіксації на спицевій основі, з інтраопераційною репозицією кісткових відламків (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Способи остеосинтезу, використані у хворих із сповільненою  
консолідацією кісткових фрагментів

Локалізація	Способи остеосинтезу		
	компресійно- дистракційний	накістковий	інтрамедулярний блокуючий
Великогомілкова кістка (діафіз)	3	–	–
Плечова кістка	1	–	–
Стегнова кістка	4	–	–
Усього	8		

Порушення стабільності в системі «імплантат – кістка» було відмічено в одного постраждалого унаслідок неправильно обраного накісткового фіксатора з порушенням технології остеосинтезу – накісткова пластина системи «АО» фіксована 4 гвинтами «саморізами», зона ушкодження локалізована на межі середньої та нижньої третини великогомілкової кістки, що й спонукало до ревізійного оперативного втручання.

Накістковий фіксатор був видалений, кісткові відламки стабілізовані в апараті Ілізарова.

На нашу думку, унаслідок зниження репаративних можливостей кісткової тканини в ендостальній та інтермедіарній зоні потребує використання зовнішніх фіксаторів.

Сповільнена консолидація кісткових відламків відмічалась і у 4 постраждалих з переломами стегнової кістки. Показання до ревізійного остеосинтезу були майже такі, що і у пацієнтів з сповільненим зрощенням фрагментів кісток гомілки.

Так, перелом накісткового фіксатора відмічали у двох пацієнтів з діафізарними переломами з деформацією сегмента та проєкційним укороченням без рентгенологічних ознак зрощення відламків. Хворі були оперовані, застосовано апарати зовнішньої фіксації на спице-стержневій основі з одночасною репозицією відламків.

У однієї пацієнтки з переломом стегнової кістки виникла міграція інтрамедулярного фіксатора в колінний суглоб, останній заблокований, короткий за довжиною і не відповідає за розміром за шириною кістково-мозкового каналу, але ротаційного зміщення кісткових відламків не відбулося. Інтрамедулярний стержень був видалений з колінного суглоба, кісткові фрагменти стабілізовані спице-стержневим апаратом у режимі компресії без механічного розтину шкіри та роз'єднання кісткових уламків в ділянці перелому.

Нестабільність у системі «кістка – кістка» спостерігали в одному випадку при переломі двох спиць у дистальному модулі спице-стержневого апарату, що й призвело до сповільненого зрощення відламків стегнової кістки та вимагало подальшого ремонту зовнішнього фіксатора в умовах операційної. Хірургічних маніпуляцій в міжвідламковій зоні не проводили.

Даний вид дисрегенерації спостерігався і при переломі плечової кістки, коли був невірно підібраний накістковий фіксатор, який не

відповідав довжині, внаслідок чого відбулася міграція двох гвинтів, отже відмічали нестабільність в системі «імплантат – кістка» та в системі «кістка – кістка», що й спонукало виставити показання до ревізійного остеосинтезу – апаратом зовнішньої фіксації.

Отже, при сповільненій консолидації кісткових відламків, загоєння перелому перебігає як за типом затриманого первинного зрощення у випадках репозиційного, накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу, так і за типом затриманого вторинного зрощення при фіксаційних та екстензійних методах лікування чи позаосередковому остеосинтезі. Хоча перебіг репаративного остеогенезу по типу вторинного кістковоутворювального зрощення є еталоном оптимальної швидкості загоєння кістки. то й змінювати передчасно метод лікування чи спосіб фіксації кісткових відламків вважаємо недоцільним.

Таким чином, показання до оперативного втручання при сповільненому зрощенні кісткових відламків повинні бути обмежені, вибіркові і одночасно невідтерміновані, оскільки вірогідність незрощення, утворення хибного суглоба і загалом згаяного часу досить висока. Можливість розвитку гнійно-інфекційних ускладнень на тлі порушеного перебігу репаративного остеогенезу є також високою.

#### **4.3. Лікування постраждалих з незрощеними кістковими відламками**

Потенційні репаративні можливості кісткової тканини при клінічному варіанті незрощення кісткових фрагментів не є зниженими і напряду залежать від місцевих біомеханічних умов. У кістковій рані прояви репаративної регенерації реалізуються у вигляді кісткових та фібрознохрящових регенератів на відламках, що не зростаються саме завдяки постійній перебудові через процеси розсмоктування та новоутворення кісткової маси. На кінцях кісткових відламків завжди відмічаються поля незрілої кісткової тканини. Зниження

остеогенної активності прямо корелює з терміном від моменту ушкодження. Така клініко-морфологічна ситуація є наслідком нестабільності в системі «кістка-кістка». Саме створення оптимальних місцевих біомеханічних умов є запорукою загоєння переломів, що не зрослися, а показання до оперативної лікувальної тактики є абсолютними (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

## Способи остеосинтезу переломів, що не зрослися

Локалізація	Способи остеосинтезу				Усього
	компресійно- дистракцій- ний	накістко- вий	інтраме- дулярний	репозицій- ний	
Ключиця	–	1	–	–	1
Плечова кістка	9	–	–	–	9
Кістки передпліччя	–	2	–	–	2
Променева кістка	1	1	–	–	9
Ліктьова кістка	–	2	–	–	2
Човноподібна кістка	–	–	–	2	2
Стегнова кістка	1	–	1	–	2
Великогоміл- кова кістка	19	–	–	–	19
Кісточки гомілки	–	2	–	–	2
Усього	30	8	1	2	41

Під нашим клінічним спостереженням в I клінічній групі був 41 перелом, що не загоївся.

Незрощення перелому великогомілкової кістки було в 19 випадках. При надходженні хворих до клініки переважно відмічали: патологічну рухливість кісткових фрагментів, деформацію сегмента на рівні ушкодження, анатомічне укорочення довжини сегмента до 0,5 см – 11 пацієнтів, проекційне укорочення до 1,5 см – 7 хворих, нейропатію малогомілкового нерва спостерігали у 2 випадках, обмеження рухів в суміжних суглобах (згинально-розгинальна контрактура) – у 8 хворих.

У 7 пацієнтів незрощення кісткових відламків великогомілкової кістки було наслідком консервативної лікувальної тактики, а саме скелетного витягнення та наступної фіксації гіпсовою пов'язкою. 5-ти постраждалим оперативне з'єднання кісткових відламків було проведене апаратом зовнішньої фіксації на стержневій основі з наступним застосуванням фіксаційного методу лікування. Подвійний термін, необхідний для загоєння перелому великогомілкової кістки на межі середньої та нижньої третини спостерігали в 6 пацієнтів з репозиційною фіксацією кісткових відламків гвинтами. У одного хворого незрощення перелому було наслідком оперативної фіксації кісткових фрагментів швом з металевого дроту. Усім пацієнтам при незрощенні кісткових відламків великогомілкової кістки був застосований остеосинтез апаратом Ілізарова. Необхідності в застосуванні матеріалів, що можуть бути індукторами чи кондукторами репаративного остеогенезу, при даному виді дисрегенеративної не було. Трансплантацію аутологічної кісткової тканини, алопластику, алографти, остеопланти, біоімпланти не використовували. Біологічні чинники, що стимулюють чи оптимізують репаративний остеогенез, у цій клінічній групі інтраопераційно також не застосовувались. Основним принципом оперативного лікування незрощень кісткових відламків було відтворення адекватних біомеханічних умов.

Наводимо клінічний приклад. Хвора Ц., 49 років, госпіталізована в клініку з діагнозом: спиралевидний перелом н/3 правої великогомілкової кістки зі зміщенням відламків, який не зрісся (рис. 4.1).

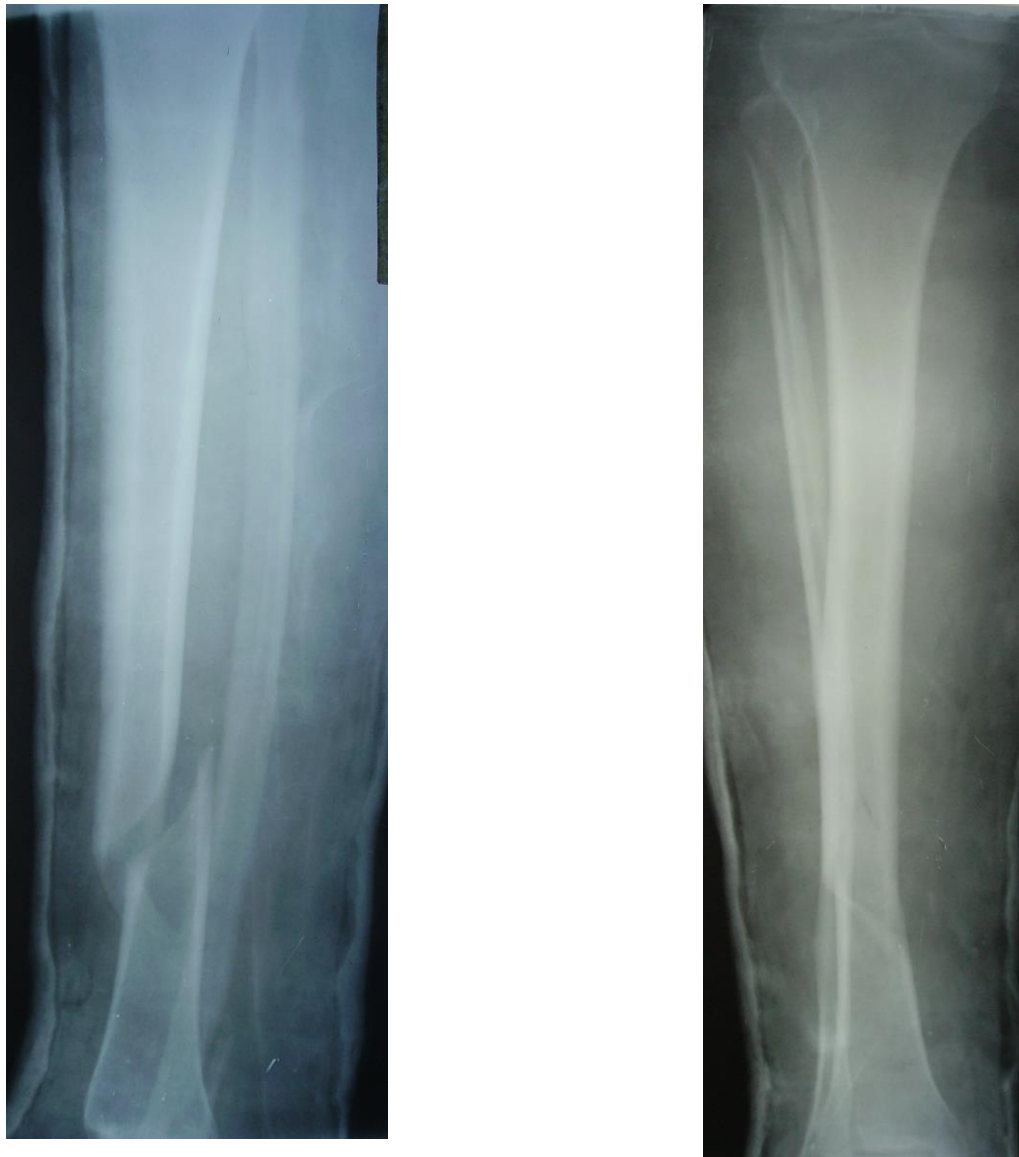


Рис. 4.1. Фотовідбиток рентгенограми хворої Ц.  
Перелом н/3 правої великогомілкової кістки без явищ  
зрощення відламків

Після необхідного клініко-рентгенологічного обстеження хворій був виконаний позаосередковий остеосинтез апаратом Ілізарова (рис. 4.2).

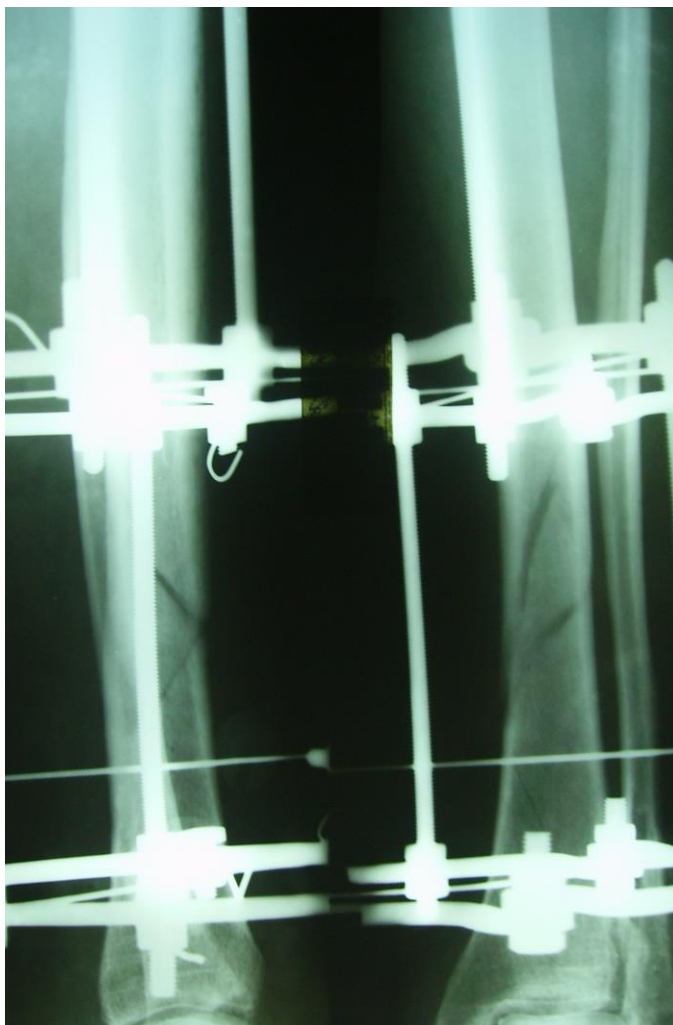


Рис. 4.2. Фотовідбиток рентгенограми хворої Ц.  
Виконаний позаосередковий остеосинтез апаратом Ілізарова

У подальшому хвора виконувала надані їй рекомендації щодо рухового режиму та навантаження на кінцівку. Під час контрольного огляду за 16 тижнів з моменту оперативного втручання відбулося зрощення кісткових відламків (рис. 4.3).

Незрощення перелому плечової кістки спостерігали у 9 хворих, клінічними проявами якого була «патологічна рухливість», проекційне укорочення сегмента до 0,5 см. У двох пацієнтів відмічали нейропатію променевого нерва, у 4 – згинально-розгинальну контрактуру суміжних суглобів, у одного хворого – стійку привідну контрактуру. Незрощення відламків плечової кістки було результатом застосування фіксаційного методу

лікування у 3 пацієнтів, у 4 хворих – наслідок використання екстензійного методу з наступною фіксацією гіпсовою пов'язкою, у одного постраждалого застосовувався функціональний метод лікування, накістковий остеосинтез пластиною першої генерації наявний в одному клінічному спостереженні. Для створення адекватних біомеханічних умов використовували позаосередковий остеосинтез на шпиче – стержневій основі.



Рис. 4.3. Фотовідбиток рентгенограми хворої Ц.  
Перелом н/3 правої великогомілкової кістки, що зрісся.  
Термін 16 тижнів після оперативного втручання

Незрошення відламків стегнової кістки було у двох клінічних спостереженнях. В одного пацієнта порушення остеорепації було

верифіковане після інтрамедулярного остеосинтезу неблокованим цвяхом, між кістковими фрагментами наявний діастаз. В іншій хворій незрощення відламків було наслідком перелому накісткового фіксатора. В обох випадках був ресинтез: апарат зовнішньої фіксації на спице-стержневій основі та внутрішньокістковомозкова фіксація стержнем, доповнена діафіксацією двома модулями спицевого апарату.

Переломи обох кісток передпліччя без ознак загоєння діагностовано у двох хворих, дисрегенерацію репаративного остеогенезу променевої та ліктьової кісток відмічали також у двох пацієнтів. Даний вид порушення репаративного остеогенезу був наслідком фіксаційного методу лікування у двох клінічних випадках, у двох клінічних спостереженнях – результатом інтрамедулярного остеосинтезу. Оперативне з'єднання кісткових відламків на фоні незрощення кісток передпліччя здійснювали накістковим фіксатором, а в одному спостереженні – апаратом позаосередкової фіксації на спице-стержневій основі.

Переломи кісточок гомілки без ознак загоєння були результатом консервативного методу лікування з невідповідністю системи «кістка-кістка».

Таким чином, лікування пацієнтів з дисрегенерацією репаративного остеогенезу при клінічному варіанті незрощення є суто оперативним. Вибір оптимального способу остеосинтезу залежить від можливості відтворення анатомо-функціональної відповідності між кістковими фрагментами.

#### **4.4. Лікування хворих з хибними суглобами**

Хибні суглоби після перелому кісток відмічали у 35 хворих першої клінічної групи. За ступенем «остеогенної» активності регенеративні процеси при хибному суглобі розподіляються на гіпертрофічні, гіпотрофічні та атрофічні (табл. 4.3).

Локалізація та види хибного суглоба у I клінічній групі  
за ступенем остеогенності

Локалізація	Види порушення остеогенності			Усього
	гіпертрофічний	гіпотрофічний	атрофічний	
Ключиця	–	1	–	1
Плечова кістка	1	2	1	4
Кістки передпліччя	–	4	–	4
Променева кістка	–	1	–	1
Ліктьова кістка	–	1	1	2
Човноподібна кістка	–	2	1	3
Стегнова кістка	2	2	1	5
Великомілкова кістка	1	4	9	14
Кісточки гомілки	–	1	–	1
Усього	4	18	13	35

Гіпертрофічні хибні суглоби характеризуються збереженою остеогенною активністю, зниженням васкуляризації, «розростанням» кісткової тканини на кінцях кісткових відламків, періостальною реакцією, а також наявністю в міжвідламковій щілині фібрознохрящової тканини. Клінічно «патологічна» рухливість невиразна та безболісна, іноді і частково збережена опороздатність. Тактика хірургічного лікування полягала в економній резекції тканин міжвідламкової щілини, надмірній компресії при застосуванні апаратів

зовнішньої фіксації з метою «розчавлювання» фібрознохрящової тканини. У одного хворого з гіпертрофічним хибним суглобом великогомілкової кістки був застосований апарат зовнішньої фіксації на шпигцевій основі в режимі надмірної компресії. Одному пацієнту з подібним діагнозом при збереженій вісі кінцівки виконана остеотомія малоомілкової кістки та застосований фіксаційний метод лікування.

У хворого з гіпертрофічним хибним суглобом плечової кістки, після інтрамедулярного остеосинтезу, виконано накістковий остеосинтез та економну резекцію фібрознохрящової тканини.

Приводимо клінічний приклад. Хворий Ф., 57 років, діагностований гіпотрофічний хибний суглоб с/3 правої плечової кістки після інтрамедулярного остеосинтезу (рис. 4.4).

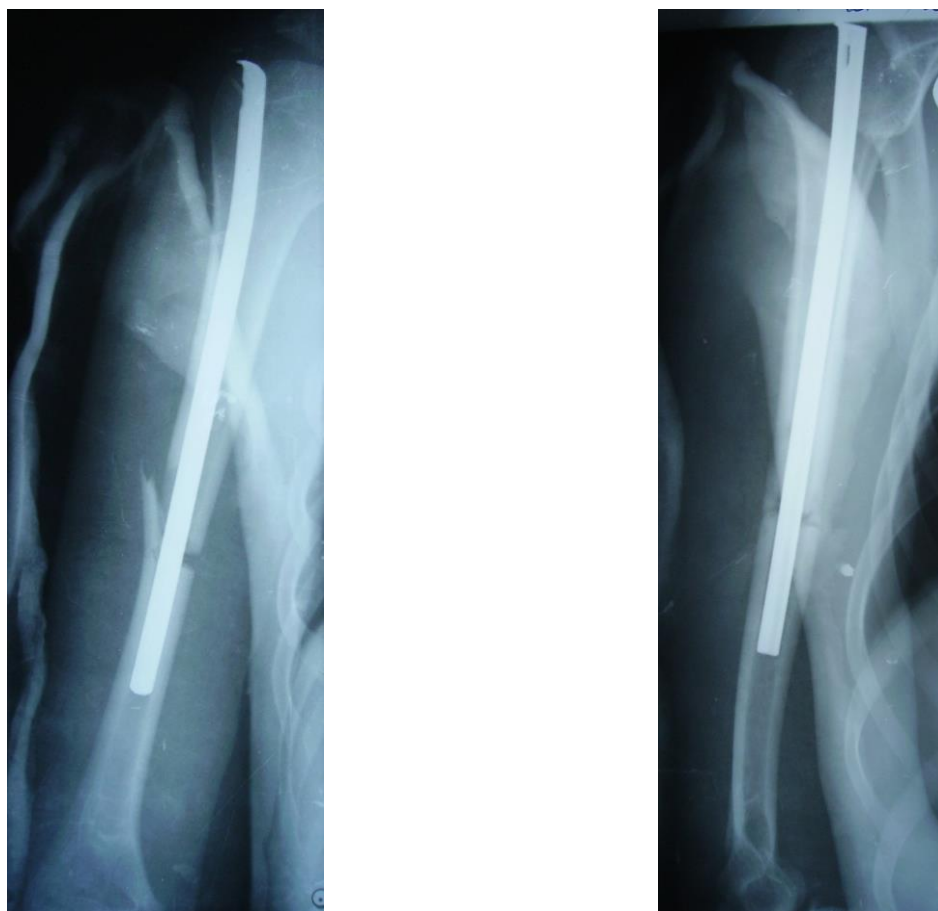


Рис. 4.4. Фотовідбиток рентгенограми хворого Ф.  
Гіпотрофічний хибний суглоб с/3 правої плечової кістки

Після необхідного клініко-рентгенологічного обстеження хворому був видалений стержень та виконаний накістковий остеосинтез (рис. 4.5).

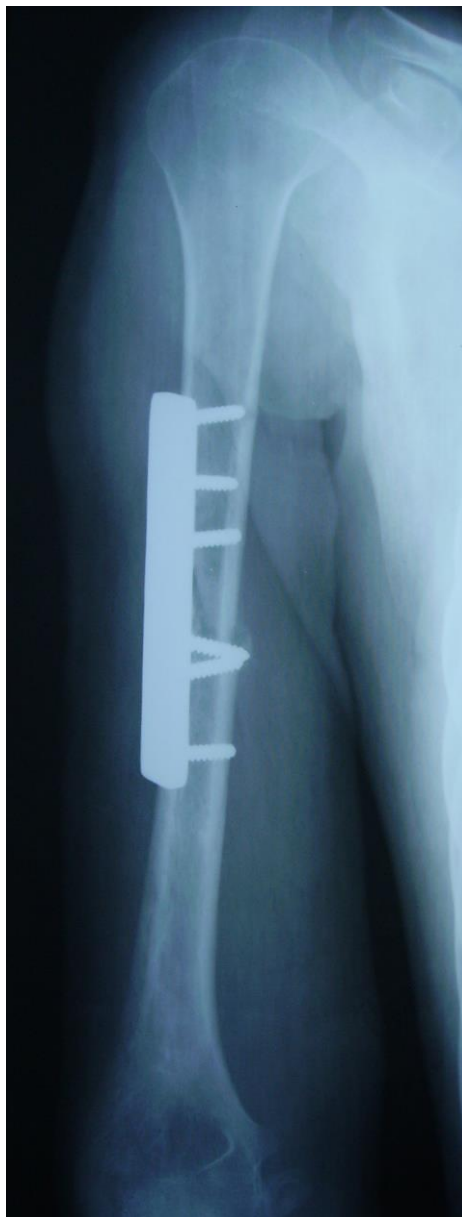


Рис. 4.5. Фотовідбиток рентгенограми хворого Ф.  
Виконаний накістковий остеосинтез

У подальшому хворий виконував надані йому рекомендації щодо рухового режиму та навантаження на кінцівку. Під час контрольного огляду за 12 тижнів з моменту оперативного втручання відбулося зрощення перелому (рис. 4.6).



Рис. 4.6. Фотовідбиток рентгенограми хворого Ф.  
Перелом с/3 правої плечової кістки. Зрощення кісткових відламків.  
Термін 12 тижнів після оперативного втручання

У двох пацієнтів з гіпертрофічними хибними суглобами стегнової кістки також була застосована щадна хірургічна тактика.

При гіпотрофічних хибних суглобах відмічали зниження репаративного потенціалу, розлади васкуляризації, відсутність «розростань» кісткової тканини на кінцях кісткових відламків. Клінічно «патологічна» рухливість виразна та безболісна, відсутня опороздатність кінцівки, у переважній більшості спостережень відмічали зміщення кісткових відламків. Тактика хірургічного лікування при внутрішніх способах остеосинтезу полягала у

видаленні міжвідламкових тканин, відкритті кістковомозкових каналів з метою стимуляції ангіогенезу, декортикації при кутоподібній деформації. При застосуванні апаратів зовнішньої фіксації виконували почергового дистракцію та компресію, протягом двох тижнів, після чого в режимі компресії стабілізували кісткові відламки. Кісткову аутопластику для стимуляції остеогенезу при даному виді дисрегенерації вважали недоцільною. Біологічні замітники кісткової тканини з метою кондукції репаративного остеогенезу також не використовували, оскільки дефіциту кісткової тканини в при такому варіанті розладу остеорепації не відмічається (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Способи остеосинтезу, використані у хворих з хибними суглобами

Локалізація	Способи остеосинтезу				Усього
	компресійно- дистракцій- ний	накістко- вий	остеото- мія	репозицій- ний	
1	2	3	4	5	6
Ключиця	–	1	–	–	1
Плечова кістка	2	2	–	–	4
Кістки передпліччя	2	2	–	–	4
Променева кістка	–	1	–	–	1
Ліктьова кістка	1	1	–	–	2
Човноподібна кістка	–	–	–	3	3
Стегнова кістка	4	1	–	–	5

1	2	3	4	5	6
Великогомілкова кістка	13	–	1	–	14
Кісточки гомілки	–	1	–	–	1
Усього	22	9	1	3	35

Причому в одного хворого з гіпертрофічним хибним суглобом великогомілкової кістки виконана остеотомія малоогомілкової кістки з наступною фіксацією кінцівки гіпсовою пов'язкою.

Атрофічні хибні суглоби морфологічно характеризувалися відсутнім репаративним потенціалом, значним зменшенням кровоносних судин, трофічними розладами, зменшенням кісткової маси на кінцях кісткових відламків. Клінічно «патологічна» рухливість різко виразна та безболісна, відсутня опороздатність кінцівки, завжди відмічали зміщення кісткових відламків. Хірургічна тактика полягає у видаленні рубцевої тканини та використанні індукторів та кондукторів репаративного остеогенезу. Саме стимуляція репаративного остеогенезу та бездоганна фіксація кісткових відламків в режимі компресії можуть бути запорукою задовільного клінічного результату. У переважній більшості клінічних випадків використовували кісткову аутопластику та пластику остеоплантами.

Таким чином, лікування пацієнтів з хибними суглобами цілком залежить від ступеню остеогенності і є суто оперативним. Вибір оптимального способу остеосинтезу залежить від можливості відтворення анатомо-функціональної відповідності між кістковими фрагментами і тільки при атрофічних хибних суглобах, де завжди відсутні ознаки репаративного остеогенезу обов'язковим є інтраопераційне застосування біологічних чинників стимуляції остеорепації та за показаннями – різке зниження кісткової маси на кінцях кісткових

відламків їх атрофія, необхідним є використання штучних замінників кісткової тканини – остеокондукторів. І, навпаки, у хворих з гіпертрофічними хибними суглобами де потенційні репаративні можливості кісткової тканини збережені в повній мірі доцільним є щадна хірургічна тактика, економна резекція, у разі використання внутрішнього способу остеосинтезу – мінімальна декортикація.

#### 4.5. Результати лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу

Результати лікування хворих з розладами остеорепації оцінювали за методикою анатомо-функціональних результатів лікування переломів довгих кісток, запропонованою С.Д. Тумяном [180], в нашій модифікації.

Результати лікування пацієнтів з сповільненою консолидацією наведені в табл. 4.5.

Таблиця 4.5

#### Результати лікування хворих з переломами кісток з повільним остеогенезом

Усього хворих	Результати лікування					
	добрі		задовільні		незадовільні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
8	4	50	2	25	2	25

Наведені клініко-анатомічні результати лікування прямо залежали від оперативного втручання, а саме часу реостеосинтезу, обсягу. Показаннями до реостеосинтезу був наявний перелом фіксатора, міграція фіксатора, неправильно обраний фіксатор, порушення технології остеосинтезу, використання саморобних, не сертифікованих імплантатів. Спосіб реостеосинтезу в цих пацієнтів був лише компресійно-дистракційний. Сама

методика якого є малотравматичною та малоінвазивною. Травматичність оперативного втручання полягала у видаленні попереднього фіксатора. Проте, механізми затримки процесу репаративного остеогенезу були вже запуснені. Саме процеси відтворення адекватного клітинного пула попередників остеогенезу були недостатні завдяки попередньому остеосинтезу. Анатомо-функціональна невідповідність кісткових фрагментів, їх мікро-, а іноді і макрорухливість, нездатність адекватної їх ретенції і призвели до затримки відновлювальних процесів у кістковій тканині та утворенню в міжвідламковій щілині незрілої сполучної тканини. І навіть, ресинтез не у всіх клінічних випадках був здатний «перепрограмувати» процес дисрегенерації.

Отже, пошук чинників оптимізації репаративного остеогенезу при сповільненій консолідації кісткових фрагментів є досить актуальним.

Результати лікування пацієнтів з незрощенням кісткових відламків наведені в табл. 4.6.

Таблиця 4.6

Результати лікування хворих з переломами кісток  
без зрощення відламків

Усього хворих	Результати лікування					
	добрі		задовільні		незадовільні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
41	29	71	5	12	7	17

У даній клінічній підгрупі анатомо-функціональні результати цілком залежать від обраної хірургічної технології. Адекватний спосіб остеосинтезу прямо корелює з результатами лікування. Відтворення відповідних місцевих біомеханічних умов дає змогу оптимізувати процес загоєння перелому.

Проте, зниження остеогенної активності прямо залежно від терміну ушкодження. На нашу думку, завдяки постійній перебудові через процеси

розсмоктування та новоутворення кісткової маси доцільним є застосування біологічних чинників оптимізації остеорепарації.

Результати лікування хворих з хибними суглобами залежать від остеогенної активності. Найкращі результати (усі добрі) у пацієнтів з гіпертрофічними варіантами дисрегенерації, де потенційні репаративні можливості кісткової тканини збережені в повній мірі. Зниження репаративної потенції відмічали у хворих з гіпотрофічною формою дисрегенерації, у яких добрі і задовільні результати майже порівну, що вказує на необхідність стимуляції остеорепарації (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

## Результати лікування хворих з хибними суглобами

Усього хворих	Результати лікування					
	добрі		задовільні		незадовільні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
35	13	37	12	34	10	29

Результативність лікування атрофічних хибних суглобів є сумнівною. Занадто великий не тільки строк консолідації кісткових відламків, а й наявність стійких контрактур в суміжних суглобах, які потребують оперативного лікування, вірогідність нейро-дистрофічного синдрому у вигляді парезу чи паралічу м'язів, що потребує тривалого реабілітаційного лікування. Отже, пошук біологічних чинників впливу на перебіг репаративного остеогенезу є досить актуальним.

Загальні результати лікування хворих I (контрольної) групи наведені в табл. 4.8.

Також оцінювали результати лікування згідно рекомендацій МОЗ України. Але, на нашу думку, ця система оцінки є менш інформативною, оскільки враховує менше клініко-рентгенологічних та функціональних

показників та показує достовірно менше незадовільних результатів. Тому в табл. 4.9 наведено загальні результати лікування хворих основної клінічної групи, не деталізуючи їх за локалізацією.

Таблиця 4.8

## Результати лікування хворих I (контрольної) групи

Усього хворих	Результати лікування					
	добрі		задовільні		незадовільні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
84	46	54	19	23	19	23

Таблиця 4.9

## Результати лікування переломів кісток кінцівок

згідно рекомендацій МОЗ України

Клінічна група	Кількість пацієнтів	Результати лікування					
		добрі		задовільні		незадовільні	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (контрольна)	84	50	59,5	22	26	12	14,5

Таким чином, результати лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу, а саме кількість добрих результатів склала лише 54%, а задовільні та незадовільні порівну, незаперечно вказує на актуальність пошуку хірургічних технологій, які б сприяли оптимізації остеорепації.

Використання загальноприйнятих методів лікування хворих з дисрегенерацією кісткової тканини дає можливість отримати шанс доброго результату лікування, рівний 2,1.

Ризик одержати задовільний результат склав  $R = 0,13$ , а ризик одержати незадовільний результат –  $R = 0,25$ .

**РОЗДІЛ 5**  
**ВИКОРИСТАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ХОРІОНУ**  
**В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМАМИ КІСТОК**  
**НА ФОНІ РОЗЛАДІВ РЕПАРАТИВНОГО**  
**ОСТЕОГЕНЕЗУ**

Враховуючи дані експериментальних досліджень, а саме динаміку відтворення тканинних компонентів в процесі репаративної регенерації, у яких трансплантація кріоконсервованого хоріона прискорювала проліферацію і диференціацію остеогенного клітинного компоненту регенерату на ранніх стадіях, його розвиток та перебудову в компактну кісткову тканину і динаміку ультраструктурних змін у процесі остеогенезу клітинних елементів, вважали доцільним виконувати пластику ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном при всіх клінічних видах дисрегенерацій кісткової тканини.

Для застосування в клінічній практиці був обраний саме кріоконсервований хоріон, оскільки хоріальна оболонка багата на вміст біологічно активних речовин, насамперед, факторів росту та анаболічних гормонів, що позитивно впливають на процеси остеорепації.

**5.1. Лікувальна тактика пацієнтів з сповільненою консолидацією кісткових фрагментів**

Даний клінічний варіант дисрегенерації при переломах кісток кінцівок відмічали у 4 хворих.

Сповільнена консолидація кісткових відламків мала місце у випадках, коли загоєння перелому не відбулося за 1 термін, необхідний для зрощення кісткових відламків даної локалізації.

Показаннями до оперативного методу лікування при сповільненій консолидації кісткових відламків були такі ж, що й в групі порівняння, а саме:

- перелом або міграція фіксатора;
- неправильно обраний фіксатор;
- порушення технології остеосинтезу;
- використання саморобних, несертифікованих імплантатів.

У разі виникнення необхідності ревізійного остеосинтезу також вважали доцільним доповнення хірургічної технології пластикою зони перелому кріоконсервованим хоріоном з метою біологічної стимуляції репаративного остеогенезу (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Способи остеосинтезу, використані у хворих з повільною консолидацією кісткових фрагментів

Локалізація	Способи остеосинтезу	
	компресійно- дистракційний	інтрамедулярний блокуючий
Великогомілкова кістка (діафіз)	3	1
Усього ушкоджень	4	

Основні етапи оперативних втручань у хворих основної групи співпадали з такими у хворих контрольної групи, лише доповнювалися пластикою, яка полягала у обгортанні ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном.

Порушення репаративного остеогенезу у вигляді сповільненої консолидації кісткових відламків у пацієнтів основної клінічної групи спостерігали у 4 хворих з переломами діафіза великогомілкової кістки. Причому в одного пацієнта був наявний перелом накісткового фіксатора –

пластини першої генерації, де її застосовано з метою реалізації принципу компресії при переломі типу А. У цьому випадку був видалений накістковий фіксатор та виконаний остеосинтез компресійно-дистракційним апаратом Ілізарова з інтраопераційною пластикою ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном.

У одного хворого за 2,8 міс. після закритого позаосередкового остеосинтезу діяфіза великогомілкової кістки типу А були відсутні ознаки консолідації. У даному випадку після демонтажу стержневого апарата був виконаний статичний інтрамедулярний блокуючий остеосинтез, інтраопераційно виконана пластика ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном. У подальшому була проведена динамізація конструкції (див. клінічний приклад).

Репозиційний остеосинтез діяфізарного перелому типу А1 кортикальними гвинтами відмічали в одному клінічному випадку, проте за 2,5 міс. відбулася резорбція кісткової тканини та міграція металевих фіксаторів. Після видалення останніх виконаний черезкістковий остеосинтез апаратом Ілізарова та пластика зони перелому кріоконсервованим хоріоном.

Порушення технології остеосинтезу відмічали при переломі діяфіза великогомілкової кістки типу В2, де для накісткового остеосинтезу була неправильно обрана за розміром та несертифікована пластина. У даному випадку ознаки консолідації кісткових фрагментів були відсутні за 2,9 міс. Накістковий фіксатор видалений, а хірургічна технологія доповнена пластикою ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном. Остеосинтез був здійснений апаратом зовнішньої фіксації на спицевій основі.

Отже, показання до оперативного втручання в умовах сповільненої консолідації кісткових відламків такі самі, як і у пацієнтів першої клінічної групи, але вони повинні бути чітко окреслені. Використання хірургічної технології, доповненої імплантацією кріоконсервованого хоріона, є доцільним лише при вичерпаності внутрішнього способу остеосинтезу. Пластика

кріоконсервованим хоріоном показана саме в умовах ревізійного остеосинтезу в разі необхідності розтину м'яких тканин з метою оптимізації остеорепації. Використання консервативних методів лікування у хворих з сповільненою консолидацією кісткових відламків повинно бути вичерпаним та використаний повністю весь арсенал медикаментозної терапії та фізіо-функціонального лікування.

Наведемо клінічний приклад. Хворий М., 46 років, був госпіталізований в клініку з діагнозом: перелом с/3 лівої великогомілкової кістки, що повільно та невірно зростається, стан після закритого остеосинтезу стержневим апаратом (рис. 5.1).



Рис. 5.1. Фотовідбиток рентгенограми хворого М.  
Перелом с/3 лівої великогомілкової кістки з порушенням зрощення та зміщенням кісткових відламків

Після необхідного клініко-рентгенологічного обстеження хворому був виконаний демонтаж стержневого апарату, пластика ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном, інтрамедулярний блокуючий остеосинтез великогомілкової кістки. Після контрольного огляду за 6 тижнів була виконана динамізація металоконструкції (рис. 5.2).



Рис. 5.2. Фотовідбиток рентгенограми хворого М. Виконані пластика перелому кріоконсервованим хоріоном, інтрамедулярний блокуючий остеосинтез лівої великогомілкової кістки.

Термін 6 тижнів після оперативного втручання.

Пояснення в тексті

У подальшому хворий виконував надані йому рекомендації щодо рухового режиму та навантаження на кінцівку. Під час контрольного огляду за

12 тижнів з моменту оперативного втручання відбулося зрощення кісткових відламків (рис. 5.3).

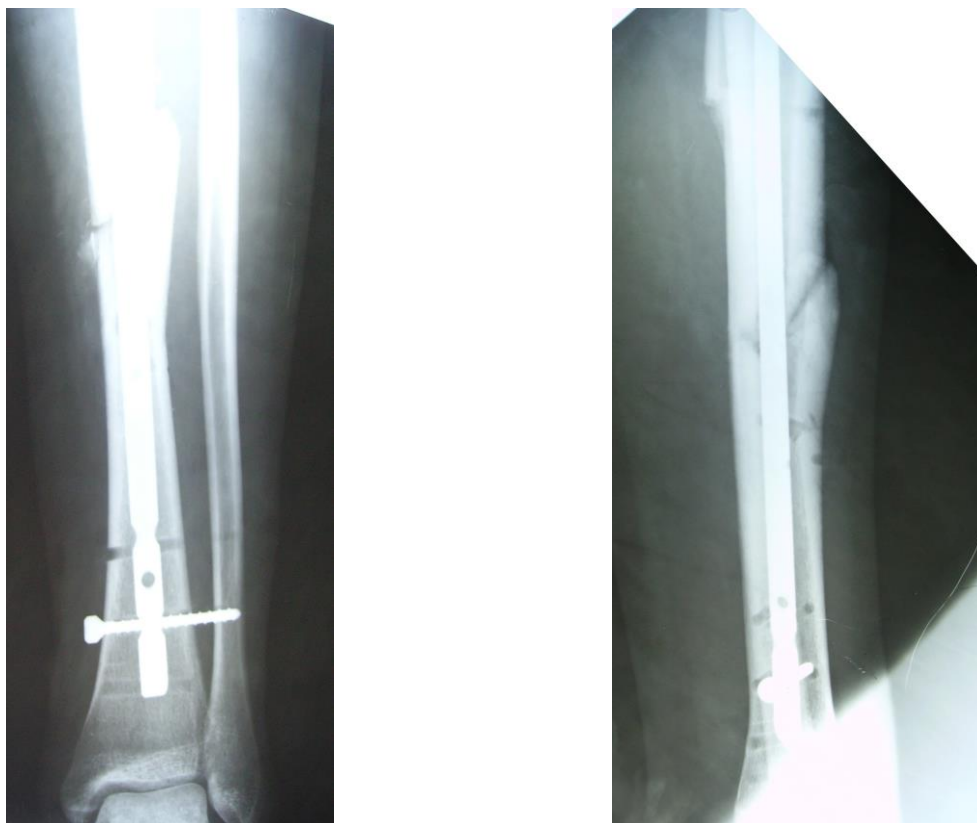


Рис. 5.3. Фотовідбиток рентгенограми хворого М.  
Перелом с/3 лівої великогомілкової кістки, що зрісся. Термін 12 тижнів  
після оперативного втручання. Пояснення в тексті

Від видалення металоконструкції хворий відмовився. Констатоване повне відновлення анатомічної та функціональної здатності кінцівки.

## **5.2. Лікувальна тактика пацієнтів з хибним суглобом**

Хибний суглоб, як клінічний варіант розладу репаративного остеогенезу при переломах кісток відмічали у 20 хворих основної групи. У одного пацієнта хибний суглоб був виявлений на двох сегментах (стегно та гомілка), а у трьох

хворих на обох кістках передпліччя. Таким чином, кількість виявлених хибних суглобів склала 24 випадки.

Хибний суглоб проявлявся відсутністю клінічних ознак зрощення кісткових відламків, рентгенологічно визначалися збереження міжвідламкової щілини, склерозовані кінці кісткових фрагментів, закриті кістково-мозкові канали, атрофія чи, навпаки, гіпертрофія кісткового регенерату. Клінічно виявляли характерну безболісну патологічну рухливість кісткових фрагментів (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Розподіл хворих залежно від виду хибного суглобу

Локалізація	Вид хибного суглобу			
	гіпертрофічний	гіпотрофічний	атрофічний	Усього ушкоджень
Ключиця	1	–	–	1
Плечова кістка	2	1	–	3
Кістки передпліччя	2	1	–	3
Променева кістка	1	1	–	2
Ліктьова кістка	1	–	–	1
Стегнова кістка	2	–	–	2
Великогомілкова кістка	7	3	1	11
Кісточка гомілки	1			1
Усього ушкоджень	17	6	1	24

У даній групі хворих розмежовували хибні суглоби за ступенем розвитку репаративного регенерату на гіпотрофічний, гіпертрофічний та атрофічний, оскільки лікувальна тактика даних ушкоджень, як і у I групі, відрізнялась.

Технічне виконання та способи остеосинтезу при лікуванні хибних суглобів, різних за ступенем регенерату, у цілому відповідали таким у І (контрольній) групі, але були доповнені пластикою ділянки хибного суглобу кріоконсервованим хоріоном. Основним методом оперативного лікування хворих даної групи був компресійно-дистракційний остеосинтез апаратом Ілізарова або його модифікаціями (13 випадків). Остеосинтез пластинами останніх генерацій було виконано 8 хворим, блокуючий інтрамедулярний остеосинтез виконаний у 3 випадках (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Способи остеосинтезу, використані у хворих з хибними суглобами

Локалізація	Способи остеосинтезу			
	компресійно- дистракційний	накістковий	блокуючий інтрамеду- лярний	Усього ушкоджень
Ключиця	–	1	–	1
Плечова кістка	–	2	1	3
Кістки передпліччя	1	2	–	3
Променева кістка	–	2	–	2
Ліктьова кістка	1	–	–	1
Стегнова кістка	2	–	–	2
Великогоміл-кова кістка	8	1	2	11
Кісточки гомілки	1	–	–	1
Усього ушкоджень	13	8	3	24

Наводимо клінічний приклад.

Хворий Н., 52 років, діагностований гіпотрофічний хибний суглоб н/3 правої стегнової кістки після накісткового остеосинтезу пластиною I генерації (рис. 5.4).



Рис. 5.4. Фотовідбиток рентгенограми хворого Н. Гіпотрофічний хибний суглоб н/3 правої стегнової кістки. Пояснення в тексті

Після клініко-рентгенологічного обстеження хворому було виконане оперативне втручання – видалення пластини, блокуючий інтрамедулярний остеосинтез стегнової кістки з пластиною ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном (рис. 5.5). Післяопераційний період протікав гладко, рана загоїлася первинним натягом, шви були зняті на 10-у добу.

Хворий знаходився під наглядом, виконував призначені рекомендації щодо рухового режиму на навантаження оперованої кінцівки.



Рис. 5.5. Фотовідбиток рентгенограми хворого Н. Блокуючий інтрамедулярний остеосинтез стегнової кістки з пластикою ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном. Пояснення в тексті

При контрольному огляді за 6 міс діагностовано зрощення кісткових відламків н/3 правої стегнової кістки, повне відновлення функції кінцівки (рис. 5.6 а).

Видалення металоконструкції виконано в термін 12 міс після оперативного втручання (рис. 5.6 б).

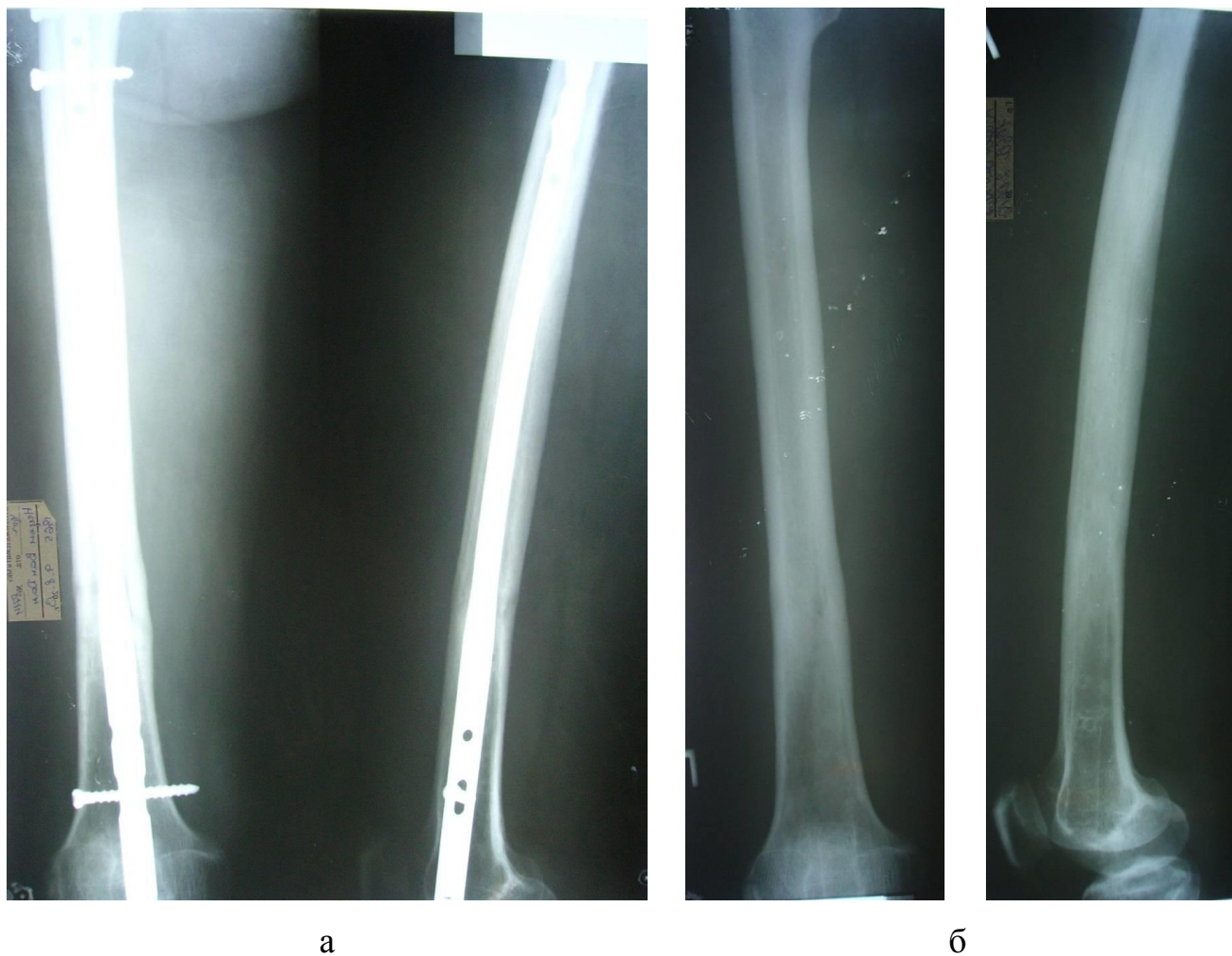


Рис. 5.6. Перелом н/З правої стегнової кістки, що зрісся.

Пояснення в тексті

### 5.3. Лікувальна тактика пацієнтів з переломами, що не зрослися

Перелом кістки без ознак консолідації кісткових відламків, як клінічний варіант розладу репаративного остеогенезу, відмічали у 10 хворих.

Незрощення кісткових відламків мало місце у випадках, коли консолідація кісткових відламків не настала за подвійний термін, необхідний для їх зрощення залежно від локалізації. Окрім того, були відсутні рентгенологічні ознаки хибного суглоба, а саме спостерігали надмірну періостальну реакцію, ознаки атрофії, склероз кінців кісткових фрагментів,

незакриті або частково закриті кістково-мозкові канали, визначали лінію перелому. При клінічному обстеженні виявляли болісну надмірну патологічну рухливість кісткових фрагментів.

Методи лікування хворих наведено в табл. 5.4.

Таблиця 5.4

Способи остеосинтезу, використані у хворих з переломами  
без консолидації відламків

Локалізація	Методики остеосинтезу			Усього
	компресійно- дистракційний	накістко- вий	блокуючий інтрамедуляр- ний	
Ключиця	–	2	–	2
Плечова кістка	–		1	1
Променева кістка	–	1	–	1
Ліктьова кістка	–	1	–	1
Човноподібна кістка	1	–	–	1
Стегнова кістка	–	1	–	1
Великогомілкова кістка	3	–	–	3
Усього ушкоджень	4	5	1	10

Основні етапи оперативних втручань у хворих основної групи з переломами без ознак консолидації кісткових відламків, були такими ж, як і у хворих I (контрольної) групи, але доповнювалися пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Наводимо клінічний приклад. Хвора К., 46 років, діагностований перелом с/3 правої плечової кістки без ознак зрощення. З анамнезу відомо, що травму – закритий перелом плечової кістки – отримала 4 роки назад у результаті падіння. В ургентному порядку хворій був виконаний остеосинтез плечової кістки стержневим апаратом, який було демонтовано за 3 місяці. У подальшому функція кінцівки не відновилася, рентгенологічно визначали відсутність ознак зрощення відламків с/з діафіза правої плечової кістки (рис. 5.7 а).



а



б

Рис. 5.7. Фотовідбиток рентгенограми хворої К. Перелом с/3 правої плечової кістки без ознак зрощення (а) та після блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу з пластикою кріоконсервованим хоріоном (б)

Після клініко-рентгенологічного обстеження хвора була прооперована, виконані пластика ділянки перелому правої плечової кістки кріоконсервованим хоріоном та інтрамедулярний блокуючий остеосинтез (рис. 5.7 б).

Післяопераційний період протікав спокійно, рана загоїлася первинним натягом, шви були зняті на 10-у добу. Хвора знаходилася під динамічним наглядом, виконувала призначені рекомендації щодо рухового режиму та навантаження кінцівки. При контрольному огляді за 10 тижнів діагностовано зрощення кісткових відламків плечової кістки, повне відновлення функції кінцівки (рис. 5.8). Від видалення металоконструкції хвора відмовилася.



Рис. 5.8. Фотовідбиток рентгенограми хворої К.

Перелом с/3 правої плечової кістки, що зрісся. Пояснення в тексті

#### 5.4. Лікувальна тактика пацієнтів з неоартрозом

Такий клінічний варіант дисрегенерації переломів кісток кінцівок, як неоартроз, відмічали у 2 хворих.

Неоартроз проявлявся наявними ознаками утворення синовіального суглоба, обидва кісткові кінці при цьому були покриті структурами, схожими на суглобовий хрящ, виявляли схожу на суглобову апсуду з синовіоподібною рідиною. Рентгенологічно визначали зміни у вигляді деформованої міжвідламкової щілини, склерозованих кінців кісткових фрагментів, закритих кістково-мозкових каналів, відсутність будь-якої репаративної реакції, ознаки реституції на віддалених кінцях кісток. Клінічно виявляли характерну безболісну патологічну рухливість кісткових фрагментів.

Хворі, у яких був виявлений неоартроз, лікувалися оперативно з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Використані методики остеосинтезу у хворих наведено у табл. 5.5.

Таблиця 5.5

Способи остеосинтезу, використані у хворих  
з неоартрозами

Локалізація	Способи остеосинтезу	
	накістковий	інтрамедулярний блокуючий
Плечова кістка	–	1
Променева кістка	1	–
Усього	2	

Основні етапи оперативних втручань у хворих основної групи з неоартрозами були такими ж, як і у хворих І (контрольної) групи, але доповнювалися пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Наводимо клінічний приклад.

Хвора Т., 39 років, діагностований неоартроз с/3 лівої плечової кістки.

(рис. 5.9).



Рис. 5.9. Фотовідбиток рентгенограми хворої Т.

Неоартроз с/3 лівої плечової кістки.

Після необхідного клініко-рентгенологічного обстеження хвора була прооперована, виконані пластика ділянки перелому лівої плечової кістки кріоконсервованим хоріоном та інтрамедулярний блокуючий остеосинтез (рис. 5.10). Слід замітити, що під час обробки ділянки неоартрозу виділилося близько 20 мл синовіальної рідини, утворена синовіальна оболонка була висічена.



Рис. 5.10. Фотовідбиток рентгенограми хворої Т.

Виконаний блокуючий інтрамедулярний остеосинтез з пластикою ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном

Післяопераційний період протікав спокійно, рана загоїлася первинним натягом, шви були зняті на 10-у добу. Хвора знаходилася під динамічним наглядом, виконувала призначені рекомендації щодо рухового режиму та навантаження кінцівки. При контрольному огляді за 10 тижнів діагностовано зрощення кісткових відламків плечової кістки, повне

відновлення функції кінцівки (рис. 5.11). Від видалення металоконструкції хвора відмовилася.



Рис. 5.11. Фотовідбиток рентгенограм плечової кістки та загальний вигляд хворої Т. Зрощення відламків плечової кістки, відновлення функції кінцівки

### **5.5. Результати лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу з використанням кріоконсервованого хоріона**

Результати лікування вивчалися окремо по кожній підгрупі хворих, залежно від виду первинної дисрегенерації, за методикою, запропонованою С.Д. Тумяном [180].

Результати лікування хворих з переломами кісток, відламки яких повільно зростаються, наведені в табл. 5.7.

Таблиця 5.7

Результати лікування хворих з переломами кісток  
з повільною консолидацією відламків

Усього хворих	Результати лікування					
	добрі		задовільні		незадовільні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
4	4	100	–	–	–	–

Результати лікування хворих з хибними суглобами наведені в табл. 5.8.

Таблиця 5.8

Результати лікування хворих з хибними суглобами  
усіх видів

Усього хворих 24	Результати лікування					
	добрі		задовільні		незадовільні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гіпертрофічні хибні суглоби						
17	17	100	–	–	–	–
Гіпотрофічні хибні суглоби						
6	6	100	–	–	–	–
Атрофічні хибні суглоби						
1	–	–	1	100	–	–

Результати лікування хворих з переломами кісток, що не зрослися, наведені в табл. 5.9.

Таблиця 5.9

Результати лікування хворих з переломами кісток,  
відламки яких не зрослися

Усього хворих	Результати лікування					
	добрі		задовільні		незадовільні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10	9	90	1	10	–	–

Результати лікування хворих з неоартрозами наведені в табл. 5.10.

Таблиця 5.10

Результати лікування хворих з неоартрозами

Усього хворих	Результати лікування					
	добрі		задовільні		незадовільні	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2	2	100	–	–	–	–

Чисельність хворих у підгрупах з дисрегенерацією у вигляді переломів, що повільно зростаються та неоартрозів, унеможлиблює достовірну статистичну обробку результатів дослідження, тому наведені описові дані порівнювати між собою вважаємо некоректним.

Загальні результати лікування хворих II (основної) групи наведені в табл. 5.11.

## Результати лікування хворих II (основної) групи

Клінічна група	Кількість пацієнтів	Результати лікування					
		добрі		задовільні		незадовільні	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
II (основна)	36	34	95	2	5	—	—

В II клінічній групі одержано 95% добрих та 5% задовільних результатів. У двох хворих із задовільними результатами лікування, які були оперовані з приводу перелому кісток гомілки, що не зрослися та атрофічного хибного суглобу, були виявлені контрактури суміжних суглобів (10 та 9 балів відповідно). Порушень остеорепарації та виникнення гнійно-некротичних ускладнень не було.

Також були вивчені результати лікування хворих II групи згідно рекомендацій МОЗ України (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

## Результати лікування переломів кісток кінцівок згідно рекомендацій МОЗ України

Клінічна група	Кількість пацієнтів	Результати лікування					
		добрі		задовільні		незадовільні	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
II (основна)	36	35	97	1	3	—	—

На нашу думку, система оцінки результатів лікування згідно рекомендацій МОЗ України є менш інформативною, оскільки враховує менше

клініко-рентгенологічних та функціональних показників та показує достовірно менше незадовільних результатів. Тому в табл. 5.13 наведено загальні результати лікування хворих основної клінічної групи, не деталізуючи їх за локалізацією.

Цілком очевидно, що запропоновані хірургічний підхід та методика лікування хворих з ускладненим перебігом процесів зрощення кісткових відламків, які доповнюють традиційну хірургічну техніку пластикою зони дисрегенерації кріоконсервованим хоріоном, є ефективною та доцільною у всіх випадках порушення процесів остеорепації, оскільки дозволяють досягти зрощення кісткових фрагментів і відновлення функції кінцівки, та, тим самим, покращити анатомо-функціональні результати лікування.

Розробка та впровадження в клінічну практику запропонованої методики лікування ускладненого перебігу процесів остеорепації дозволили збільшити шанси отримання добрих результатів лікування до 17.

Ризик одержати задовільний результат складає  $R = 0,05$ , а ризик одержати незадовільний результат взагалі відсутній.

Таким чином, мета дослідження покращення результатів лікування хворих з ускладненим перебігом остеорепації після переломів кісток кінцівок шляхом використання хоральної оболонки для стимуляції остеогенезу досягнута, що підтверджується відсутністю ризику отримати незадовільний результат в II (основній) групі.

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Переломи довгих кісток займають провідне місце у структурі травматизму останніх десятиліть і становлять, за даними різних авторів [4, 116, 126, 169], від 48 до 82,8% всіх ушкоджень кісток скелета; в Україні ушкодження верхньої кінцівки становили – 30,8%, нижньої – 36,8% [44, 64]. Тому проблема лікування переломів кісток зберігає актуальність, хоча прогрес в області травматології і ортопедії є безсумнівним [145]. Також залишається невирішеним ряд питань, пов'язаних з так званою остеогенною недостатністю [31, 73, 87, 189, 190].

За даними вітчизняних дослідників порушення консолідації кісткових відламків при переломах кісток кінцівок складають майже 25% у структурі загальної інвалідності в постраждалих від механічної травми, а невдачі лікування таких порушень класичними методами сягають 33%, що понад у два рази перевищує число незадовільних анатомо-функціональних результатів лікування переломів, приховує ріст інвалідності внаслідок травм та збільшує термін консолідації у 32,7% постраждалих [139, 173].

Кісткова тканина є динамічною поліморфною системою, у якій протягом життя людини відбуваються два взаємопов'язані процеси, що складають цикл ремоделювання кістки – резорбція (руйнування старої) і остеогенез (утворення нової) [53, 70, 82, 94]. Вона є унікальною, оскільки здатна відновлювати повністю навіть великі за довжиною дефекти [53, 75, 82, 94]. Тому кісткова тканина та умови її репаративної регенерації постійно знаходяться в полі зору травматологів та ортопедів.

Репаративна регенерація – це процес відновлення тканини після її ушкодження. Механізми фізіологічної та репаративної регенерації якісно єдині та здійснюються на основі загальних закономірностей [160]. Причому репаративна регенерація є в тій чи іншій мірі посиленою фізіологічною [71, 262].

При повільному загоєнні перелому відновлення пошкодженої кістки у звичні терміни не відбувається, гальмується ремоделювання і дозрівання кісткової мозолі. Як правило, загоєння настає за рік і більше. Перелом розцінюють як незрощений, якщо протягом 6 міс. відсутні рентгенологічні ознаки загоєння або відсутня позитивна динаміка протягом тримісячного періоду спостереження. При незрощеному переломі відбувається гальмування репаративних процесів і повна зупинка його загоєння [227, 255, 275]. Поняття «сповільнена консолидація» є досить відносним, оскільки терміни зрощення переломів у кожного хворого індивідуальні і залежать від багатьох факторів.

Репаративна регенерація кісткової тканини, або репаративний остеогенез, як теоретична та практична проблема, була, є та залишається провідною у травматології та ортопедії [53, 81, 96, 110, 185, 246]. Очевидно, що в ідеалі консолидація перелому повинна призвести до виникнення кісткової тканини, ідентичної її стану до перелому. Але, на жаль, зрощення перелому є досить тривалим багатостадійним процесом, на який впливає безліч факторів [132].

Проблема лікування розладів репаративного остеогенезу після діафізарних переломів, залишається актуальною для сучасної травматології та ортопедії. Випадки розвитку такої патології становлять від 2,5 до 18% [1].

Тривале лікування хворих з великими матеріальними затратами, низька ефективність їх лікування, високий рівень інвалідності та незадоволеність пацієнтів результатами дозволяють вважати проблему ускладнень при переломах довгих кісток соціальною проблемою, з якою самому пацієнту впоратися неможливо, тому він змушений звертатися за серйозною соціальною допомогою [146, 245].

Усе вищезгадане зумовлює актуальність проблеми лікування переломів довгих кісток, ускладнених розладами загоєння. А основне завдання сучасної травматології якраз і полягає в удосконаленні існуючих методів лікування та розробці нових, економічних та ефективних.

Але клінічні спостереження свідчать, що перспективи поліпшення результатів лікування переломів кісток тільки за рахунок удосконалення з'єднання і утримання відламків в основному вичерпані [73]. У зв'язку з цим, використання досягнень клітинної біології та клітинних технологій є одним з актуальних експериментально-клінічних напрямів у розвитку лікування пацієнтів травматологічного та ортопедичного профілю [189, 190, 191].

Клітинні технології являють собою сукупність методів, що включають різні варіанти клітинної трансплантації, тканинної інженерії, гено- та цитокінової терапії. Це порівняно новий напрямок у біології та медицині, який розвивається лише кілька десятиліть, та тільки входить в арсенал сучасних та новітніх принципово нових методик лікування захворювань людини [13].

З метою оптимізації та стимуляції відновних процесів перспективним напрямком є застосування клітинної та тканинної фетотерапії [36, 130, 154]. Доведено, що фетальні клітини мають значно більший пластичний потенціал, ніж зрілі структури. Тому фетальні клітини здатні до диференціації залежно від мікрооточення, а темп їх проліферації є істотно вищим за проліферацію зрілих клітин [35].

Новим перспективним самостійним медичним напрямком є фетальна терапія, що заснована на трансплантації фетальних тканин, клітин та їх екстрактів для активізації множинних резервних можливостей організму реципієнта [19, 114]. В якості джерела фетального матеріалу можуть виступати як нежиттєздатні плоди людини, так і плоди здорових тварин [45, 67, 161].

Використання фетальних препаратів стало предметом нечисленних експериментальних досліджень. Аналіз сучасного стану проблеми лікування хворих з порушеннями кісткової регенерації свідчить, що, незважаючи на численні дослідження, є ряд спірних і невирішених питань. Найбільш

важливими з них є проблема оптимізації репаративного кісткоутворення, тобто створення найбільш сприятливих умов для реалізації власних остеогенних можливостей організму.

У зв'язку з цим інтерес представляє використання таких потужних стимуляторів репаративного остеогенезу, якими є клітинно-тканинні препарати. Однак розробка питань оптимізуючого і стимулюючого впливу біопрепаратів на процес регенерації кісткової тканини до теперішнього часу залишається все ще не до кінця вирішеною проблемою і вимагає подальшої розробки.

В останні роки інтерес вчених привернуло використання кріоконсервованого хоріона в якості біологічного стимулятора репаративного остеогенезу. Доведено поліфункціональність хоріальної оболонки в ендокринному та імунологічному відношенні, як і те, що вона стимулює регенеративні процеси шляхом міграції та поліферації клітин сполучної тканини [143].

Але вплив хоральної оболонки на загоєння кісткової рани на сьогодні вивчений недостатньо, що й зумовило актуальність дослідження.

Для вивчення можливих шляхів прискорення чи оптимізації процесів репаративного остеогенезу при дисрегенераціях кісткової тканини, а саме сповільненому зрощенні, неоартрозі, хибному суглобі та незрощенні були проведені експериментальні дослідження з використанням кріоконсервованого хоріона на 80 щурах. Для вивчення процесів репаративної регенерації була розроблена модель хибного суглоба стегнової кістки в щурів.

Дослідні тварини були поділені на чотири групи. Дві групи склали тварини з попередньо сформованим хибним суглобом, ще дві – з модельованим переломом стегнової кістки.

Тваринам першої групи після перелому був виконаний інтрамедулярний остеосинтез стегнової кістки штифтом.

Тваринам другої групи після перелому та інтрамедулярного остеосинтезу стегнової кістки штифтом місце перелому огорталось кріоконсервованим хоріоном.

У тварин третьої групи, яким на попередньому етапі був сформований хибний суглоб, проводили декортикацію, мобілізацію кісткових фрагментів, видалення фіброзної та склерозованої сполучної тканини з наступним інтрамедулярним остеосинтезом штифтом.

У четвертій групі тварин з попередньо сформованим хибним суглобом проводили декортикацію, мобілізацію кісткових фрагментів, видалення фіброзної та склерозованої сполучної тканини, інтрамедулярний остеосинтез стегнової кістки штифтом з наступною пластикою кріоконсервованим хоріоном.

На 3, 7, 14 та 21-у добу після оперативного втручання тварин піддавали евтаназії з наступним забором кісткової тканини з області перелому для електронно-мікроскопічного та світлового мікроскопічного дослідження.

Проведене електронно-мікроскопічне дослідження динаміки ультраструктурної перебудови остеоцитів та остеобластів у зоні моделювання перелому стегнової кістки щурів виявило наявність деструктивних та дистрофічних змін органел та внутрішньоклітинних структур.

У I групі піддослідних тварин спостерігали ультраструктурні зміни остеобластів, що характеризувалися активацією їх метаболічної активності. На 3–7-у добу прогресивно наростали процеси, пов'язані з підвищенням синтетичної функції остеобластів. Вони структурно відображалися в гіперплазії мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, підвищенні кількості прикріплених до її мембран рибосом, підвищенні кількості вільно розташованих рибосом та полісом, гіпертрофії комплексу Гольджі.

На 14–21-у добу продовжували зростати процеси активації внутріклітинних реакцій остеобластів, у цитоплазмі спостерігали підвищення активності окислювально-відновних реакцій, що структурно проявлялося в

збільшенні кількості мітохондрій та крист. Поряд з цим зростали синтетичні потенції внутрішньоклітинних процесів. Проте, навіть до кінця експерименту, диференціювання остеобластів в остеоцити не відбувалося. У зоні перелому спостерігали лише ознаки формування зрілого кальцифікованого міжклітинного матриксу кісткової тканини.

У тварин II-ї групи репаративні процеси розвивалися раніше. На 3-ю добу спостерігали різку активацію репаративної здібності остеобластів. В їх ультраструктурній архітектоніці відбувалися зміни, як у тварин попередньої групи на 7–14-у добу. Характерними були зміни мітохондрій, що набували типової структури, у них збільшувалася кількість крист, матрикс здобував мілко зернисту структуру, у цитоплазмі з'являлися форми цих органел, що ділилися.

Це свідчить про суттєве підвищення рівня біоенергетичного забезпечення репаративних можливостей остеобластів. Непрямим підтвердженням цього процесу в ультраструктурному аспекті є гіперплазія мембран гранулярної ендоплазматичної сітки, гіпертрофія комплексу Гольджі та різке збільшення кількості вільно розташованих у цитоплазмі рибосом та полісом.

На 7–21 добу продовжували зростати процеси активації метаболізму остеобластів, значна кількість яких на 21-у добу диференціюється в остеоцити, що вже знаходяться в лакунах. В їх оточенні присутні пучки колагенових волокон та значно сформований міжклітинний матрикс новоутвореної кістки.

У IV групі піддослідних тварин спостерігали аналогічні реакції змін ультраструктур остеобластів, як і в II групі. Починаючи з 3-7-ї доби виявляли гіперплазію цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, гіпертрофію комплексу Гольджі, збільшення кількості рибосом та мітохондрій, що свідчить про початок активного процесу розвитку ультраструктур остеобластів, а на 14–21-у добу спостереження відмічали диференціацію остеобластів в остеоцити та формування міжклітинної остеїдної речовини

кістки по краю лакуни, а також збільшення кількості пучків колагенових волокон.

Отже, у результаті електронно-мікроскопічного дослідження субмікроскопічної організації остеобластів як на ділянці перелому, так і на ділянці сформованого хибного суглоба, імплантація кріоконсервованого хоріона здійснює різкий стимулюючий вплив на внутрішньоклітинні метаболічні процеси в остеобластах на рівні мембран та органел.

Порівнюючи морфологічні зміни в регенератах стегнових кісток тварин, яким був виконаний інтрамедулярний остеосинтез, з тваринами, остеосинтез у яких доповнювали пластикою ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном можна констатувати, що останній сприяє утворенню на ділянці регенерату осередків пухкої тканини з судинами капілярного типу, що підвищує рівень оксигенації навколишніх тканин і призводить до ранньої проліферації та диференціації остеогенних клітин у регенераті. На ранніх стадіях він підвищує макрофагальну активність, а на пізніх стадіях сприяє перебудові губчастої кісткової тканини в компактну. Він також сприяє збереженню судин та периваскулярних клітин в гаверсових каналах і остеоцитів в лакунах відламків.

На 3-ю добу після виконаного інтрамедулярного остеосинтезу та пластики кріоконсервованим хоріоном у регенераті було більше макрофагів і остеобластів, ніж у групах тварин, яким був виконаний лише інтрамедулярний остеосинтез, переважали процеси проліферації остеогенних клітин, а на 7-у добу на периферії регенерату визначали поля пухкої сполучної тканини з великою кількістю судин капілярного типу і молодих клітин. У регенераті переважав остеогенний компонент.

На 14-у добу спостерігали утворення компактною кістковою тканини та кісткових балочок на ділянці перелому, хоча порівняно з неускладненим репаративним остеогенезом у ці терміни в регенераті переважав волокнистий компонент, інколи зустрічали осередки хондрогенезу.

Таким чином, пластика зони хибного суглоба щурів після інтрамедулярного остеосинтезу кріоконсервованим хоріоном прискорює проліферацію і диференціацію остеогенного компонента регенерату на ранніх стадіях та стимулює його перебудову в компактну кісткову тканину в більш пізні терміни.

Лікувальна тактика постраждалих з порушеним перебігом репаративного остеогенезу полягала у вдалому поєднанні консервативного та оперативного методів лікування залежно від клінічних проявів дисрегенераторного процесу та можливостей верифікації стадії порушення репаративного остеогенезу.

Консервативне лікування полягало в призначенні медикаментозних препаратів та застосуванні фізіо-функціональних методів, маючи на меті оптимізацію утворення кісткового мозолу, нормалізацію місцевого та регіонарного лімфо- і кровообігу, лікування супутньої соматичної патології, відновлення функції кінцівки.

Показаннями до оперативного методу лікування була сповільнена консолидація кісткових відламків у разі перелому або міграції фіксатора, невірно обраного фіксатора, порушення технології остеосинтезу, використання саморобних, несертифікованих імплантатів, тобто при відсутності стабільності в системі «кістка – імплантат» та в системі «кістка – кістка». Саме в таких клінічних ситуаціях був доцільним ревізійний остеосинтез при півторастроковому терміну, необхідному для зрощення кісткових відламків даної локалізації. В умовах сповільненої консолидації кісткових фрагментів, пацієнтам, яким застосовували консервативну лікувальну тактику, показання до оперативного лікування не виставляли, доцільним було подальше використання консервативних методів. В умовах сповільненої консолидації кісткових відламків потенційні репаративні можливості кісткової тканини знижені переважно на загальному рівні.

Оперативний метод лікування був показаний при незрощенні кісткових відламків. Пріоритетність способів остеосинтезу диктувалась місцевими біомеханічними умовами.

У хворих з хибними суглобами різного ступеня остеогенної активності застосовували оперативний метод лікування, при чому пацієнти з гіпотрофічними хибними суглобами вимагали різних видів кісткової пластики.

Сповільнена консолидація кісткових відламків була діагностована у 8 пацієнтів I клінічної групи (група порівняння). Сповільнена консолидація великогомілкової кістки була наявна у 3 хворих.

У одного пацієнта після лікування апаратом зовнішньої фіксації на стержневій основі та наступної фіксації гіпсовою пов'язкою виникла деформація на рівні зони ушкодження і проекційне укорочення до 1,5 см, рентгенологічні ознаки зрощення відсутні. Постраждалому виконана стабілізація кісткових фрагментів апаратом зовнішньої фіксації на спицевій основі з дистракцією та непрямую репозицією кісткових фрагментів протягом трьох діб з наступною компресією кісткових фрагментів.

У одної постраждалої на фоні сповільненої консолидації кісткових фрагментів виникла міграція накісткового фіксатора першої генерації. Після видалення фіксатора візуалізоване явище «металозу». Були виставлені показання до зміни способу остеосинтезу – апарат зовнішньої фіксації на спицевій основі, з інтраопераційною репозицією кісткових відламків.

Порушення стабільності в системі «імплантат – кістка» було відмічено у одного постраждалого внаслідок неправильно обраного накісткового фіксатора з порушенням технології остеосинтезу – пластина системи «АО» фіксована 4 гвинтами «саморізами», зона ушкодження локалізована на межі середньої та нижньої третини великогомілкової кістки, що й спонукало до ревізійного оперативного втручання. Накістковий фіксатор був видалений, кісткові відламки стабілізовані в апараті Ілізарова.

Сповільнену консолідацію кісткових відламків відмічали у 4 постраждалих з переломами стегнової кістки. Показання до ревізійного остеосинтезу були майже такі, що і в пацієнтів з сповільненим загоєнням переломів кісток гомілки.

Так, перелом накісткового фіксатора відмічали у двох пацієнтів з діафізарними переломами з деформацією сегмента та проєкційним укороченням без рентгенологічних ознак зрощення. Хворі були оперовані, застосовано апарати зовнішньої фіксації на спице-стержневій основі з одночасною репозицією відламків.

У однієї пацієнтки з переломом стегнової кістки виникла міграція інтрамедулярного неблокованого та короткого за довжиною, невідповідного за розміром та ширині кістково-мозкового каналу фіксатора. Інтрамедулярний цвях був видалений з колінного суглоба, кісткові фрагменти стабілізовані спице-стержневим апаратом у режимі компресії без механічного розтину шкіри та роз'єднання зони перелому.

Нестабільність в системі «кістка – кістка» спостерігали в одному випадку при переломі двох спиць у дистальному модулі спице-стержневого апарату, що й призвело до сповільненого зрощення перелому стегнової кістки та вимагало ремонту зовнішнього фіксатора в умовах операційної. Хірургічних маніпуляцій в міжвідламковій зоні не проводили.

Даний вид дисрегенерації спостерігався і при переломі плечової кістки, коли накістковий фіксатор не відповідав за довжиною та відбулася міграція двох гвинтів, отже відмічали нестабільність в системі «імплантат – кістка» та в системі «кістка – кістка», що й спонукало виставити показання до ревізійного остеосинтезу – апаратом зовнішньої фіксації.

Отже, при сповільненій консолідації кісткових відламків, загоєння перелому перебігає, як за типом затриманого первинного зрощення у випадках репозиційного, накісткового та внутрішньокісткового остеосинтезу, так і у випадках затриманого вторинного зрощення при фіксаційних та екстензійних методах лікування чи позаосередковому

остеосинтезі. Хоча перебіг репаративного остеогенезу по типу вторинного кісткового зрощення є еталоном оптимальної швидкості загоєння кістки, то й змінювати передчасно метод лікування чи спосіб фіксації кісткових відламків є недоцільним.

У I клінічній групі під нашим наглядом був 41 перелом без ознак зрощення кісткових відламків.

Незрощення перелому великогомілкової кістки було в 19 випадках.

У 7 пацієнтів незрощення кісткових відламків великогомілкової кістки було наслідком консервативної лікувальної тактики, а саме скелетного витягнення та наступної фіксації гіпсовою пов'язкою. Оперативне з'єднання кісткових відламків 5-ти постраждалим було проведене апаратом зовнішньої фіксації на стержневій основі. Подвійний термін, необхідний для зрощення переломів великогомілкової кістки на межі середньої та нижньої третини спостерігали в 6 пацієнтів з репозиційною фіксацією кісткових відламків гвинтами. У одного хворого незрощення перелому було наслідком оперативної фіксації кісткових фрагментів швом з металевого дроту. Усім пацієнтам при незрощенні відламків великогомілкової кістки був застосований остеосинтез апаратом Ілізарова. Необхідності в застосуванні матеріалів, що можуть бути індукторами чи кондукторами репаративного остеогенезу при даному виді дисрегенерації не було. Основним принципом оперативного лікування незрощень кісткових відламків було відтворення адекватних біомеханічних умов.

Незрощення плечової кістки спостерігали в 9 хворих, яке було результатом застосування фіксаційного методу лікування в 3 пацієнтів, у 4 хворих – як наслідок використання екстензійного методу з наступною фіксацією гіпсовою пов'язкою, у одного постраждалого застосовували функціональний метод лікування, остеосинтез пластиною першої генерації було виконано в одному клінічному спостереженні. Для створення

адекватних біомеханічних умов використовували позаосередковий остеосинтез на спице-стержневій основі.

Незрощення перелому стегнової кістки було в двох клінічних спостереженнях. В одного пацієнта порушення остеорепарації було верифіковане після інтрамедулярного остеосинтезу заблокованим цвяхом, між кістковими фрагментами наявний діастаз. В іншої хворої незрощення перелому було наслідком перелому накісткового фіксатора. В обох випадках був реостеосинтез: апарат зовнішньої фіксації на спице-стержневій основі та внутрішньокістковомозкова фіксація стержнем, оповнена діафіксацією двома модулями спицевого апарату.

Переломи обох кісток передпліччя без ознак зрощення діагностували у двох хворих, ізольовану дисрегенерацію загоєння переломів променевої та ліктьової кісток відмічали також у двох пацієнтів. Даний вид порушення репаративного остеогенезу був наслідком фіксаційного методу лікування у двох клінічних випадках, у двох клінічних спостереженнях - результатом інтрамедулярного остеосинтезу. Оперативне з'єднання кісткових відламків на фоні незрощення переломів кісток передпліччя здійснювали накістковим фіксатором, а в одному спостереженні апаратом позаосередкової фіксації на спице - стержневій основі.

Переломи кісточок гомілки, що не зрослися, є результат консервативного методу лікування з невідповідністю в системі «кістка кістка».

Таким чином, лікування пацієнтів з розладами репаративного остеогенезу при клінічному варіанті незрощення перелому є виключно оперативним.

Хибний суглоб відмічали в 35 хворих I клінічної групи. За ступенем «остеогенної» активності регенеративні процеси при хибному суглобі розподіляються на гіпертрофічні, гіпотрофічні та атрофічні.

Гіпертрофічні хибні суглоби характеризували збереженою остеогенною активністю, невеликим зниженням васкуляризації, «розростанням»

кісткової тканини на кінцях кісткових відламків, періостальною реакцією, а також наявністю в міжвідламковій щілині фіброзно-хрящової тканини. Клінічно «патологічна» рухливість невиразна та безболісна, іноді і частково збережена опороздатність. Тактика хірургічного лікування полягала в економній резекції тканин міжвідламкової щілини, надмірній компресії при застосуванні апаратів зовнішньої фіксації з метою «розчавлювання» фібрознохрящової тканини. У одного хворого з гіпертрофічним хибним суглобом великогомілкової кістки був застосований апарат зовнішньої фіксації на шпичевій основі в режимі надмірної компресії. Одному пацієнту з подібним діагнозом при збереженій вісі кінцівки виконана остеотомія малогомілкової кістки та застосований фіксаційний метод лікування.

У хворого з гіпертрофічним суглобом плечової кістки після інтрамедулярного остеосинтезу виконано накістковий остеосинтез та економну резекцію фібрознохрящової тканини. У двох пацієнтів з гіпертрофічними хибними суглобами стегнової кістки також застосована щадна хірургічна тактика.

При гіпотрофічних хибних суглобах відмічали зниження репаративного потенціалу, розлади васкуляризації, відсутність «розростань» кісткової тканини на кінцях кісткових відламків. Клінічно «патологічна» рухливість виразна та безболісна, не збережена опороздатність кінцівки, у переважній більшості спостережень відмічали зміщення кісткових відламків. Тактика хірургічного лікування при внутрішніх способах остеосинтезу полягала у видаленні міжвідламкових тканин, відкритті кістковомозкових каналів з метою стимуляції ангиогенезу, декортикації при кутоподібній деформації. При застосуванні апаратів зовнішньої фіксації виконували почерговего дистракцію та компресію, протягом двох тижнів, після чого в режимі компресії стабілізували кісткові відламки. Кісткову аутопластику для стимуляції остеогенезу при даному виді дисрегенеративної вважали недоцільною. Біологічні замінники кісткової тканини з метою

кондукції репаративного остеогенезу також не використовували, оскільки дефіциту кісткової тканини в при такому варіанті розладу остеорепації не відмічається.

Атрофічні хибні суглоби морфологічно характеризуються відсутнім репаративним потенціалом, значним зменшенням кровоносних судин, трофічними розладами, зменшенням кісткової маси на кінцях кісткових відламків. Клінічно «патологічна» рухливість різко виразна та безболісна, не збережена опороздатність кінцівки, завжди відмічали зміщення кісткових відламків. Хірургічна тактика полягає у видаленні рубцевої тканини та використанні індукторів та кондукторів репаративного остеогенезу. Саме стимуляція репаративного остеогенезу та бездоганна фіксація кісткових відламків у режимі компресії можуть бути запорукою задовільного клінічного результату. У переважній більшості клінічних випадків використовували кісткову аутопластику та пластику остеоплантами.

Таким чином, лікування пацієнтів з хибними суглобами цілком залежить від ступеня остеогенності і є суто оперативним. Вибір оптимального способу остеосинтезу залежить від можливості відтворення анатомо-функціональної відповідності між кістковими фрагментами і тільки при атрофічних хибних суглобах, де завжди відсутні ознаки репаративного остеогенезу, обов'язковим є інтраопераційне застосування біологічних чинників стимуляції остеорепації та за показанням (різке зниження кісткової маси на кінцях кісткових відламків їх атрофія) необхідним є використання штучних замінників кісткової тканини – остеокондукторів. І, навпаки, у хворих з гіпертрофічними хибними суглобами де потенційні репаративні можливості кісткової тканини збережені в повній мірі, доцільним є щадна хірургічна тактика, економна резекція, у разі використання внутрішнього способу остеосинтезу – мінімальна декортикація.

Результати лікування хворих з розладами остеорепарації оцінювали за методикою анатомо-функціональних результатів лікування переломів довгих кісток, запропонованою С.Д. Тумяном [180], у нашій модифікації.

Клініко-анатомічні результати лікування пацієнтів з сповільненою консолидацією відламків прямо залежали від оперативного втручання, а саме часу ресинтезу та його обсягу. Нами було отримано 50% добрих, 25 % задовільних та стільки ж незадовільних результатів.

Травматичність оперативного втручання полягала у видаленні попереднього фіксатора. Проте, механізми затримки процесу репаративного остеогенезу на час лікування були вже запущені, а процеси відтворення адекватного клітинного пула попередників остеогенезу були недостатні завдяки попередньому остеосинтезу.

Анатомо-функціональна невідповідність кісткових фрагментів, їх мікро-, а іноді і макрорухливість, нездатність адекватної їх ретенції і призвели до затримки відновлювальних процесів в кістковій тканині та утворення в міжвідламковій щілині незрілої сполучної тканини. І навіть, ре синтез не у всіх клінічних випадках був здатний «перепрограмувати» процес дисрегенерації.

Отже, пошук чинників оптимізації репаративного остеогенезу при сповільненій консолидації кісткових фрагментів є досить актуальним.

Результати лікування пацієнтів з незрощенням переломів дещо кращі, і становлять 71% добрих, 13% задовільних та 17% незадовільних. У даній клінічній підгрупі анатомо-функціональні результати цілком залежать від обраної хірургічної технології. Адекватний спосіб остеосинтезу прямо корелює з результатами лікування. Відтворення відповідних місцевих біомеханічних умов дає змогу оптимізувати процес загоєння перелому.

Проте, зниження остеогенної активності прямо залежить від терміну ушкодження. На нашу думку, завдяки постійній перебудові через процеси розсмоктування та новоутворення кісткової маси доцільним є застосування біологічних чинників оптимізації остеорепарації.

Результати лікування хворих з хибними суглобами прямо залежать від остеогенної активності. У цілому по підгрупі було одержано 37% добрих, 34% задовільних та 29% незадовільних результатів.

Найкращі результати (усі добрі) у пацієнтів з гіпертрофічними варіантами дисрегенерації, де потенційні репаративні можливості кісткової тканини збережені в повній мірі. Зниження репаративної потенції відмічається у хворих з гіпотрофічною формою дисрегенерації, у яких добрі і задовільні результати майже порівну, що вказує на необхідність оптимізації остеорепарації.

Результативність лікування атрофічних хибних суглобів є сумнівною. Занадто великий не тільки термін консолідації кісткових відламків, а й наявність стійких контрактур у суміжних суглобах, які потребують наступного оперативного лікування, вірогідність нейро-дистрофічного синдрому у вигляді парезу чи паралічу м'язів, що потребує тривалого реабілітаційного лікування. Отже, пошук біологічних чинників впливу на перебіг репаративного остеогенезу є досить актуальним.

Загальні результати лікування хворих I клінічної групи були такі: 54% добрих, 28% задовільних та 28% незадовільних.

Таким чином, результати лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу, а саме кількість добрих результатів лише 54%, а задовільних та незадовільних порівну, незаперечно вказує на актуальність пошуку хірургічних технологій, які б сприяли оптимізації остеорепарації.

Враховуючи дані експериментальних досліджень, а саме динаміку відтворення тканинних компонентів у процесі репаративної регенерації, у яких трансплантація кріоконсервованого хоріона прискорювала проліферацію і диференціацію остеогенного компоненту регенерату на ранніх стадіях, його перебудову в компактну кісткову тканину та динаміку ультраструктурних змін в процесі остеогенезу, де вона здійснювала різкий стимулюючий вплив на внутрішньоклітинні метаболічні процеси в остеобластах на рівні мембран та органел, вважали доцільним виконувати

інтраопераційну пластику ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном при всіх клінічних видах розладів репаративного остеогензу (II клінічна група).

Сповільнену консолідацію кісткових відламків відмічали у 4 хворих II клінічної групи. Показаннями до оперативного методу лікування при сповільненій консолідація кісткових відламків були такі ж, що й в I групі (порівняння).

У разі виникнення необхідності ревізійного остеосинтезу вважали доцільним доповнення хірургічної технології пластикою зони перелому кріоконсервованим хоріоном з метою біологічної стимуляції репаративного остеогенезу.

Основні етапи оперативних втручань у хворих основної групи співпадали з такими у хворих контрольної групи, лише доповнювалися пластикою, яка полягала в обгортванні ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном. Порушення репаративного остеогенезу у вигляді сповільненої консолідації кісткових відламків спостерігали в 4 хворих з переломами діяфіза великогомілкової кістки. Причому в одного пацієнта був наявний перелом накісткового фіксатора – пластини першої генерації, де був намір реалізації принципу компресії при переломі типу А. У цьому випадку був видалений накістковий фіксатор та виконаний остеосинтез компресійно-дистракційним апаратом Ілізарова з інтраопераційною пластикою зони перелому кріоконсервованим хоріоном.

У одного хворого за 2,8 міс. після закритого позаосередкового остеосинтезу діяфіза великогомілкової кістки типу А були відсутні ознаки консолідації. У даному випадку після демонтажу стержневого апарату були виконані статичний інтрамедулярний блокуючий остеосинтез та інтраопераційно пластика зони перелому кріоконсервованим хоріоном. У подальшому була проведена динамізація конструкції.

Репозиційний остеосинтез діяфізарного перелому типу А1 кортикальними гвинтами відмічали в одному клінічному випадку, проте за

2,5 міс. відбулася резорбція кісткової тканини та міграція металевих фіксаторів. Після видалення останніх виконані черезкістковий остеосинтез апаратом Ілізарова та пластика ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном.

Порушення технології остеосинтезу відмічали при переломі діафіза великогомілкової кістки типу В2, де для накісткового остеосинтезу була неправильно обрана за розміром несертифікована пластина. У даному випадку ознаки консолідації кісткових фрагментів були відсутні з 2,9 міс. Накістковий фіксатор видалений, а хірургічна технологія доповнена пластикою ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном. Остеосинтез здійснений апаратом зовнішньої фіксації на шпигцевій основі.

Отже, показання до оперативного втручання в умовах сповільненої консолідації кісткових відламків такі самі, як і у пацієнтів першої клінічної групи, але вони повинні бути чітко окреслені. Використання хірургічної технології, доповненої імплантацією кріоконсервованого хоріона, є доцільним лише при вичерпаності внутрішнього способу остеосинтезу. Пластика кріоконсервованим хоріоном показана саме в умовах ревізійного остеосинтезу в разі необхідності розтину м'яких тканин з метою оптимізації остеорепації. Використання консервативних методів лікування у хворих з сповільненою консолідацією кісткових відламків повинно бути вичерпаним та використаний повністю весь арсенал медикаментозної терапії та фізіо-функціонального лікування.

Хибний суглоб, як клінічний варіант дисрегенерації переломів кісток кінцівок, відмічали у 20 хворих II клінічної групи. У одного пацієнта хибний суглоб був виявлений на двох сегментах (стегно та гомілка), а у трьох хворих – на обох кістках передпліччя. Таким чином, кількість виявлених хибних суглобів склала 24 випадки.

У даній групі хворих нами розмежовані хибні суглоби за ступенем остеогенності на гіпотрофічний, гіпертрофічний та атрофічний, оскільки

лікувальна тактика даних ушкоджень, як і у хворих I (контрольної) групи, відрізнялась.

Технічне виконання та способи остеосинтезу при лікуванні хибних суглобів, різних за ступенем остеогенності, у цілому відповідали таким у I (контрольній) групі, але були доповнені пластикою зони хибного суглоба кріоконсервованим хоріоном. Основним методом оперативного лікування хворих даної групи був компресійно-дистракційний остеосинтез апаратом Ілізарова або його модифікаціями (13 випадків). Остеосинтез пластинами останніх генерацій було виконано 8 хворим, блокуючий інтрамедулярний остеосинтез виконаний у 3 випадках.

Незрощення кісткових відламків, як клінічний варіант дисрегенерації переломів кісток кінцівок, відмічали у 10 хворих II клінічної групи.

Усі хворі, у яких було виявлено незрощення кісткових відламків, були оперовані з пластикою ділянки перелому кріоконсервованим хоріоном. Був використаний накістковий та компресійно-дистракційний остеосинтез апаратом Ілізарова.

Основні етапи оперативних втручань у хворих основної групи з переломами без ознак консолідації кісткових відламків були такими ж, як і у хворих I (контрольної) групи, але доповнювалися пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Такий клінічний варіант дисрегенерації переломів кісток кінцівок, як неоартроз, відмічали у 2 хворих II клінічної групи.

Хворі, у яких був виявлений неоартроз, лікувалися оперативно з пластикою кріоконсервованим хоріоном. Були використані накістковий та блокуючий інтрамедулярний остеосинтез.

Основні етапи оперативних втручань у хворих основної групи з неоартрозами були такими ж, як і у хворих I (контрольної) групи, але доповнювалися пластикою кріоконсервованим хоріоном.

Результати лікування хворих з розладами остеорепації II клінічної (основної) групи також оцінювали за методикою анатоμο-функціональних

результатів лікування переломів довгих кісток, запропонованою С.Д. Тумяном [180] у нашій модифікації.

При лікуванні хворих з переломами кісток, що повільно загоюються, усі отримані результати були оцінені як добрі.

Результати лікування хворих з хибними суглобами визначали окремо для кожного виду дисрегенерації. Так, при лікуванні гіпертрофічних хибних суглобів усі результати оцінені як добрі. При лікуванні хворих з гіпотрофічними хибними суглобами отримано 83% добрих та 17% задовільних результатів. Результат лікування одного випадку атрофічного хибного суглобу оцінений як задовільний.

При лікуванні хворих з переломами кісток, що не зрослися, одержано 90% добрих та 10% задовільних результатів.

Результати лікування хворих з неоартрозом оцінені як добрі, але чисельність даної підгрупи (2 хворих).

Слід відмітити, що в усіх групах спостереження були відсутні незадовільні результати лікування.

У хворих II клінічної групи одержано 95% добрих та 5% задовільних результатів. У двох хворих з задовільними результатами лікування, які були оперовані з приводу перелому кісток гомілки без ознак зрощення та атрофічного хибного суглоба, були виявлені контрактури суміжних суглобів (10 та 9 балів відповідно). Порушень остеорепації та виникнення гнійно-некротичних ускладнень не було.

Цілком очевидно, що запропонована хірургічна методика лікування хворих з ускладненим перебігом процесів зрощення кісткових відламків, яка доповнює традиційну хірургічну техніку пластикою ділянки дисрегенерації кріоконсервованим хоріоном, є ефективною та доцільною в усіх випадках порушення процесів остеорепації, оскільки дозволяє досягти зрощення кісткових фрагментів і відновлення функції кінцівки та тим самим покращує анатомо-функціональні результати лікування.

Використання загальноприйнятих методів лікування хворих з дисрегенерацією кісткової тканини дає можливість отримати шанс доброго результату лікування, рівний 2,1.

Розробка та впровадження в клінічну практику запропонованої методики лікування ускладненого перебігу процесів остеорепації дозволили збільшити шанси отримання добрих результатів лікування у хворих II (основної, експонованої) групи до 17.

Відношення шансів (OR) = 8,1, тобто шанс отримати добрий результат в II (основній) групі в 8,1 рази вищий за I (контрольну) групу.

Ризик одержати задовільний результат в I (контрольній) групі складає  $R = 0,13$ , у II (основній) групі – 0,05. Відношення шансів (OR) = 2,6, тобто шанс отримати задовільний результат у II (основній) групі в 2,6 разів нижчий, ніж у I (контрольній) групі.

Ризик одержати незадовільний результат у хворих I (контрольної) групи складає  $R = 0,25$ , а у II (основній) групі він взагалі відсутній.

Таким чином, мета дослідження - покращити результати лікування хворих з порушенням репаративного остеогенезу після переломів кісток кінцівок шляхом застосування кріоконсервованого хоріона – досягнута, що підтверджується відношенням шансів (OR) = 8,1 та відсутністю ризику отримати незадовільний результат в II (основній) групі.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі результатів експериментального та клінічного досліджень вирішена актуальна науково-практична задача травматології та ортопедії – покращення результатів оперативного лікування хворих з ускладненим перебігом репаративного остеогенезу після діафізарних переломів шляхом використання в якості пластичного матеріалу кріоконсервованого хоріона.

1. Розлади консолідації кісткових відламків довгих кісток складають від 15 до 50%, а частота розвитку хибних суглобів варіює від 4,7 до 33,2%. У той же час незадовільні результати лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу кісток кінцівок сягають 23%, що незаперечно свідчить про необхідність пошуку нових хірургічних технологій лікування порушень репаративної регенерації кісткової тканини після переломів.

2. Аналіз існуючої лікувальної тактики пацієнтів з розладами репаративного остеогенезу після переломів кісток кінцівок свідчить про значну частку задовільних та незадовільних результатів лікування (по 23% відповідно) та лише 54% добрих, що потребує розробки нових хірургічних технологій, які б сприяли оптимізації остеорепації.

3. На основі експериментальних даних встановлено, що остеосинтез кісткових відламків у поєднанні з трансплантацією кріоконсервованого хоріона, на відміну від остеосинтезу тільки металевим штифтом, сприяє утворенню на ділянці перелому осередків добре васкуляризованої сполучної тканини, що супроводжується активною проліферацією та диференціюванням остеогенних клітин в остеобласти, активізацією остеогенезу з формуванням кісткового зрощення та наступною перебудовою регенерату в компактну кісткову тканину.

4. Трансплантація кріоконсервованого хоріона в умовах інтрамедулярного остеосинтезу при хибному суглобі активізує проліферацію та диференціювання клітин остеогенного компоненту регенерату на ранніх стадіях та його перебудову в компактну кісткову тканину у більш пізні строки.

5. Обґрунтована та розроблена раціональна хірургічна лікувальна тактика з використанням кріоконсервованого хоріона у хворих з розладами репаративного остеогенезу показана при сповільненій консолидації кісткових відламків в умовах ревізійного остеосинтезу та є доцільною у хворих з незрощенням кісткових відламків. Лікування хворих з хибними суглобами залежить від ступеня їх остеогенності: у випадках гіпертрофічних хибних суглобів – при заміні фіксатора, у всіх випадках гіпотрофічних хибних суглобів імплантація кріоконсервованого хоріона є обов'язковою, а при атрофічних повинна доповнюватися застосуванням остеокондуктора.

6. Запропоновані хірургічна тактика та технологія з застосуванням кріоконсервованого хоріона дозволяють покращити результати лікування хворих з розладами репаративного остеогенезу після переломів та отримати 95% добрих і 5% задовільних результатів. Ефективність розробленої хірургічної технології полягає в збільшенні частки саме добрих (на 41%), зменшенні кількості задовільних (на 18%) при відсутності незадовільних результатів.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Алгоритм лікування розладів репаративного остеогенезу після діафізарних переломів стегнової та великогомілкової кістки за допомогою блокуючого інтрамедулярного остеосинтезу // А.В. Калашніков, Ю.О. Ставінський, Ю.М. Літун [та ін.] // Проблеми травматології та остеосинтезу. – 2015. – №1. – С. 18–23.

2. Алгоритм хирургического лечения посттравматических нарушений костного сращения на основе локальной стимуляции остеогенеза / Е.Д. Склянчук, В.И. Зоря, В.В. Гурьев [и др.] // Центрально-Азиатский Медицинский Журнал. – 2009. – Т. XV, приложение 3. – С. 281–282.

3. Алёгре Д.Н. Клинический опыт лечения переломов / Д.Н. Алёгре // Травма. – 2011. – Том 12, №3. – С. 22–24.

4. Андреева Т.М. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2012 году / Т.М. Андреева, Е.В. Огрызко, М.М. Попова. – Москва, 2013. – 112 с.

5. Андрейчин В.А. Системний аналіз оперативного методу лікування діафізарних переломів і фактори впливу на репаративну регенерацію / В.А. Андрейчин, П.І. Білінський // Травма. – 2014. – № 6. – С. 59–64.

6. Барабаш А.П. Тканевая терапия и типы костеобразования при удлинении конечностей / А.П. Барабаш, А.А. Барабаш // Технологии оптимизации процесса репаративной регенерации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии: сборник тезисов Всероссийской научно-практической конференции Саратов, 25–26 апреля 2013 г.; под ред. И.А. Норкина. – Саратов: ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии», 2013. – С. 5–6.

7. Барков А.В. Возобновление процессов репаративной регенерации у больных с несрастающимися переломами бедренной кости / А.В. Барков, А.А. Барков // Український морфологічний альманах. – 2010. – № 2. – С. 11–13.

8. Безсмертний Ю. О. Фармакологічна корекція розладів репаративного остеогенезу при гіпергомоцистеїнемії та асоційованих станах / Ю.О. Безсмертний // Травма. – 2013. – № 5. – С. 68–73.

9. Безсмертний Ю.О. Структурно-функціональний стан кісткової тканини при порушеннях репаративного остеогенезу на фоні гіпергомоцистеїнемії / Ю.О. Безсмертний // Український медичний альманах. – 2013. – № 1. – С. 126–128.

10. Безсмертний Ю.О. Структурно-функціональний стан судин при розладах репаративного остеогенезу на фоні гіпергомоцистеїнемії та асоційованих порушень / Ю.О. Безсмертний // Травма. – 2015. – № 2. – С. 44–49.

11. Белоусов В.Д. Консервативное лечение ложных суставов длинных трубчатых костей: (клинические аспекты клеточной ксеноблефоластики) / В.Д. Белоусов, А.А. Чобану, Ф.И. Чобану. – Кишинев: Штиинца, 1990. – 320 с.

12. Бережной Е.П. Гистологическое строение диафиза при имплантации в большеберцовые кости керамического гидроксилапатита и деминерализованного костного матрикса / Е.П. Бережной // Український морфологічний альманах. – 2010. – № 3. – С. 13–16.

13. Берсенев А.В. Клеточная трансплантология история, современное состояние и перспективы / А.В. Берсенев // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. – № 1. – С. 49–56.

14. Берченко Г.Н. Биология заживления переломов кости и влияние биокомпозиционного наноструктурированного материала Коллапан

на активизацию репаративного остеогенеза / Г.Н. Берченко // Медицинский алфавит. Больница. – 2011. – № 1. – С. 12–17.

15. Берченко Г.Н. Костные трансплантаты в травматологии и ортопедии / Г.Н. Берченко // Биоматериалы. – 2008. – № 9. – С. 4–5.

16. Бруско А.Т. Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах / А.Т. Бруско, Г. В. Гайко // Вісник ортопедії, травматології та протезування.– 2014.– № 2. – С. 5–8.

17. Бруско А.Т. Функциональная перестройка костей и ее клиническое значение / А.Т. Бруско, Г.В. Гайко. – Луганск: Луганск. гос. мед. ун-т, 2005. – 212 с.

18. Будко Г.Ю. Гістоморфологічна характеристика регенерату великогомілкової кістки в умовах несприятливої дії чинників внутрішнього та зовнішнього середовищ після корекції медичним препаратом остеогенезом / Г.Ю. Будко // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2005. – № 3. – С. 30–34.

19. Булатов А.А. Применение костных морфогенетических белков в эксперименте и клинике / А.А. Булатов, В.И. Савельев, А.В. Калинин // Травматология и ортопедия России. – 2005. – №1. – С. 46–53.

20. Влияние «Бивалоса» на репаративную регенерацию кости: данные экспериментальных и клинических исследований / В.В. Поворознюк, Н.А. Корж, Н.В. Григорьева [и др.] // Ортопед., травматол. и протезирование. – 2012. - №1. – С. 5–11.

21. Влияние механизма травмы на состояние периостальных источников остеорепарации / В.Г. Климовицкий, В.М. Оксимец, В.Ю. Черныш [и др.] // Травма. – 2008. – № 4. – С. 390–395.

22. Влияние некоторых остеотропных препаратов на консолидацию псевдоартрозов длинных костей и минеральную плотность поврежденной

конечности / С.В. Гюльназарова, О.А. Кузнецова, Е.Б. Трифонова [и др.] // Проблемы остеологии. – 2011. – № 3. – С. 39–43.

23. Влияние противовоспалительных препаратов на регенерацию костной ткани при трансплантации мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток / А.В. Волков, Е.Н. Антонов, А.В. Васильев [и др.] // Биомедицина. – 2014. – № 4. – С. 17–24.

24. Влияние различных механизмов травмы на клеточные источники остеорепарации и репаративный остеогенез / В.Г. Климовицкий, В.М. Оксимец, В.Ю. Черныш [и др.] // Современные аспекты оказания спец. травматолого-ортопедической помощи: материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 21–22 окт. 2010 г. – Минск, 2010. – С. 67–73.

25. Влияние фетальной костной ткани на репаративную регенерацию кости. Экспериментальное исследование / Н.П. Омеляненко, О.А. Малахов, И.Н. Карпов [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 1. – С. 35–40.

26. Влияние фетальной костной ткани на репаративный остеогенез при диафизарных переломах костей голени / Е.В. Мирошниченко, В.А. Литовченко, Фахд Эль Абдаллах [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – № 4. – С. 265–266.

27. Влияние этиологического фактора травмы на течение репаративного остеогенеза. Часть 4. Сравнительный анализ течения репаративных процессов у пострадавших с изолированными диафизарными переломами нижних конечностей при прямом и непрямом механизме травмы / В.Г. Климовицкий, В.Н. Пастернак, В.М. Оксимец [и др.] // Травма. – 2009. – № 1. – С. 36–39.

28. Возрастные изменения содержания стромальных клоногенных стволовых клеток в кроветворных и лимфоидных органах / А.Я. Фриденштейн,

Ю.Ф. Горская, Н.В. Лацинник [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1999. – № 5 – С. 550–553.

29. Вплив імпульсного ультразвуку на перебіг остеорепації в ділянці імплантації титанових зразків: (експериментальне дослідження) / С.В. Малишкіна, В.І. Маколінець, О.А. Нікольченко [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2014. – № 3 – С. 16–23.

30. Гайко Г.В. Вибір методу лікування хворих із діафізарними переломами великогомілкової кістки / Г.В. Гайко, А.В. Калашніков, К.В. Вдовіченко // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, №1. – С. 40–43.

31. Гайко Г.В. Діафізарні переломи в структурі травм опорно-рухової системи у населення України / Г.В. Гайко, А.В. Калашніков, В.А. Боєр [та ін.] // Вісн. ортопед., травматол. та протезування. – 2006. - №1. – С. 84–87.

32. Гайко Г.В. Теоретические аспекты физиологической и репаративной регенерации костей с позиций системных представлений / Г.В. Гайко, А.Т. Бруско // Журнал НАМН України. – 2013. – № 4. – С. 471–481.

33. Гамрецький А.А. Активация репаративного остеогенезу при порушеннях довгих кісток: клініко-експериментальне дослідження: автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед наук: спец. 14.01.21 «Травматологія та ортопедія» / А.А. Гамрецький. – Вінниця, 2004. – 19 с.

34. Гололобов В.Г. Новый подход к лечению дефектов длинных костей конечностей. От культур *in vivo* к культурам *in vitro* / В.Г. Гололобов, А.К. Дулаев, Р.В. Деев [и др.] // Анатомия и военная медицина: сборник научных работ конференции, посвященной 80-летию со дня рождения профессора Е.А Дыскина. – СПб.: ВМедА, 2003. – С. 104–106.

35. Грищенко В.И. Клеточная терапия: фундаментальные и клинические аспекты / В.И. Грищенко, А.С. Прокопюк, Т.Н. Юрченко // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2005. – № 3. – С. 41–42.

36. Грищенко В.И. Трансплантация продуктов фетоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к повышению эффективности применения / В.И. Грищенко, А.Н. Гольцев // Проблемы криобиологии. – 2001. – № 1. – С. 54–85.

37. Гуанда Цяо Влияние акупунктуры на репаративный остеогенез при чрескостном остеосинтезе: (обзор литературы) / Гуанда Цяо, Г.В. Сидорова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2008. – № 4. – С. 90–95.

38. Гумінський Ю.Й. Сучасні аспекти екоморфології репаративного остеогенеза / Ю.Й. Гумінський, О.В. Кореньков // Вісник Сумського державного університету. – 2009. – Том 1. – С. 17–23.

39. Гюльназарова С.В. Препараты кальция и витамин D<sub>3</sub> в комплексе с адекватным остеосинтезом при псевдоартрозах костей голени и бедра / С.В. Гюльназарова // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – № 1. – С. 93–94.

40. Дедух Н.В. Влияние бисфосфонатов на консолидацию переломов / Н.В. Дедух, В.В. Поворознюк // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – № 3. – С. 27–32.

41. Дедух Н.В. Регенерация кости: основные тенденции развития проблемы / Н.В. Дедух, Е.А. Побел // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – № 1. – С. 89–90.

42. Дедух Н.В. Регенерация костного дефекта при введении животного препарата остеогенон / Н.В. Дедух, А.М. Дурсунов, С.В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2004. – № 2. – С. 40–45.

43. Десятниченко К.С. Тенденции в конструировании тканеинженерных систем для остеопластики / К.С. Десятниченко, С.Г. Курдюмов //

Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – № 1. – С. 62–69.

44. Диафизарные переломы в структуре травматизма населения Украины [электронный ресурс] / Г.В. Гайко, А.В. Калашников, В.А. Боер, П.В. Никитин, А.М. Чичирко, Т.П. Чалайдюк. – Режим доступа до журн.: <http://www.trauma.com.ua/the>.

45. Доскалий Ж.А. Роль фетальных стволовых клеток в восстановлении нарушенных функций органов и тканей [электронный ресурс] / Ж.А. Доскалий, Б.А. Каюпов // Стволовые клетки и перспектива их использования в здравоохранении: ежегодная Всероссийская и международная конференция 2007. – Режим доступа до журн.: [http://www.stem-cell.ru/news/cell\\_news.php?nom\\_news=930](http://www.stem-cell.ru/news/cell_news.php?nom_news=930).

46. Дробышев А.Ю. Исследование регенерации костной ткани после лазерного и механического воздействия / А.Ю. Дробышев, С.В. Тарасенко, В.В. Гемонов // Cathedra. – 2000. – № 2. – С. 53–55.

47. Еманов А.А. Репаративная регенерация костной ткани при лечении переломов костей предплечья у собак методом чрескостного остеосинтеза в условиях ургентной и отсроченной репозиций отломков / А.А. Еманов, Е.Н. Горбач, В.И. Шевцов // Ветеринарная патология. – 2009. – № 3. – С. 84–88.

48. Ерофеев С.А. Влияние электромагнитного поля высокой частоты на рост золотистого стафилококка: (экспериментальное исследование) / С.А. Ерофеев, А.В. Притыкин, Н.В. Темникова // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – № 3. – С. 113–118.

49. Ерофеев С.А. Лечение больных хроническим остеомиелитом длинных трубчатых костей на основании использования армирующего локального антибактериального носителя / С.А. Ерофеев, Г.Г. Дзюба, Д.И. Одарченко // Гений ортопедии. – 2013. – № 4. – С. 25–29.

50. Зайченко И.Л. Элементы к построению управления развитием регенеративного процесса костной ткани и вообще тканей / И.Л. Зайченко. – Львов: Здоров'я, 1958. – 250 с.

51. Зулкарнеев Р.Р. Ударно-волновая терапия травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата / Р.Р. Зулкарнеев, К.Е. Валеев, Ю.Р. Степанов // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 53–54.

52. Изучение влияния фетальных тканей на репарацию костей в эксперименте / О.А. Малахов, Г.Т. Сухих, Н.П. Омелянченко [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1998. – Прил. 1. – С. 96–98.

53. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе / Н.А. Корж, В.А. Радченко, Л.А. Кладченко [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2003. – № 2. – С. 150–157.

54. Интрамедуллярный остеосинтез с блокированием в лечении больных с псевдоартрозами длинных костей / Ю.А. Барабаш, А.П. Барабаш, В.Д. Балаян [и др.] // Илизаровские чтения: матер науч.-практ. конф. с междунар. участием (Курган, 14–15 июня 2012). – Курган, 2012. – С. 56–57.

55. Ирьянов Ю.М. Влияние минерализованного костного матрикса на репаративный остеогенез / Ю.М. Ирьянов, Н.А. Кирьянов, О.В. Дюрягина // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 4. – С. 24–28.

56. Ирьянов Ю.М. Заживление перелома в условиях возбуждения локального очага остеогенеза в контралатеральной конечности / Ю.М. Ирьянов, Т. Ю. Ирьянова, О.В. Дюрягина // Гений ортопедии. – 2010. – № 3. – С. 28–33.

57. Ирьянов Ю.М. Заживление перелома в условиях интрамедуллярного введения спиц с покрытием из гидроксиапатита / Ю.М. Ирьянов,

Н.А. Кирьянов, А.В. Попков // Вестник РАМН. – 2014. – № 7–8. – С. 127–132.

58. Ирьянов Ю.М. Заживление суставного хряща при имплантации минерального компонента костного матрикса / Ю.М. Ирьянов, О.В. Дюрягина // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 4. – С. 20–24.

59. Ирьянов Ю.М. Морфологические особенности репаративного костеобразования в условиях чрескостного остеосинтеза и интрамедуллярного введения спиц с покрытием из гидроксиапатита / Ю.М. Ирьянов, А. В. Попков, Н. И. Антонов // Морфология. – 2014. – № 4. – С. 53–58.

60. Использование факторов роста в восстановлении костной ткани: (обзор) / В.С. Казакова, В.П. Чуев, О.О. Новиков [и др.] // Научные ведомости. Серия «Медицина. Фармация». – 2011. – № 4, вып. 13/2. – С. 5–12.

61. Исследование влияния фетальной костной ткани и препарата «Фетотек» на ход остеорегенерации при диафизарных переломах длинных костей крыс на основании данных световой микроскопии / В.А. Литовченко, Д.Д. Битчук, Фахд Эль Абдаллах [и др.] // Проблемы криобиологии. – 2005. – № 3. – С. 443–445.

62. Исследование влияния эмбриональной костной ткани на репаративную регенерацию кости / Н.П. Омеляненко, О.А. Малахов, Г.Т. Сухих [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – № 10. – С. 469–474.

63. Исследование изменений прочностных свойств костной ткани под влиянием препарата Никомед  $\text{CaD}_3$  / Г.В. Иванов, М.Ю. Карпинский, Е.Д. Карпинская [и др.] // Збірник наукових праць XV з'їзду ортопедів-травматологів України, 16–18 вересня 2010 р. – Дніпропетровськ, 2010. – С. 99.

64. Іпатов А.В. Інвалідність як інтегральний показник стану здоров'я населення України / А.В. Іпатов, О.В. Сергієні, Т.Г. Войтчак. – Днепропетровск: Пороги, 2002. – С. 205–218.

65. Калашніков А.В. Діагностика та лікування розладів репаративного остеогенезу у хворихі з переломами кісток / А.В. Калашніков, А.Т. Бруско // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2002. – № 3. – С. 35–40.

66. Калашніков А.В. Застосування закритого блокуючого остеосинтезу у лікуванні діафізарних переломів довгих кісток кінцівок / А.В. Калашніков, Ю.І. Павлішен, В.К. Піонтковський // Тези доповідей Першої Міжнародної наук.-практ. конф. «Досвід застосування інтрамедулярного блокуючого остеосинтезу». – К.: Інтертехнодрук., 2006. – С. 5–6.

67. Ким И.И. Выделение и культивирование хондроцитов, полученных из различных источников / И.И. Ким // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2006. – № 4. – С. 48–50.

68. Кирилова И.А. Костная ткань как основа остеопластических материалов для восстановления костной структуры / И.А. Кирилова // Хирургия позвоночника. – 2011. – № 1. – С. 68–74.

69. Кирилова И.А. Новые виды материалов для костной пластики в свете современных представлений о костных трансплантатах / И.А. Кирилова, Н.Г. Фомичев, В.Т. Подорожная // Хирургия позвоночника. – 2007. – № 2. – С. 66–70.

70. Кісткова тканина – природна наноструктура. Погляд на проблему (огляд літератури). / І.С. Чекман, М.І. Корпан, О.А. Бур'янов [та ін.] // Ортопед., травматол. и протезирование. – 2011. - №4. – С. 105–110.

71. Клеточно-дифференная организация тканей и проблема заживления ран / А.А. Клишов, Г.Я. Графова, Ю.К. Хилова [и др.] // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – № 4. – С. 5–23.

72. Клеточные механизмы нарушения репаративного остеогенеза / В.Г. Климовицкий, В.М. Оксимец, А.Г. Попандопуло [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. – № 2. – С. 5–16.

73. Клеточные технологи в травматологии и ортопедии / Р.В. Деев, А.А. Исаев, А.Ю. Кочиш [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2007. – Вып. 46. – №4. – С. 18–30.

74. Климов К.М. Основные принципы оперативного лечения несрастающихся переломов и ложных суставов длинных костей / К.М. Климов // Літопис травматології та ортопедії. – 2005. – № 1–2. – С. 168–170.

75. Климовицкий В.Г. Возможные пути оптимизации репаративных процессов у пострадавших с переломами длинных костей конечностей: (взгляд на проблему) / В.Г. Климовицкий, В.Н. Пастернак, В.М. Оксимец // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 90–99.

76. Климовицкий В.Г. Частота замедленной консолидации переломов у пострадавших разных возрастных групп и влияние на нее остеотропной терапии / В.Г. Климовицкий, В.Ю. Черныш // Травма. – 2011. – № 3. – С. 93–97.

77. Климовицкий В.Г. Переломы, що не зрослися / В.Г. Климовицкий, В.М. Оксимец // Травма. – 2012. – Том 13, № 4. – С. 166–174.

78. Клиническое использование продольной остеотомии отломков кости при лечении псевдоартрозов длинных костей / Ю.А. Барабаш, Н.В. Тишков, В.Д. Балаян [и др.] // Травма. – 2009. – Том 10, №2. – С. 134–138.

79. Коваленко А.Ю. Современные методы и подходы к лечению ложных суставов длинных трубчатых костей / А.Ю. Коваленко, О.П. Кезля, Т.Е. Владимирская // Рецепт. – 2011. – № 3. – С. 107–118.

80. Кононович Н.А. Репаративная регенерация экспериментальных переломов в условиях механической стимуляции остеогенеза:

(экспериментальное исследование) / Н.А. Кононович // Гений ортопедии. – 2006. – № 3. – С. 110–115.

81. Корж А.А. Репаративная регенерация кости / А.А. Корж, А.М. Белоус, Е.Я. Панков. – М.: Медицина, 1972. – 232 с.

82. Корж А.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации: (сообщение 1) / А.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 77–84.

83. Корж М.О. Особливості лікування хворих з несправжніми суглобами довгих кісток за умов гіпергомоцистемії та асоційованих станів / М.О. Корж, Ю.О. Безсмертний // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 2. – С. 5–14.

84. Корж Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль оптимизации и стимуляции в реконструкции кости / Н.А. Корж, Л.А. Кладченко, С.В. Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – № 4. – С. 5–14.

85. Корж Н.А. Клинико-метаболические аспекты применения остеогенона в лечении больных с переломами длинных костей / Н.А. Корж, Л.Д. Горидова, Ф.С. Леонтьева // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2003. – № 2. – С. 94–99.

86. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома / Н.А. Корж, Л.Д. Горидова, К.К. Романенко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 2. – С. 99–105.

87. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации (сообщение 1) / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопед., травматол. и протезирование. – 2006. – №1. – С. 77–84.

88. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Системные факторы, влияющие на заживление перелома

(сообщение 3) / Н.А. Корж, Н.В. Дедух, О.А. Никольченко // Ортопед., травматол. и протезирование. – 2006. – №2. – С. 93–99.

89. Корж Н.А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома (сообщение 4) / Н.А. Корж, Л.Д. Горидова, К.К. Романенко // Ортопед., травматол. и протезирование. – 2006. – №2. – С. 99–106.

90. Корж Н.А. Роль биологической фиксации и остеоинтеграции в реконструкции кости / Н.А. Корж, Д.А. Радченко, С.В.Малышкина // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – № 4. – С. 118–127.

91. Кузнецова О.А. Фармакологическая коррекция минеральной плотности кости при хирургическом лечении псевдоартрозов бедра и костей голени на фоне регионарного остеопороза / О.А. Кузнецова, С.В. Гюльназарова, И.А. Зельский // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2010. – № 2. – С. 26–28.

92. Кулдашев Д.Р. Морфологическая характеристика репаративной регенерации костной ткани под влиянием цикло-3-форта сравнительно с остеогеноном при экспериментальных костных дефектах / Д.Р. Кулдашев, Б.Л. Хошимов // Врач-аспирант. – 2011. – № 4.4. – С. 619–624.

93. Кухарчук А.Л. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Ч. II: Стволовые пространства / А.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сирман // Український медичний часопис. – 2004. – № 3. – С. 99–107.

94. Лаврищева Г.И. Итоги разработки теоретических вопросов репаративной регенерации опорных органов / Г.И. Лаврищева // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 1996. – № 3. – С. 58–61.

95. Лаврищева Г.И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко. – М.: Медицина, 1996. – 208 с.

96. Лаврищева Г.И. Регенерация и кровоснабжение кости / Г.И. Лаврищева, С.П. Карпов, И.С. Бачу. – Кишинев: Штиинца, 1981. – 167 с.

97. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: МОРИОН, 2000. – 320 с.

98. Ларионов А.А. Влияние остеотрепарации длинной трубчатой кости на остеорепарацию и регионарное кровообращение: (экспериментальное исследование) / А.А. Ларионов, М.Ю. Речкин, С.Н. Асонова // Гений ортопедии. – 1999. – № 2. – С. 80–85.

99. Лечение несросшихся переломов, ложных суставов и дефектов длинных костей трансплантацией костномозговых фибробластов, выращенных *in vitro* и импрегнированных в губчатый костный матрикс / И.А. Осепян, Р.К. Чайлахян, З.С. Гарибян [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1987. – № 9. – С. 59–61.

100. Лиритис Г.П. Консолидация переломов и препараты для лечения остеопороза / Г. П. Лиритис // Остеопороз и остеопатии. – 2012.– № 3. – С. 41–44.

101. Литвин Ю.П. Вплив препарату «Остеогенон» на щільність кісткового регенерату у хворих з переломами довгих кісток за даними спіральної комп'ютерної томографії / Ю.П. Литвин, А.Г. Кушніренко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – № 4. – С. 67–70.

102. Литвинов С.Д. Применение композита «ЛитАр» в случае замедленной консолидации перелома и ложного сустава / С.Д. Литвинов,

А.Ф. Краснов, А.Н. Куликов // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2006. – № 5. – С. 122–127.

103. Литовченко В.А. Лечебная тактика при переломах костей голени / В.А. Литовченко, Фахд Эль Абдаллах, В.В. Григорук // Медицина сегодня и завтра. – 2005. – № 4. – С. 114–116.

104. Лузин В.И. Оценка влияния имплантации в большеберцовую кость керамического гидроксиапатита и деминерализованного костного матрикса на структурно-функциональное состояние ее проксимального эпифизарного хряща / В.И. Лузин, Е.П. Бережной // Український морфологічний альманах. – 2011. – № 1. – С. 70–73.

105. Лузин В.И. Функциональное состояние проксимального эпифизарного хряща большеберцовой кости при имплантации в нее керамического гидроксилапатита и деминерализованного костного матрикса / В.И. Лузин, Е.П. Бережной // Український морфологічний альманах. – 2010. – № 2. – С. 123–125.

106. Лызииков А.Н. Лекарственные средства нового фармакологического класса – антигипоксанты (актопротекторы): учеб.-метод. пособие / А.Н. Лызииков, А.Э. Питкевич. – Гомель, 2007. – 130 с.

107. Малиновский Е.Л. Оптимизация репаративного остеогенеза при политравме / Е.Л. Малиновский, Э.А. Надыров, В.И. Николаев // Новости хирургии. – 2011. – № 5. – С. 17–22.

108. Малышкина С.В. Влияние импульсного низкоинтенсивного ультразвука на остеоинтеграцию имплантатов: (обзор литературы) / С.В. Малышкина, В. И. Маколинец, И. В. Вишнякова // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. – № 2. – С. 122–130.

109. Марков Д.А. Стимуляция репаративного остеогенеза / Д.А. Марков, Ван Кай, К.К. Левченко // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – № 3. – С. 79–84.

110. Механизмы влияния мезенхимальных стволовых клеток на репаративный остеогенез / В.Г. Климовицкий, В.К. Гринь, В.М. Оксимец [и др.] // Травма. – 2009. – № 2. – С. 123–133.

111. Мироманов А.М. Значение маркеров резорбции костной ткани в прогнозе развития замедленной консолидации переломов длинных костей конечностей / А.М. Мироманов, К.А. Гусев, С.А. Усков // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 2, ч. 1. – С. 53–56.

112. Муслимов С.А. Морфологические основы применения аллогенных биоматериалов в регенеративной хирургии: автореф. дис. на соиск. уч. степ. доктора мед. наук: спец. 14.01.17 «Хирургия» / С.А. Муслимов. – Уфа, 2001. – 45 с.

113. Никитин И.Г. Препараты плаценты в комплексного лечении замедленной консолидации переломов и ложных суставов трубчатых костей. автореф. дисс. на стиск. научн. степени канд. мед. наук спец. 14.00.22 «Травматология и ортопедия» / И.Г. Никитин. – Минск, 2001. – 21 с.

114. О перспективах использования наноматериалов в лечении повреждений и заболеваний тканей опорно-двигательной системы / В.И. Шевцов, Е.А. Волокитина, С.Н. Лунева [и др.] // Гений ортопедии. – 2008. – № 4. – С. 26–31.

115. Объективные критерии стимулирующего влияния рефлексотерапии на процесс формирования дистракционного регенерата / В.И. Шевцов, А.Н. Ерохин, Г. Р. Исмаилов [и др.] // Гений ортопедии. – 2002. – № 3. – С. 53–57.

116. Оганесян О.В. Основы наружной чрескостной фиксации / О.В. Оганесян. – М.: Медицина, 2004. – 413 с.

117. Омеляненко Н.П. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани / Н.П. Омеляненко, С.П. Миронов,

Ю.И. Денисов-Никольский // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 4. – С. 85–88.

118. Онищенко Н.А. Пептидная биорегуляция восстановительных процессов в поврежденных органах / Н.А. Онищенко, А.Б. Цыпин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2001. – № 3-4. – С. 87–93.

119. Оптимизация хирургического лечения посттравматических нарушений костного сращения / Е.Д. Склянчук, В.И. Зоря, В.В. Гурьев [и др.] // Современные технологии в клинической медицине. Актуальные вопросы травматологии и ортопедии (г. Москва, 7 ноября 2014 г.). – М., 2014. – С. 84–86.

120. Опыт применения остеогенона в травматологии и ортопедии / С.С. Родионова, А.Ф. Колондаев, В.А. Соколов [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2001. – № 4. – С. 41–46.

121. Осложнения при накостном остеосинтезе у больных с переломами длинных трубчатых костей / В.П. Попов, В.П. Здрелько, И.Г. Трухачев [и др.] // Гений ортопедии. – 2014. – № 2. – С. 59.

122. Остеогенные потенции нативного аутогенного костного мозга, индуцированного кристаллическим химотрипсином, при лечении посттравматических нарушений костной регенерации / Е.Д. Склянчук, В.И. Зоря, В.В. Гурьев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 1. – С. 42–49.

123. Остеогенон – современный подход к лечению патологии костной ткани // Ремедиум. – 2010. – № 4. – С. 41–42.

124. Остеоиндуктивные покрытия на основе фосфатов кальция и перспективы их применения при лечении политравм / В.В. Агаджанян, С.Н. Твердохлебов, Е.Н. Больбасов [и др.] // Политравма. – 2011. – № 3. – С. 5–13.

125. Оценка стимуляции заживления перелома при хирургическом и гидродинамическом воздействии на концы отломков и костномозговое содержимое / Ю.А. Барабаш, Н.В. Богомолова, Н.В. Кауц [и др.] // Медицинские науки. – 2014. – № 9. – С. 58–61.

126. Оценка функциональных результатов лечения диафизарных переломов нижней конечности / А.А.Ситник, А.Л. Линов, О.А. Корзун [и др.] // Материалы VIII съезда травматологов-ортопедов Республики Беларусь. – Минск, 2008. – С. 122–125.

127. Пат. 58285 Україна, МПК G09B23/28, G09B23/34. Спосіб моделювання несправжнього суглоба / В.О. Литовченко, О.М. Іванов, В.Г. Власенко, М.І. Березка, І.І. Спесивий. – №2002119008. заявл. 12.11.2002; опубл. 15.07.2003, Бюл. №7.

128. Пат. 62096 Україна, МПК А61В17/00. Спосіб стимуляції репаративного остеогенезу / В.О. Литовченко, О.М. Іванов, В.Г. Власенко, В.І. Строна, І.І. Спесивий, Є.В. Гарячий. – №2002108502. заявл. 28.10.2002; опубл. 15.12.2003, Бюл. №12.

129. Первый клинический опыт применения обогащенного тромбоцитами фибринового геля / А.В. Калашников, А.Г. Зубенко, И.А. Руденко [и др.] // Травма. – 2011. – № 3. – С. 137–139.

130. Перспективи використання клітинних препаратів при репаративно-регенеративних процесах в організмі / В.І. Грищенко, О.І. Гончарук, Т.П. Петренко [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2006. – №4-5. – С. 87–88.

131. Побел Е.А. Профилактика и лечение дисрегенерации при диафизарных переломах верхних конечностей / Е.А. Побел // Травма. – 2013. – Том 14, №4. – С. 89–91.

132. Поворознюк В.В. Влияние кальцитонина на репаративную регенерацию костной ткани / В.В. Поворознюк, Н.В. Дедух, А.В. Макогончук // Травма. – 2014. – Том 15, №4. – С. 30–34.

133. Поворознюк В.В. Медицинский светофор / В.В. Поворознюк, Н.В. Григорьева // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2012. – № 3. – С. 16–17.

134. Поворознюк В.В. Посттравматическая остеопения при переломах длинных трубчатых костей / В.В. Поворознюк, А.В. Макогончук // Травма. – 2014. – № 2. – С. 25–28.

135. Поворознюк В.В. Регенерация кости у животных с моделированным остеопорозом при использовании различных схем лечения препаратом «Бивалос» / В.В. Поворознюк, Н.В. Дедух, А.В. Макогончук // Збірник наукових праць XV з'їзду ортопедів-травматологів України, 16–18 вересня 2010 р. – Дніпропетровськ, 2010. – С. 98.

136. Попандопуло А.Г. Морфологическое исследование костной ткани при действии травмирующей силы различной интенсивности / А.Г. Попандопуло, В.В.Буше, В.М. Оксимец // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – № 1, Ч. 1. – С. 194–196.

137. Попандопуло А.Г. Приоритетные клеточные пулы, участвующие в остеорепарации при различной интенсивности травмирующего агента / А.Г. Попандопуло, В.В. Буше, В.М. Оксимец // Український морфологічний альманах. – 2010. – № 3. – С. 108–111.

138. Попков А.В. Управление репаративной регенерацией и гистогенезом тканей – основной путь профилактики неудовлетворительных исходов лечения пациентов ортопедо-травматологического профиля // Ошибки и осложнения в травматологии и ортопедии: материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти проф. А.Н. Горячева. – Омск, 2011. – С. 36–37.

139. Попсуйшапка А.К. Частота несращения и замедленного сращения отломков при изолированных диафизарных переломах длинных костей конечностей / А.К. Попсуйшапка, О.Е. Ужигова, В.А. Литвишко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – № 1. – С. 39–43.

140. Предупреждение травматизма в Европе: от международного сотрудничества к реализации на местах: доклад Европейского регионального бюро ВОЗ 2010 [электронный ресурс]. – ВООЗ, 2010. – Режим доступа до журн.: [http://www.euro.who.int/\\_\\_\\_da](http://www.euro.who.int/___da).

141. Преимущество оперативного и консервативного методов лечения при осложнениях переломов длинных костей конечности / С.Е. Никитин, М.В. Паршиков, П.Е. Елдзаров [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 3. – С. 5–11.

142. Применение физических факторов для оптимизации костной регенерации: (обзор литературы) / Л.Б. Резник, К.Ю. Рожков, С.А. Ерофеев [и др.] // Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова. – 2015. – № 1. – С. 89–95.

143. Прокопюк В.Ю. Кріючутливість хоріальної тканини та біологічні ефекти її гетеротопічної трансплантації / В.Ю. Прокопюк // Трансплантологія – 2003. – № 1. – С. 41–43.

144. Различные виды костно-пластических материалов для восстановления костной структуры / И.А. Кирилова, В.Т. Подорожная, И.П. Ардашев [и др.] // Политравма. – 2008. – № 4. – С. 60–64.

145. Распространенность переломов костей и результаты их лечения в Украине: (клинико-эпидемиологическое исследование) / Н.А. Корж, С.И. Герасименко, В.Г. Климовицкий [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. – № 3. – С. 5–14.

146. Реабилитация больных с инфицированными тканевыми дефектами и псевдоартрозами / М.В. Казарезов, А.М. Королева, И.В. Бауэр [и др.]. – Новосибирск: НГМА, 2004. – 231 с.

147. Рентгенологические особенности формирования дистракционного регенерата в условиях использования кислоторастворимых эмбриональных костных белков: (экспериментальное исследование) / А.В. Попков, Н.А. Кононович, Н.В. Петровская [и др.] // Клеточные и нанотехнологии в

биологии и медицине: материалы Всерос. науч.-практ. конф. – Курган, 2007. – С. 86–87.

148. Рентгеноморфологические особенности консолидации перелома диафиза большеберцовой кости при интрамедуллярном остеосинтезе спицами с покрытием из гидроксиапатита / А.В. Попков, Д.А. Попков, К.А. Дьячков [и др.] // Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова. – 2015. – № 1. – С. 23–29.

149. Репаративна регенерація у хворих із ендемічних регіонів Закарпатської області з пошкодженнями довгих трубчастих кісток / В.М. Шимон, М.М. Гелета, А.А. Шерегуй [та ін.] // Травма. – 2012. – № 1. – С. 116–119.

150. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Медикаментозные препараты, оптимизирующие репаративный остеогенез: (сообщение 5) / Н.А. Корж, Л.Д. Горидова, Н.В. Дедух [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 3. – С. 85–93.

151. Репаративная регенерация при лечении центральных переломов вертлужной впадины с подвывихом головки бедра в условиях применения метода чрескостного остеосинтеза: (экспериментально-морфологическое исследование) / Т.А. Силантьева, С.Ю. Кочетков, Ю.М. Ирьянов [и др.] // Гений ортопедии. – 2011. – № 1. – С. 98–103.

152. Репарация костной ткани с помощью мезенхимных стволовых клеток / П.В. Кругляков, И.Б. Соколова, Н.Н. Зинькова [и др.] // Стволовые клетки: законодательство, исследования и инновации. Международные перспективы сотрудничества: тезисы докладов Британско-российского совещания в сотрудничестве с Европейской Комиссией 15 марта 2007 года. – Москва, 2007. – С. 40.

153. Репин В.С. Медицинская клеточная биология / В.С. Репин, Г.Т. Сухих. – М.: БЭБиМ, 1998. – 200с.

154. Репин В.С. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина / В.С. Репин, А.А. Ржанинова, Д.А. Шеменков. М.: РеМеТекс, 2002. – 220 с.

155. Решетников А.Н. Оптимизация лечения больных с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей: (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. на соиск. уч. степ. доктора мед. наук: спец. 14.00.22 «Травматология и ортопедия» / А.Н. Решетников. – Самара, 2005. – 41 с.

156. Русаков А.В. Введение в физиологию и патологию костной ткани / А.В. Русаков. – М.: Медгиз, 1959. – 532 с.

157. Рустембекова С.А. Микроэлементозы и факторы экологического риска: для практикующих врачей / С.А. Рустембекова, Т.А. Барабошкина. – Москва: Логос, 2006. – 112 с.

158. Савельев В.И. Опыт изготовления и применения деминерализованной костной ткани в эксперименте и клинике / В.И. Савельев, А.В. Калинин // Биомедицинские технологии: сб. науч. тр. НИЦ БМТ. Вып. 17. – М., 2001. – С. 17–24.

159. Саркисов Д.С. Общая патология человека. Т.2 / Д.С. Саркисов, В.И. Туманов; под ред. А.И. Струкова и др. – М.: Медицина, 1990. – С. 99–322.

160. Саркисов Д.С. Регенерация и ее клиническое значение / Д.С. Саркисов. – М.: Медицина, 1970. – 284 с.

161. Сахаров А.В. Использование первичной культуры фетальных хондробластов человека для ксенотрансплантации в дефект суставного хряща крыс / А.В. Сахаров, А.А. Макеев, А.В. Ефремов // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2008. – № 3. – С. 136–140.

162. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева – М.: Гэотар медицина, 2000. – 256 с.

163. Сирый О.М. Аутотрансплантация костного мозга при повреждениях костной ткани: автореф. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук: спец. 14.00.22 «Травматология и ортопедия», 14.00.41 «Трансплантология и искусственные органы» / О.М. Сирый. – М., 1987. – 20 с.

164. Скальный А.В. Химические элементы в физиологии и экологии человека / Скальный А.В. – М.: Оникс XXI век, Мир, 2004. – 216 с.

165. Славин М.Б. Методы системного анализа в медицинских исследованиях / Славин М.Б. – М.: Медицина, 1989. – 304 с.

166. Современное состояние вопроса о костнопластических материалах, стимулирующих остеогенез / И.П. Ардашев, С.В. Черницов, И.Ю. Веретельникова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – № 4. – С. 161–165.

167. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани / Н.П. Омеляненко, С.П. Миронов, Ю.И. Денисов-Никольский [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 4. – С. 85–88.

168. Современные методы лечения переломов и их последствий / С.А. Хмызов, А.В. Плоткин, А.А. Тихоненко [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – № 4. – С. 193–199.

169. Современные представления об условиях консолидации переломов и возможность их обеспечения различными типами фиксаторов: (обзор литературы) / И.И. Мартель, Ф.А. Мацукатов, В.М. Шигарев [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 4. – С. 131–136.

170. Состояние опорных тканей при костной травме в условиях стимуляции экстрактом фетальной костной ткани: (экспериментальное исследование) / Н.А. Кононович, Н.В. Петровская, Е.Н. Горбач [и др.] // Гений ортопедии. – 2011. – № 4. – С. 20–25.

171. Сочетанное применение обогащенной тромбоцитами аутоплазмы и биокомпозиционного материала Коллапан в комплексном лечении

больных с длительно несрастающими переломами и ложными суставами длинных костей конечностей / Г.А. Кесян, Г.А. Берченко, Р.З. Уразгильдеев [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2011. – № 2. – С. 26–32.

172. Способ моделирования нарушенной посттравматической регенерации костей голени / Г. Цяо, Н.В. Тишков, С.А. Лепехова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2013. – № 7. – С. 131–134.

173. Стан і проблеми ортопедо-травматологічної допомоги населенню України / Г.В. Гайко, А.В. Калашніков, Є.В. Лимар // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2004. – №2. – С. 5–9.

174. Стволовые клетки в травматологии и хирургии / В.И. Селедцов, В.Н. Гольник, С.Н. Белгородцев [и др.] // Современные методы лечения больных с травмами и их осложнениями: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Курган; 2006. – С. 207–209.

175. Тарасенко И.В. Содержание факторов роста в регенерате костной ткани бедра крыс после лазерного и механического воздействия / И.В. Тарасенко // Лазерная медицина. – 2011. – № 3. – С. 43–46.

176. Ткаченко С.С. Костная пластика / С.С. Ткаченко. – М.: Медицина, 1970. – 295 с.

177. Ткаченко С.С. Электростимуляция остеорепарации / С.С. Ткаченко, В.В. Рущкий. – Л., 1989. – 208 с.

178. Травматическое повреждение костей как фактор риска развития остеопенического синдрома и остеопороза / И.А. Зупанец, Н.В. Дедух, Л.Д. Горидова [и др.] // Остеопороз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение / под ред. Н.А. Коржа, В.В. Поворознюка, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2002. – С. 292–300.

179. Трансплантация аутогенных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток на деминерализованном костном матриксе при лечении ложных суставов длинных трубчатых костей / Е.А. Щепкина, П.В. Кругляков, П.Н. Соломин [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – № 3. – С. 67–74.

180. Тумян С.Д. К итогам дискуссии об оценке исходов лечения переломов длинных трубчатых костей // С.Д. Тумян // Ортопедия травматология и протезирование. – 1983. – №6. – С. 63–65.

181. Умаров Ф.Х. Регенерация кости и кровоснабжение / Ф.Х. Умаров // Украинский медицинский альманах. – 2010. – № 1. – С. 199–202.

182. Ферментная стимуляция остеогенеза при лечении несросшихся переломов и ложных суставов костей конечностей / В.И. Зоря, Н.В. Ярыгин, Е.Д. Склянчук [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2007. – № 2. – С. 80–85.

183. Характеристика изменений костной ткани в зоне дефекта в условиях нарушенной репаративной регенерации / Гуанда Цяо, О.А. Гольдберг, С.А. Лепехова [и др.] // Гений ортопедии. – 2014. – № 3. – С. 77–81.

184. Хасанов А.Г. Особенности репаративной регенерации костной ткани после трансплантации клеток пуповинной крови у животных: (экспериментальное исследование) / А.Г. Хасанов, Ф.А. Каюмов, А.В. Мельникова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2008. – № 1. – С. 42–45.

185. Хэм А. Гистология. В 5-ти томах: пер. с англ. / А. Хэм, Д. Кормак. – М.: Мир, 1983. – Т. 3. – 293 с.

186. Шалыгина О.И. Новый подход к лечению пациентов с замедленной консолидацией переломов / О.И. Шалыгина, Н.Л. Кузнецова, М.Л. Золотушкин // Гений ортопедии. – 2012. – № 3. – С. 60–62.

187. Шевцов В.И. Проблемы замещения обширных дефектов длинных костей, пути решения / В.И. Шевцов, Д.Ю. Борзунов, Н.В. Петровская //

Современные технологии в травматологии и ортопедии: материалы Междунар. конгр. – М., 2004. – С. 194–195.

188. Шевцов В.И. Регенерация и рост тканей в условиях воздействия на них дозированных направленных механических нагрузок / В.И. Шевцов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2000. – № 2. – С. 19–23.

189. Шимон В.М. Мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини кісткового мозку в лікуванні діафізарних переломів // В.М. Шимон, А.А. Шерепій // Травма. – 2011. – Том 12, №4. – С. 90–93.

190. Шимон В.М. Перспективні напрями лікування діафізарних переломів кісток гомілки / В.М. Шимон, А.А. Шерепій // Травма. – 2010. – Том 11, №4. – С. 363–366.

191. Штейнле А.В. Кровоснабжение трубчатых костей и возможности его коррекции при огнестрельных переломах / А.В. Штейнле, К.Ю. Дудузинский, Л.А. Ефтеев // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – № 1. – С.125–134.

192. Экспериментальное исследование возможности оптимизации репаративного остеогенеза при переломах длинных костей / О.В. Бейдик, В.В. Анников, К.К. Левченко [и др.] // Гений ортопедии. – 2006. – № 1. – С. 22–30.

193. Экспериментально-морфологическое исследование местного влияния некоторых кальций-содержащих имплантатов на репаративный остеогенез / Т.Т. Шадманов, Э.Ю. Валиев, Б.А. Магруппов [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. – № 3. – С. 77–83.

194. Эффект остеотропной терапии на костное ремоделирование у пациентов с иммобилизационным остеопорозом / Е.Б. Трифонова, А.В. Осипенко, С.В. Гюльназарова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 93–100.

195. Эффективность применения биоактивных и биоинертных имплантатов при лечении переломов длинных трубчатых костей / В.П. Попов, И.Г. Трухачев, В.П. Здрелько [и др.] // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2013. – № 3. – С. 37–42.

196. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential / G. Kögler, S. Sensken, J.A. Airey [et al.] // JEM. – 2004. – Vol. 200, N. 2. – P. 123–135.

197. Abass B.T. Effects of tiludronate on healing of femoral fracture in dogs / B.T. Abass, H.A.T. Shekho // Iraqi Journal of Veterinary Sciences. – 2009. – Vol. 23 (II). – P. 129–134.

198. Aho A.J. Electron micriscopic and histological observation of fracture repair in young and old rats / A.J. Aho // Acta Pathol. E t Microbiol. Scand. – 1966. – Vol. 8, Suppl. 184. – P. 1–95.

199. Alendronate in the prevention of bone loss after a fracture of the lower leg / E. Van der Poest Clement, M. van Engeland, H. Ader [et al.] // Journal of Bone and Mineral Research. – 2002. – Vol. 17. – P. 2247–2255.

200. Antifracture efficacy and reduction of mortality in relation to timing of the first dose of zoledronic acid after hip fracture / E.F. Eriksen, K.W. Lyles, C.S. Colón-Emeric [et al.] // J. Bone Miner. Res. – 2009. – Vol. 24. – P. 1308–1313.

201. Bauer T.W. Bioactive materials in orthopaedic surgery: overview and regulatory considerations / T.W. Bauer, S.T. Smith // Clin. Orthop. – 2002. – Vol. 395. – P. 11–22.

202. Benfu C. Ultrastructural investigation of experimental fracture healing. Electron microscopic observation of cellular activity / C. Benfu, T. Xueming // Chin. Med. J. – 1979. – Vol. 92, N 8. – P. 530–535.

203. Bisphosphonate treatment delays stress fracture remodeling in the rat ulna / L.J. Kidd, N.R. Cowling, A.C. Wu et al. // *J. Orthop. Res.* – 2011. – Vol. 29 (12). – P. 1827–1833.

204. Block J.E. Clinical indications of calcium–phosphate biomaterials and related composites for orthopedic procedures / J.E. Block, M.R. Thorn // *Calcif. Tissue Int.* – 2000. – Vol. 66. – P. 234–238.

205. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling / M.M. McDonald, S.K. Dulai, C. Godfrey [et al.] // *Bone.* – 2008. – Vol. 43 (4). – P. 653–662.

206. Bone Morphogenetic Proteins. Development and Clinical Efficacy in the Treatment of Fractures and Bone Defects / M.F. Termaat, F.C. Den Boer, F.C. Bakker [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2005. – Vol. 87 (9). – P. 1292–1297.

207. Bone regeneration using Hydroxyapatite sponge scaffolds with in–vivo deposited extracellular matrix (ECM) / R.D. Ventura, A.R. Padalhin, Y.K. Min [et al.] // *Tissue Eng.* – 2015. – Part A [Epub ahead of print].

208. Bone substitutes in orthopaedic surgery: from basic science to clinical practice / V. Campana, G. Milano, E. Pagano [et al.] // *J Mater Sci Mater Med.* – 2014. – Vol. 25. – P. 2445–61.

209. Calcitonin and fracture healing. An experimental study on rats / P. Paavolainen, T. Taivainen, J.-E. Michelsson [et al.] // *J. Orthop. Res.* – 1989. – Vol. 7. – P. 100–106.

210. Chanda D. Therapeutic potential of adult bone marrow–derived mesenchymal stem cells in diseases of the skeleton / D. Chanda, S. Kumar, S. Ponnazhagan // *J. Cell. Bio-chem.* – 2010. Vol. 111(2). – P. 249–57.

211. Clines G.A. Prospects for osteoprogenitor stem cells in fracture repair and osteoporosis / G.A. Clines // *Curr. Opin. Organ. Transplant.* – 2010. – Vol. 15, N 1. – P. 73–78.

212. Clodronate increases mineralization of callus after Colles' fracture: a randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective trial in 32 patients / P. Adolphson, H. Abbaszadegan, H. Boden [et al.] // *Acta Orthopaedica Scandinavia*. – 2000. – Vol. 71. – P. 195–200.

213. Comparative evaluation of the osteoinductivity of two formulations of human demineralized bone matrix / S. Takikawa, T.W. Bauer, H. Kambic [et al.] // *J. Biomed. Mater. Res.* – 2003. – Vol. 65-A, N 1. – P. 37–42.

214. Critical parameters for the isolation of mesenchymal stem cells from umbilical cord blood / K. Bieback, S. Kern, H. Klüter [et al.] // *Stem Cells*. – 2004. – Vol. 22. – P. 625–634.

215. Davis T. R. Non-steroidal anti-inflammatory agents in the management of Colles' fractures / T. R. Davis, C. E. Ackroyd // *British Journal of Clinical Practice*. – 1988. – Vol. 42, N 5. – P. 184–189.

216. Delia M. Pseudarthrosis with bone loss in femur and tibia // *World Congress on External fixation: Papers Book (Peru, Lima, May 26-28, 2005)*. – Lima, 2005. – P. 39.

217. Dinopoulos H. Bone graft substitutes: What are the options? / H. Dinopoulos, R. Dimitriou, P.V. Giannoudis // *Surgeon*. – 2012. – Vol. 10 (4). – P. 230–9.

218. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect bone healing? A critical analysis. / I. Pountos, T. Georgouli, G.M. Calori [et al.] // *ScientificWorldJournal*. – 2012. 2012:606404. doi: 10.1100/2012/606404. Epub 2012 Jan 4.

219. Ectopic Osteogenesis and Scaffold Biodegradation of Nano-Hydroxyapatite–Chitosan in a Rat Model / Y. He, Y. Dong, F. Cui [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10 (8). – e 0135366.

220. Effect of bisphosphonate (incadronate) on fracture healing of long bones in rats / J. Li, S. Mori, Y. Kaji [et al.] // *J. Bone Miner. Res.* – 1999. – Vol. 14. – P. 969–979.

221. Effect of dosing interval duration of intermittent ibandronate treatment on the healing process of femoral osteotomy in a rat fracture model / T. Manabe, S. Mori, T. Mashiba [et al.] // *Calcif. Tissue Int.* – 2012. – Vol. 90. – P. 193–201.

222. Effects of different therapeutic ultrasound intensities on fracture healing in rats / C.-H. Fung, W.-H. Cheung, N. M. Pounder [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2012. – Vol. 38, N 5. – P. 745–752.

223. Ekeland A. Effects of salmon calcitonin on mechanical properties of healing and intact bone and skin in rats / A. Ekeland, L. Muhre, T. Underdal // *Acta Orthop. Scand.* – 1983. – Vol. 54. – P. 760–767.

224. Evidence for anti-osteoporosis therapy in acute fracture situations – Recommendations of a multidisciplinary workshop of the International Society for Fracture Repaire / I. Goldhahn, D. Little, P. Mitchell [et al.] // *Bone.* – 2010. – Vol. 46 (2). – P. 267–271.

225. Fleisch H. Can bisphosphonates be given to patients with fractures? / H. Fleisch // *Bone Miner. Res.* – 2001. – Vol. 16. – P. 437–440.

226. Fracture healing and drug therapies in osteoporosis / A. Hoang-Kim, L. Gelsomini, D. Luciani [et al.] // *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism.* – 2009. – Vol. 6 (2). – P. 136–143.

227. Frölke J.P.M. Definition and classification of fracture non-unions / J.P.M. Frölke, P. Patka // *Injury. Int.J. Care Injured* – 2007. – Vol. 38 S. – P. 19–22.

228. García-Gareta E. Osteoinduction of bone grafting materials for bone repair and regeneration / E. García-Gareta, M.J. Coathup, G.W. Blunn // *Bone.* – 2015. – Vol. 81. – P. 112–121.

229. Goodship A.E. Low-magnitude high-frequency mechanical signals accelerate and augment endochondral bone repair: evidence of efficacy / A.E. Goodship, T.J. Lawes, C.T. Rubin // *J. Orthop. Res.* – 2009. – Vol. 27, N 7. – P. 922–930.

230. Hodsman B. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis / B. Hodsman, D.A. Hanley, R. Josse // *J. Bone Miner. Res.* – 2004. – Vol. 19 (8). – P. 1241–1249.

231. Ibandronate affects callus formation and mechanical properties during fracture repair in ovariectomized Sprague-Dawley rats after 4 weeks of treatment / B. Habermann, G. Olender, C. Eberhardt [et al.] // *Bone.* –2008. – Vol. 42. – P. 53.

232. Ir'ianov Iu.M. Fracture healing under intramedullary insertion of wires with hydroxyapatite coating / Iu.M. Ir'ianov, N.A. Kir'ianov, A.V. Popkov // *Vestn Ross Akad Med Nauk.* – 2014. – Vol. (7–8). – P. 127–32.

233. Ir'ianov Iu.M. Morphological characteristics of reparative osteogenesis under the conditions of transosseous osteosynthesis and intramedullary introduction of hydroxyapatite-coated wires / Iu. M. Ir'ianov, A.V. Popkov, N.I. Antonov // *Morfologiya.* – 2014. –Vol. 146 (4). – P. 53–8.

234. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood / O.K. Lee, T.K. Kuo, W. Chen [et al.] // *Blood.* – 2004. – N. 10. – P.1669–1675.

235. Jones C.B. Nonunion treatment: Iliac crest bone graft techniques / C.B. Jones, K.A. Mayo // *J. Orthopaed. Trauma.* – 2005. – Vol. 19 (10). – P. S11–S13.

236. Kagel E.M. Alterations of fracture healing in the diabetic condition / E.M. Kagel, T.A. Einhorn // *Iowa Orthop J.* –1996. – Vol. 16. – P. 147–152.

237. Kanczler J.M. Osteogenesis and angiogenesis:the potential for engineering bone / J.M. Kanczler, R.O.C. Oreffo // *European Cells and Materials.* – 2008. – Vol.15. – P. 100–114.

238. Kolar J. Influence of 25-hydroxycalciferol and calcitonin on experimental fractures / J. Kolar, A. Babicky, J. Blahos // *Acta Chir. Orthop. Traumatol.* – 1979. – Vol. 46. – P. 193–199.

239. Lyritis G.P. Calcitonin effects on cartilage and fracture healing / G.P. Lyritis, P.J. Boscainos // *J. Musculoskel. Neuron. Interact.* – 2001. – Vol. 2. – P. 137–142.

240. Marsell R. The biology of fracture healing / R. Marsell, T.A. Einhorn // *Injury.* – 2011. – Vol. 42 (6). – P. 551–555.

241. Mashiba T. Morphological analysis of bone dynamics and metabolic bone disease. Histological findings in animal fracture model – effects of osteoporosis treatment drugs on fracture healing process / T. Mashiba T. // *Clin. Calcium.* – 2011. – Vol. 21 (4). – P. 551–558.

242. Matos M.A. The effect of zoledronate during bone healing / M.A. Matos // *J. Orthopaed. Traumatol.* – 2010. – Vol. 11. – P. 7–12.

243. Matos M.A. The effect of zoledronate on bone remodeling during the healing process / M.A. Matos, F.P. Araújo, F.B. Paixão // *Acta Cirúrgica Brasileira.* – 2007. – Vol. 22 (2). – P. 115–119.

244. Matunis M.J. SUMO-1 modification and its role in targeting the Ran GTPase- activating protein, RanGAP1, to the nuclear pore complex / M.J. Matunis, J.A. Wu, G. Blobel // *J. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 140, N 3. – P. 499–509.

245. Mechanical stimulation by external application of cyclic tensile strains does not effectively enhance bone healing / P. Augat, J. Merk, S. Wolf [et al.] // *J Orthop Trauma.* – 2001. – Vol. 15 (1). – P. 54–60.

246. *Mechanosensitivity in Cells and Tissues* / ed. A. Kamkin, I. Kiseleva. – Moscow: Academia Publishing House Ltd., 2005. – 498 p.

247. Microcrystalline hydroxyapatite compound in prevention of bone loss in corticosteroid-treated patients with chronic active hepatitis /

A. Stellon, A. Davies, A. Webb [et al.] // *Postgrad Med.* – 1985. – Vol. 61. – P. 791–796.

248. Microstructure and biomechanical characteristics of bone substitutes for trauma and orthopaedic surgery / E.M. Van Lieshout, G.H. Van Kralingen, Y. El-Massoudi [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2011 – Vol. 12. – P. 34.

249. Murphy J.B. The effect of adult chicken organ grafts on the chick embryo / J.B. Murphy // *J. Exp. Med.* – 1916. – Vol. 24, N 1. – P. 1–5.

250. Musil J. Biochemistry in schematic perspective / J. Musil, O. Novakova, K. Kunz. – Prague: Avicenum, 1984. – 215 p.

251. No effects of piroxicam on osteopenia and recovery after Colles' fracture. A randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective trial / P. Adolphson, H. Abbaszadegan, U. Jonsson [et al.] // *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery.* – 1993. – Vol. 112, N 3. – P. 127–130.

252. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and nonunion of humeral shaft fractures / R. Bhattacharyya, M. Levin, S. Vrahas [et al.] // *Arthritis Care and Research.* – 2005. – Vol. 53, N 3. – P. 364–367.

253. NSAIDS inhibit in vitro MSC chondrogenesis but not osteogenesis: implications for mechanism of bone formation inhibition in man / I. Pounds, P.V. Giannoudis, E. Jones [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2011. – Vol. 15 (3). – P. 525–34.

254. Organotherapy. Experience on rehabilitation of organs and tissues and their functions and some recommendations to doctors, medical students and scientific employees / ed. by Prof. I. D. Kirpatovsky. – M., 2003. – 49 p.

255. Panagiotis M. Classification of non-union / M. Panagiotis // *Injury. Int. J. Care Injured* – 2005. – Vol. 36 (Suppl. 2). – P. 30–37.

256. Papay F.A. Comparison of ossification of demineralized bone, hydroxyapatite, Gelfoam, and bone wax in cranial defect repair / F.A. Papay,

L. Jr. Morales, O.F. Ahmed [et al.] // *J. Craniofac. Surg.* – 1996. – Vol. 7, N 5. – P. 347–351.

257. Percutaneous bone marrow grafting for the treatment of tibial non union / A. Goel, S.S. Sangwan, R.C. Siwach [et al.] // *Injury.* – 2005. – Vol. 36. – P. 203–206.

258. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures / D.N. Alegre, C. Ribeiro, C. Sousa [et al.] // *Rheumatol. Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 439–443.

259. Recurrent Fracture Trial Association between timing of zoledronic acid infusion and hip fracture healing / C. Colón-Emeric, L. Nordsletten, S. Olson [et al.] // *Osteoporos. Int.* – 2011. – Vol. 22 (8). – P. 2329–2336.

260. Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture / K.W. Lyles, C.S. Colón-Emeric, J.S. Magaziner [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2007. – Vol. 357. – P. 1799–1809.

261. Risk factors contributing to fracture non-unions / G.M. Calori, W. Albisetti, A. Agus [et al.] // *Injury. Int. J. Care Injured.* – 2007. – Vol. 38 (S2). – S. 11–18.

262. Robling A.G. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling / A.G. Robling, A.B. Castillo, C.H. Turner // *Annu Rev Biomed Eng.* – 2006. – Vol. 8. – P. 455–98.

263. Schwartz C. Bone substitutes in 2004 / C. Schwartz // *ArgoSpine News.* – 2004. – Vol. 9. – P. 23–27.

264. Short-term changes in calcium but not protein intake after the rate of bone resorption in healthy subjects as assessed by urinary pyridinium cross-link excretion / S.A. Shapses, S.P. Robins, E.I. Schwartz [et al.] // *J.Nutr.* – 1995. – Vol. 125. – P. 2814–2821.

265. Simmons D.J. Fracture Healing Perspectives / D.J. Simmons // *Clin. Orthop. Rel. Res.* – 1995. – Vol. 200. – P.100–113.

266. Site specific effects of zoledronic acid during tibial and mandibular fracture repair / Y.Y. Yu, S. Lieu, D. Hu [et al.] // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7 (2). – P. e 31771.

267. The effect of calcitonin on fracture healing / J. Schatzker, M. Chapman, G.B. Ha'Eri [et al.] // Clin. Orthop. – 1979. – Vol. 141. – P. 303–306.

268. The effect of intramedullary reaming on a diaphyseal bone defect of the tibia / P.R. Kuzyk, R. Li, R. Zdero[et al.] // J Trauma. – 2011 – Vol. 70 (5). – P. 1248–56.

269. The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug administration on acute phase fracture-healing: a review / A.P. Kurmis, T.P. Kurmis, J.X. O'Brien [et al.] // J Bone Joint Surg Am. – 2012 – Vol. 94 (9). – P. 815–23.

270. The effect of recombinant human osteogenic protein 1 on allograft incorporation / S.A. Lietman, N. Inoue, B. Rafiee [et al.] // J. Bone Joint Surg. Am. – 2005. – Vol. 87. – P. 1367–78.

271. The evaluation of the sodic risedronate effect in the fractures consolidation experimental study with rats / L.A.A. De Olivera, R. Guarniero, C.J. Rodrigues [et al.] // Acta Orthop. Bras. – 2004. – Vol. 12 (2). – P. 77–83.

272. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-pivotal fracture trial (PFT) / D.M. Black, I.R. Reid, S. S. Boonen [et al.] // J Bone Miner Res. – 2012 – Vol. 27 (2). – P. 243–54.

273. Use of bisphosphonates for the treatment of stress fractures in athletes / Y. Shina, L. Engebretsen, J. Iwasa [et al.] // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2011. – Vol. 17 (5). – P. 542–550.

274. Use of demineralized bone matrix in the extremities / G.I. Drosos, P. Touzopoulos, A. Ververidis [et al.] // World J Orthop. – 2015. – Vol. 6 (2). – P. 269–77.

275. Venkatachalapathy P. Factors contributing to non-union of fractures / P. Venkatachalapathy, S.R. Craig // *Current Orthopaedics*. – 2007. – Vol. 21. – P. 258–261.

276. Yoon S.T. Osteoinductive molecules in orthopaedics: basic science and preclinical studies / S.T. Yoon, S.D. Boden // *Clin. Orthop.* – 2002. – Vol. 395. – P. 33–43.

Додаток А  
Паспорт біологічного матеріалу

Форма ба

**МІЖВІДОМИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР КРІОБІОЛОГІЇ І  
КРІОМЕДИЦИНИ НАН, АМН, МОЗ УКРАЇНИ**

ПАСПОРТ БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ

Найменування біологічного матеріалу: \_\_\_\_\_

Шифр: \_\_\_\_\_

Кількість од.: \_\_\_\_\_

Дата видачі: \_\_\_\_\_

При обстеженні сифіліс, ВІЛ-інфекція, гепатит В і С, краснуха, герпес 1 і 2 серотипів, цитомегаловірус, токсоплазма, *Mycoplasma hominis* і бактеріальне забруднення – не виявлені.  
Матеріал придатний до використання.

Зберігати в рідкому азоті. Відтаювання запечатаного контейнера здійснюється в водяній бані при температурі +38° - +40°С.

Відповідальний за виготовлення \_\_\_\_\_ В.І. Строна

Відповідальний за видачу \_\_\_\_\_ О.С. Прокопюк

Директор кріобанку \_\_\_\_\_ Т.М. Юрченко

Контактний телефон: (057)772-10-34 (Юрченко Тетяна Миколаївна)

Факс: (057)772-00-84 (Прокопюк Ольга Степанівна)

Форма 7

ЗВОРОТНИЙ ТАЛОН ДО ПАСПОРТУ БІОЛОГІЧНОГО МАТЕРІАЛУ

Назва \_\_\_\_\_

Шифр \_\_\_\_\_

Прізвище, ім'я, по-батькові, вік  
реципієнта \_\_\_\_\_

Діагноз \_\_\_\_\_

Показання \_\_\_\_\_ до

застосування \_\_\_\_\_

№ історії хвороби \_\_\_\_\_

Висновок про клінічну  
ефективність \_\_\_\_\_

Термін  
спостереження \_\_\_\_\_

Прізвище, ім'я, по-батькові  
лікаря \_\_\_\_\_ Підпис \_\_\_\_\_

Штамп установи

(Повертається до МНЦ КБ і КМ НАН, АМН, МОЗ України)

Додаток Б  
 Протокол трансплантації та інформована згода на її проведення

**ПРОТОКОЛ ГЕТЕРОТОПІЧНОЇ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ**

Дата трансплантації \_\_\_\_\_ Препарат \_\_\_\_\_  
 При обстеженні сифіліс, ВІЛ-інфекція, гепатит В і С, краснуха, герпес 1 і 2 серотипів, цитомегаловірус, токсоплазма, *Mycoplasma hominis* і бактеріальне забруднення – не виявлені.  
Матеріал придатний до використання.  
 Протокол операції: в асептичних умовах операційне поле в області \_\_\_\_\_ оброблено \_\_\_\_\_ під місцевою анестезією \_\_\_\_\_ зроблено розтин шкіри завдовжки \_\_\_\_\_ відсепарована підшкірна кишеня, куди занурений біопрепарат, фіксований кетгуттом поза розтином, останній ушито \_\_\_\_\_  
 На рану – асептична пов'язка.  
 Призначення: 1) холод на рану;  
 2)  
 3)  
 Лікар \_\_\_\_\_

Форма 3

Штамп лікувального закладу                      До Закону України «Про трансплантацію органів та інших анатомічних матеріалів людини» від 16 липня 1999р. №1007-XV

**ІНФОРМОВАНА ЗГОДА НА ПРОВЕДЕННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ**

Я, що підписався нижче, \_\_\_\_\_  
 Проживаю \_\_\_\_\_  
 Відповідно до рішення консилиуму, прошу провести операцію з трансплантації \_\_\_\_\_  
 Я повністю проінформований лікарями, які використовують даний метод лікування, про мету і доцільність трансплантації і мав можливість поставити запитання з усіх аспектів даного методу лікування. Згоден співпрацювати з лікарями і інформувати їх про будь-які зміни самопочуття. Я обізнаний з тим, що відомості про стан мого здоров'я і проведення операції залишаються суворо конфіденційними.

Підписи учасників консилиуму:

\_\_\_\_\_  
 (прізвище, ім'я, по-батькові)

\_\_\_\_\_  
 (підпис)

Прочитав і згоден:

«\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_р.

\_\_\_\_\_  
 (підпис реципієнта)

(Зберігається в архіві МНЦ КБ і КМ НАН, АМН, МОЗ України).