

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ»**

УДК 616.718.5/.6+616.71-001.59]-089-036.1:615.015

КОВАЛЕНКО
Александр Юрьевич

**ЛЕЧЕНИЕ ЛОЖНОГО СУСТАВА
И ДЛИТЕЛЬНОГО НЕСРАЩЕНИЯ
ПЕРЕЛОМА ДЛИННОЙ ТРУБЧАТОЙ КОСТИ
С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
«ГЕЛЬ ГИДРОКСИАПАТИТА»
(КЛИНИКО - ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.15 – травматология и ортопедия

Минск, 2016

Работа выполнена в ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Научный руководитель: **Кезля Олег Петрович**
доктор медицинских наук, доцент, ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии

Официальные оппоненты: **Пашкевич Людмила Антоновна**
доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической морфологии государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии»

Николаев Владимир Иванович
кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»

Опонирующая организация: учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Защита состоится 10 июня 2016 года в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.04.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии» (220024, г. Минск, ул. Кижеватова, 60, корп. 4; телефон (017) 212-94-81; факс (017) 212-29-15; e-mail: niito@tut.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр травматологии и ортопедии».

Автореферат разослан «___» мая 2016 г.

Учёный секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.04.01
кандидат биологических наук

А.В. Заровская

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные достижения последних десятилетий в лечении травматических повреждений костей, проблема посттравматических ложных суставов и длительного несращения переломов длинных трубчатых костей до сих пор остается актуальной. В 25 - 58% исходом лечения осложнённых переломов длинных трубчатых костей, в особенности костей голени, является формирование ложного сустава и длительного несращения что приводит к многократному увеличению стоимости и продолжительности лечения, а зачастую и к стойкой потере трудоспособности (С.Е. Шафит и др.,1999; Е.Д. Белоенко и др., 2000; Ю.И. Ежов и др., 1999; М.Ф.Егоров и др., 2000; С.П. Миронов и др., 2008; Б.А. Ахмедов, 2010). Чаще всего формирование ложного сустава и замедленное сращение перелома длинной трубчатой кости происходит после открытых, многооскольчатых, с дефектом костного вещества переломов. Нередко, несмотря на безупречно произведенный металлоостеосинтез (пластина, гвоздь), между костными отломками не происходит мозолеобразования, что предполагает повторное более масштабное оперативное вмешательство (Е.Д.Белоенко 2000; В.И. Зоря и др., 2007; Н.О. Миланов и др., 2004). Все способы лечения ложных суставов и замедленного сращения переломов длинных трубчатых костей направлены, в конечном счете, на активизацию процесса репаративной остеорегенерации: чередование компрессии и дистракции (при использовании методик внеочагового остеосинтеза), иные виды механического, теплового, ферментного, электромагнитного воздействия, хирургическое удаление склерозированных участков на костных отломках, различные виды костной пластики и др. (В.И. Зоря и др., 2007; Г. А. Илизаров и др., 1975; А.Л. Линов 2002; С.Е. Шафит и др.,1999; В.А. Неверов и др., 2006; Б.А. Ахмедов 2010; А.Н. Решетников 2005; С.В. Бровкин и др., 2006). К мероприятиям такого рода можно отнести и введение в межотломковое пространство лекарственных средств, активизирующих процесс остеорегенерации. Известны препараты, применяемые в таких целях в современной травматологии: Остеоиндукталь, Остеоплант (Германия), Коллапан, Остеоматрикс, Остим-100 (Россия), Ортоматрикс (США), основным компонентом которых является гидроксиапатит. Препараты получили положительные отзывы специалистов. Вместе с тем, исследованиями

отечественных ученых показано, что имеются пути существенного повышения специфической эффективности препаратов на основе гидроксиапатита (Лесникович Л.А. и др., 2009; Трофимов И.В. и др., 1999; Петров П.Т. и др., 2002; Трухачёва Т.В. и др., 2007; Крутько В.К. и др., 2005; Кочубинская А.А. и др., 2005). Настоящее исследование посвящено решению проблемы повышения эффективности лечения ложных суставов и длительно несрастающихся переломов длинных трубчатых костей с применением нанокристаллического гидроксиапатита высокой степени чистоты (99,9%), синтезированного по оригинальной методике в Институте общей и неорганической химии НАН Беларуси. Синтетический гидроксиапатит в форме геля, состоящего из сферических наноразмерных частиц диаметром от 16-30 нм до 0,4-2,0 мкм, является высокочистым продуктом с минимальным содержанием примесей, что и предполагает высокую биологическую активность. Для клинического применения нанокристаллического гидроксиапатита высокой степени чистоты РУП «Белмедпрепараты» было изготовлено изделие медицинского назначения «Гель гидроксиапатита», регистрационный № ИМ-7.701331.03.2006.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами, темами

Экспериментальные и клинические исследования были выполнены в рамках задания «Разработать технологию и освоить выпуск на ОАО «Белмедпрепараты» средства стимуляции остеогенеза на основе биоактивного гидроксиапатита» государственной научно-технической программы «Новые лекарственные средства» (№ государственной регистрации 20001764, сроки исполнения 30.11.1999 – 25.11.2000 гг.), в рамках задания «Разработать и внедрить хирургические методы реабилитации инвалидов с использованием новых лекарственных средств и имплантационных материалов на основе нанокристаллического гидроксиапатита и пенокерамики» отраслевой научно-технической программы «Реабилитационные технологии» (№ государственной регистрации 20044000, сроки исполнения 01.07.2004 – 25.12.2006 гг.), а также в рамках работ по проведению первой и второй фаз клинических испытаний лекарственного средства «Гель гидроксиапатита» и в процессе

клинического использования лекарственного средства «Гель гидроксиапатита».

Тема диссертации соответствует п. 21 «Диагностика и лечение заболеваний» и п. 27 «Медицинская техника и технологии» согласно Классификации специальностей научных работников в соответствии с приоритетными направлениями научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011-2015 гг. (утверждена приказом Государственного комитета по науке и технологиям Республики Беларусь от 30.12.2010 г. №366).

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных с длительно не срастающимися переломами и ложными суставами длинных трубчатых костей с использованием нанокристаллического гидроксиапатита высокой степени чистоты.

Задачи исследования

1. Сопоставить в эксперименте на животных активность процесса клеточной и тканевой пролиферации в среде суспензии и геля нанокристаллического гидроксиапатита высокой степени чистоты для выбора лекарственной формы опытных образцов препарата «Гель гидроксиапатита».
2. Изучить в эксперименте на животных местную тканевую и общую реакцию организма на опытные образцы препарата «Гель гидроксиапатита» и влияние последнего на процессы репаративной остеорегенерации на модели перелома длинной трубчатой кости у крысы.
3. Изучить в клинических условиях местную тканевую и общую реакцию организма на препарат «Гель гидроксиапатита».
4. Изучить в клинических условиях специфическую активность препарата «Гель гидроксиапатита» при лечении длительно не срастающегося перелома и ложного сустава длинной трубчатой кости, ближайшие и отдаленные результаты применения препарата.

Научная новизна

Впервые доказан более высокий уровень эффективности гелевой формы нанокристаллического гидроксиапатита в сравнении с суспензией.

Впервые на модели перелома большой берцовой кости задней лапы крысы доказано наличие специфической эффективности опытных образцов препарата «Гель гидроксиапатита».

Впервые разработана и применена малоинвазивная методика чрескожного применения препарата «Гель гидроксиапатита» при лечении ложного сустава и длительно не срастающегося перелома длинной трубчатой кости.

Впервые показано, что препарат «Гель гидроксиапатита» сокращает сроки лечения при ложном суставе и длительно не срастающемся переломе длинной трубчатой кости.

Впервые исследованы и доказаны безопасность и безвредность внутритканевого применения препарата «Гель гидроксиапатита» и определен диапазон доз его клинического применения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Клеточная пролиферация и формирование тканевых структур в среде геля нанокристаллического гидроксиапатита по результатам оценки данных электронной сканирующей микроскопии статистически достоверно более выражены ($Me = 4,0$) в сравнении с развитием данных процессов в среде суспензии нанокристаллического гидроксиапатита ($Me = 2,5$).
2. При применении в эксперименте на модели перелома большой берцовой кости задней лапы крысы гелевой формы нанокристаллического гидроксиапатита в комплексе с интрамедуллярным остеосинтезом морфологически и функционально полноценный костный регенерат формируется к 28 суткам наблюдения, что на четыре недели ранее, чем при применении только метода интрамедуллярного остеосинтеза.
3. Препарат «Гель гидроксиапатита» при клиническом применении в дозах до 10,0 мл не приводит к развитию значимых патологических изменений в тканях, прилегающих к месту имплантации, и не влияет негативно на общее состояние здоровья пациента.
4. При использовании препарата «Гель гидроксиапатита» у пациентов с длительно не срастающимся переломом и с ложным суставом длинной трубчатой кости в комплексе с внеочаговым компрессионно-дистракционным остеосинтезом сроки лечения составляют в среднем $9,5 \pm 0,56$ месяцев в сравнении со сроками лечения пациентов референтной группы равными в среднем $15,5 \pm 1,29$ месяцам.

Личный вклад соискателя

Совместно с научным руководителем определены цель и задачи настоящей работы. Соискателем проведено планирование и выполнение всех этапов диссертационного исследования.

Автором лично проведен анализ данных литературных источников по теме диссертации.

Автор выполнил доклинические экспериментальные исследования на животных на базе ЦНИЛ БелМАПО и морфологические исследования при содействии сотрудников патоморфологической группы ЦНИЛ БелМАПО.

Автор лично выполнил: имплантацию в подкожную клетчатку у 18 крыс имплантов на основе биоинертной алюмооксидной пенокерамики, 48 оперативных вмешательств по воспроизводству модели перелома большой берцовой кости задней лапы крысы и интрамедуллярному металлоостеосинтезу; имплантацию гелевой формы нанокристаллического гидроксиапатита в зону перелома у двадцати четырёх крыс; взятие материала после вывода животных из эксперимента для лабораторных, гистоморфологических, рентгенологических исследований и для проведения электронной сканирующей микроскопии.

Автор самостоятельно произвёл сравнительный анализ полученных результатов экспериментальных исследований и обосновал применение гелевой формы нанокристаллического гидроксиапатита в клинической практике [3, 7, 10].

Автор самостоятельно выполнял клиническое обследование, оперативное лечение и последующее наблюдение за пациентами, анализ клиничко-лабораторных и рентгенологических исследований и статистическую обработку полученных результатов, сформулировал выводы и положения, выносимые на защиту, подготовил практические рекомендации и инструкцию по применению препарата «Гель гидроксиапатита» в клинике [1, 2, 4, 5, 6, 8, 9, 11, 12, 13,14].

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов

Результаты клинического применения препарата «Гель гидроксиапатита» были доложены:

- на заседании секции фармации и фармакологии международной выставки «Здравоохранение-2007» (Минск, 4.04.2007г.);

- на республиканской научно-практической конференции травматологов-ортопедов с международным участием на базе Республиканского научно-практического центра травматологии и ортопедии (Минск, 24.05.2007г.);

- на международной научно-практической конференции «Инновационные биотехнологии в медицине и фармакологии» (Минск, 19.05.2009г.);

- на торжественном заседании республиканского общества ортопедов и травматологов, посвященном 90-летию профессора А.С.Крюка (Минск, 19.02.2010г.);

- на международной конференции травматологов- ортопедов в г. Гродно (май 2011г.);

- на республиканской научно- практической конференции, посвящённой шестидесятилетию кафедры травматологии и ортопедии БелМАПО (ноябрь 2013г.);

- на республиканском научно-практическом семинаре «Новые технологии в травматологии и ортопедии» (Минск, 27.03.2015 г.);

- на III Конгрессе по травматологии и ортопедии г. Москвы (5-6 февраля 2016 г.).

Результаты исследований внедрены в работу Минской областной клинической больницы, больницы №1 города Могилёва, а так же на кафедре травматологии и ортопедии Белорусской медицинской академии последипломного образования.

Опубликование результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 5 статей в рекомендуемых ВАК рецензируемых изданиях Республики Беларусь объёмом 1,75 авторских листа, 5 материалов конференций, 2 тезисов докладов. Получена приоритетная справка на один патент Республики Беларусь. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению (регистрационный номер 129-1106 от 29.11.2007г.). Общий объем опубликованных материалов - 2,8 авторских листа.

Структура и объём диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, включающей аналитический обзор литературы, главу материалы и методы исследования, 2 главы собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Материалы диссертации изложены на 114 страницах компьютерного текста. Диссертация иллюстрирована 6 таблицами на 3 страницах и 56 рисунками на 16 страницах. Приложения занимают 32 страницы и включают: 29 таблиц, материалы расчета экономической эффективности применения препарата «Гель гидроксиапатита», акты внедрения и инструкцию по применению препарата. Библиографический список на 9 страницах включает 81 источник и 12 публикаций соискателя.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материалы и методы исследования

Изучение в эксперименте процессов клеточной пролиферации и фиброваскуляризации в жидких средах (суспензия, гель) нанокристаллического гидроксиапатита

Гидроксиапатит в виде суспензии и геля рассматривались как возможные лекарственные формы препарата. В данном исследовании биологическую активность обеих форм сравнивали между собой и с процессами, протекающими на поверхности инертного вещества - алюмооксидной пенокерамики. Соответственно в качестве исследуемых материалов использовались следующие виды имплантов в виде прямоугольной пластины размерами 1,5x3x5 мм:

- алюмооксидная пенокерамика с размером пор 250 мкм;
- алюмооксидная пенокерамика с нанесённым слоем нанокристаллического гидроксиапатита в форме суспензии;
- алюмооксидная пенокерамика с нанесённым слоем нанокристаллического гидроксиапатита в форме геля.

Опыт поставлен на трех группах крыс по 6 особей в каждой. Импланты размещались в подкожной клетчатке спины и извлекались через 24, 48, 72 часа. Исследование пролиферативных процессов на поверхности импланта осуществлялось с помощью электронной сканирующей микроскопии. Обзорное сканирование проводилось с увеличением в 30 раз. Для детализации клеточных элементов и тканевых структур использовалось увеличение в 3000 раз.

Изучение в эксперименте специфической активности гелевой формы нанокристаллического гидроксиапатита высокой степени чистоты при переломе длинной трубчатой кости

Исследование проведено на 48 крысах, у которых воспроизводился перелом большой берцовой кости задней лапы.

Стоматологическим бором на уровне середины диафиза формировалось продольное отверстие передней стенки кости размерами 2х6 мм, а перелом - при помощи кусачек Листона. Таким образом, в дистальном и проксимальном отломках создавали «депо» емкостью в среднем около 20мм³, куда имплантировали испытуемый нанокристаллический гидроксиапатит высокой степени чистоты. Затем, в области бугристости кости формировалось отверстие, через которое в костно- мозговой канал дистального отломка кости вводился фрагмент инъекционной иглы, выполняющий роль интрамедуллярной металлоконструкции. Отломки адаптировались до достижения стабильности костных отломков. В основной группе животных, костный дефект заполняли гелем нанокристаллического гидроксиапатита. В контрольной группе дефект выполнялся кровавым сгустком. Животные выводились из эксперимента передозировкой тиопентала на 14-е, 28-е и 56-е сутки после операции. Специфическая биологическая активность исследуемого препарата оценивалась при помощи методов рентгенографии, макроскопии и световой микроскопии костных препаратов.

Клиническое исследование общей и местной реакции на имплантацию препарата «Гель гидроксиапатита»

Клинические исследования безопасности и безвредности применения препарата «Гель гидроксиапатита» были проведены у 70 пациентов с наличием ложного сустава или длительно несрастающегося перелома длинной трубчатой кости, у которых после оказания соответствующего диагнозу хирургического пособия производилось чрескожное введение препарата «Гель гидроксиапатита». Препарат вводился инъекционной иглой под рентгеноскопическим контролем. В среднем, объем имплантированного препарата составил 8,3 мл. У всех пациентов до введения препарата и после проводился общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, измерялась температура тела, оценивалась местная тканевая реакция на инъекцию препарата

(отек тканей, степень гиперемии, степень болевых ощущений), проводилось рентгенологическое исследование. Учитывались также данные субъективной оценки пациентами своего общего и местного статуса после имплантации препарата («Дневник наблюдений пациента»).

Изучение специфической эффективности применения препарата «Гель гидроксиапатита»

Изучение специфической эффективности препарата было проведено у 73 пациентов: 48 пациентов, лечение которых проводилось с использованием препарата «Гель гидроксиапатита», составили основную группу, 25 пациентов клиники составили группу контроля. Группы формировались с соблюдением процедуры рандомизации: пациенты имели одинаковую возможность доступа к испытываемому препарату. Для статистической верификации различий по срокам сращения группы сравнения были сформированы по принципу общности локализации перелома и его нозологической формы: группы с ложным суставом большой берцовой кости и длительным несращением перелома («контрольная» и «основная»).

Распределение пациентов обеих групп по нозологическим формам представлено в таблице 1.

Таблица 1. - Распределение пациентов основной и контрольной групп по нозологическим формам

Нозологическая форма	Основная группа	Контрольная группа
Ложный сустав большой берцовой кости	20	10
Ложный сустав длинных трубчатых костей иной локализации	7	2
Замедленно срастающийся перелом большой берцовой кости	13	10
Замедленно срастающийся перелом длинных трубчатых костей иной локализации	8	3
ИТОГО	48	25
ВСЕГО	73	

Использовались традиционные клинико-рентгенологические тесты оценки состояния костных отломков и травмированной конечности в процессе заживления костной раны, а именно:

- наличие /отсутствие боли в области перелома;
- наличие/отсутствие признаков формирования «костной мозоли» на рентгенограмме;
- наличие/отсутствие положительной динамики формирования «костной мозоли» по данным рентгенографии;
- сроки начала дозированной нагрузки конечности;
- сроки начала полной нагрузки травмированной конечности;
- сроки прекращения внешней иммобилизации.

Сроки наблюдения составили от 3 до 19 месяцев.

Все пациенты были в трудоспособном возрасте, у каждого было по 2-3 госпитализации с неудовлетворительным исходом лечения. Более половины пациентов находились на инвалидности.

Распределение пациентов обеих групп по полу, возрасту представлено в таблице 2.

Таблица 2. - Возраст и пол пациентов, принявших участие в изучении специфической активности препарата «Гель гидроксиапатита».

Пол, группа	Возраст (в годах)				Всего
	18-30	31-40	41-50	51-65	
Муж. (основная)	6	14	14	7	41
Жен. (основная)	0	2	4	1	7
Всего (основная)	6	16	18	8	48
Муж. (контрольная)	6	6	6	2	20
Жен. (контрольная)	1	0	4	0	5
Всего (контрольная)	7	6	10	2	25
ИТОГО:	13	22	28	10	73

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования процессов клеточной пролиферации и фиброваскуляризации в жидких средах (суспензия, гель) нанокристаллического гидроксиапатита

Результаты электронной микроскопии

Аналізу подвергнуты образцы пенокерамики, извлечённые через 24, 48 и 72 часа после имплантации. Обзорное сканирование

проводилось с увеличением в 30 раз. Для детализации клеточных элементов и тканевых структур использовалось увеличение в 3000 раз.

На основании изучения темпов и масштабов клеточной пролиферации и формирования тканевых структур в зависимости от вида импланта был сделан вывод о том, что темпы и масштабы клеточной пролиферации и формирования тканевых структур в гелевой среде нанокристаллического гидроксиапатита выражены в большей степени, как в сравнении с данными процессами на чистой алюмооксидной керамике так и в слое суспензии нанокристаллического гидроксиапатита: уже через 48 часов в гелевой среде определялся компактный слой соединительной ткани, в отличие от алюмооксидной пенокерамики, пропитанной суспензией гидроксиапатита, в порах которой наблюдались лишь элементы формирующихся лакунарных сосудов (в чистой алюмооксидной пенокерамике определялись только клеточные элементы). В имплантах, извлеченных через 72 часа в гелевой среде продолжался процесс дальнейшего образования зрелой соединительной ткани, а в других имплантах существенной динамики не наблюдалось.

Результаты световой микроскопии костных препаратов при исследовании специфической активности препарата «Гель гидроксиапатита» в эксперименте при переломе длинной трубчатой кости

У животных основной и контрольной групп сращение кости шло по типу первичного отсроченного заживления костной раны через стадию формирования хондроидной ткани с последующим замещением её костной тканью, однако, на всех этапах у крыс основной группы наблюдались качественные и количественные признаки опережающих темпов формирования костной мозоли (размер мозоли, обилие клеточных элементов, скорость замены хрящевой ткани фиброретикулярной, степень элиминации детрита и выраженность сосудистой сети и др.) над таковой в контроле. Морфологическое исследование микропрепаратов контрольной и основной групп позволило установить, что у всех животных соединение костных отломков шло по типу первичного отсроченного заживления – через формирование хрящевой ткани. На 14 сутки эксперимента костная мозоль у животных основной группы несколько превышала размеры таковой у животных контрольной группы за счет

разрастания у крыс основной группы гиалиновой хрящевой ткани. У крыс основной группы отмечались признаки оссификации (формирование тонкостенных сосудов в толще гиалинового хряща, оксифилия и гомогенизация соединительной ткани). На 28 сутки в основной группе наблюдалось преобладание фиброретикулярной ткани над хрящевой (характерной для более ранних этапов первичного отсроченного заживления кости), в отличие от контроля, где преобладал репаративный хондрогенез.

На 56 сутки у всех животных отмечалось формирование зон пластинчатой кости нормальной гистологической структуры, однако у животных основной группы степень зрелости костной ткани преобладала над таковой у животных в контрольной группе, а процессы резорбции некротического детрита уже были завершены. Таким образом, установлено, что введение препарата «Гель гидроксиапатита» в эксперименте в зону перелома длинной трубчатой кости способствует более ранней и полной регенерации костной ткани.

Общая и местная реакция пациентов на препарат “Гель гидроксиапатита” при лечении длительно несрастающегося перелома и ложного сустава длинной трубчатой кости

Полученные при проведении медико-биологического эксперимента и клинических исследований данные были статистически обработаны адекватно объему выборочной совокупности. Количественные результаты доклинических и клинических исследований обрабатывались с использованием программного обеспечения Stat Soft Statistica 10 для Windows, а также Microsoft Office Excel 2010. Для проверки нормальности распределения данных использовались метод Колмогорова-Смирнова. Производился расчет среднего арифметического значения (\bar{X}) и средней квадратичной ошибки среднего арифметического (S_x). Для оценки достоверности наличия или отсутствия различий двух выборочных совокупностей при критическом уровне значимости P равным 0,05 (5%) использовался t - критерий Фишера. Отличные от нормального распределения результаты описывали в виде медианы (Me), интервала между 25 и 75 перцентилями ($25\div 75$), 95% доверительный интервал (95% ДИ). Для определения статистической значимости различий между группами использовали U -тест Манна–

Уитни для парного сравнения групп, для 3 и более групп – ранговый анализ вариаций Крускала-Уолиса (H-критерий). Различия считались достоверными при $p < 0,05$ (вероятность выше 95%) и высоко достоверными при $p < 0,001$ (вероятность выше 99,9%). За нулевую гипотезу принималось утверждение, что наблюдаемые различия между одноименными признаками в исследуемых группах находятся в пределах случайных отклонений, т.е. различия не достоверны.

Полученные в ходе исследования клинично-лабораторные данные и результаты их статистической обработки (таблица 3), позволили сделать следующие выводы:

- применение препарата "Гель гидроксиапатита" в дозе 5,0–7,0 мл. у пациентов с нарушением процесса заживления перелома длинной трубчатой кости (ложный сустав, замедленное сращение) не вызывает значимой местной тканевой реакции, общесоматическая реакция (СОЭ, число лейкоцитов в сыворотке крови, температура тела) не выходит за рамки реакции организма на типовые хирургические вмешательства при лечении таких патологических состояний;

- применение препарата "Гель гидроксиапатита" в дозе 8,0–10,0 мл у пациентов с нарушением процесса заживления перелома длинной трубчатой кости (ложный сустав, замедленное сращение) вызывает заметную местную тканевую реакцию в месте введения (отек, гиперемия), общесоматическая реакция (СОЭ, число лейкоцитов в сыворотке крови) также не выходит за рамки реакции организма на типовые хирургические вмешательства при лечении таких патологических состояний;

- применение препарата "Гель гидроксиапатита" в дозе 15,0–20,0мл у пациентов с нарушением процесса заживления костной раны после перелома длинной трубчатой кости (ложный сустав, замедленное сращение, иные осложнения перелома) вызывает заметную местную тканевую реакцию в месте введения (отек, гиперемия), которая существенно превышает таковую при введении меньших доз, достоверно возрастает интенсивность болевых ощущений в месте введения препарата, общесоматическая реакция (СОЭ, число лейкоцитов в сыворотке крови) также существенно превышает таковую при введении меньших доз, хотя и не выходит за рамки реакции организма на типовые хирургические вмешательства при лечении таких патологических состояний;

- все вышеуказанные реакции на введение препарата чаще и в большей мере развиваются у пациентов с ложным суставом длинной трубчатой кости;
- использование препарата "Гель гидроксиапатита" для стимуляции процесса остеорегенерации у больных с ложным суставом или замедленным сращением перелома длинной трубчатой кости в дозе 5,0 – 10,0 мл является безопасной лечебной процедурой;
- использование препарата "Гель гидроксиапатита" у больных с ложным суставом или замедленным сращением перелома длинной трубчатой кости в дозе 15,0 – 20,0 мл, хотя и не выявило выраженных нежелательных осложнений, может быть рекомендовано для применения лишь в исключительных случаях (при больших размерах костного дефекта, многооскольчатых переломах, большом диастазе отломков) и при тщательном контроле за состоянием пациента.

Клиническая эффективность применения препарата "Гель гидроксиапатита"

Статистический анализ сроков заживления перелома и данных клинико- рентгенологической оценки процесса остеорепарации/ остеорегенерации был применен к вариационным совокупностям, относящимся ко всем пациентам основной и контрольной групп, и отдельно к тем, у которых был диагностирован ложный сустав или замедленное сращение большеберцовой кости (таблица 3). По всем группам сравнения получены статистически достоверные данные, свидетельствующие о более оптимальном характере репаративного остеогенеза (по срокам лечения и клинико-рентгенологической динамике).

Результаты клинических исследований позволяют утверждать, что препарат «Гель гидроксиапатита» обладает выраженной активностью и индуцирует процессы репаративной остеорегенерации в зоне костной патологии.

Препарат «Гель гидроксиапатит» обладает специфическим позитивным действием при лечении ложных суставов и замедленно консолидирующихся переломах длинных трубчатых костей: определяется высокая степень достоверности уменьшения сроков лечения у пациентов основной группы с ложным суставом - $8,8 \pm 0,67$ месяцев в сопоставлении с $15,8 \pm 1,67$ месяцами в группе

Таблица 3. - Сравнительная оценка процессов репаративной остеорегенерации в основной и контрольной группах

Нозологическая форма	Длительность лечения пациентов опытных и контрольных групп (месяцы) (n, X ± Sx)	Клинико-рентгенологическая динамика заживления перелома (баллы) (n, X ± Sx)
1. Ложный сустав большой берцовой кости, основная группа	20 8,8 ± 0,67	20 2,9 ± 0,06
2. Ложный сустав большой берцовой кости, контрольная группа	10 15,8 ± 1,67	10 1,70 ± 0,15
3. Замедленное сращение перелома большой берцовой кости, основная группа	13 8,0 ± 0,75	13 2,5 ± 0,24
4. Замедленное сращение перелома большой берцовой кости, контрольная группа	10 15,2 ± 1,71	10 1,7 ± 0,35
5. Основная группа в целом	48 9,5 ± 0,56	48 2,7 ± 0,18
6. Контрольная группа в целом	25 15,5 ± 1,29	25 1,8 ± 0,24
Достоверность различия, P	P ₁₋₂ < 0,01 P ₃₋₄ < 0,01 P ₅₋₆ < 0,01	P ₁₋₂ < 0,05 P ₃₋₄ < 0,05 P ₅₋₆ < 0,05

контроля и у пациентов с длительным несращением большой берцовой кости - $8,0 \pm 0,75$ месяцев в сопоставлении с $15,2 \pm 1,71$ месяцами в группе контроля. В целом, у 48 пациентов основной группы средний срок заживления перелома составил $9,5 \pm 0,56$ месяцев, а у пациентов контрольной группы $15,5 \pm 1,29$ месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Данные макроскопического обследования и сканирующей электронной микроскопии имплантов на основе биоинертной алюмооксидной пенoкeрaмики с нанесенными на их поверхность образцами нанокристаллического гидроксиапатита в форме геля и

суспензии, исследованных после контакта с подкожно-жировой и мышечной тканями крысы в течение 24, 48 и 72 часов, свидетельствуют о том, что в гелевой среде темпы и масштабы клеточной пролиферации и формирования тканевых структур выражены более значительно ($Me = 4,0$ балла), чем в среде нанокристаллического гидроксиапатита в форме суспензии ($Me = 2,5$ балла). Полученные результаты дали основания рекомендовать гелевую форму нанокристаллического гидроксиапатита высокой степени чистоты как основную при производстве опытных партий препарата «Гель гидроксиапатита» для последующих доклинических и клинических исследований [1,6,8,11].

2. Доклиническое исследование специфической активности опытных образцов препарата «Гель гидроксиапатита» было проведено на 48 белых беспородных крысах, составивших две группы наблюдения – «опыт» и «контроль», по 24 особи в каждой, у которых воспроизводилась модель перелома большой берцовой кости задней лапы. Животные выводились из опыта на 14-е, 28-е и 56-е сутки после перелома. По данным гистоморфологического и рентгенологического исследования костных препаратов у животных опытной группы, у которых проводился интрамедулярный остеосинтез костных отломков в комбинации с имплантацией в костную рану опытных образцов препарата «Гель гидроксиапатита», морфологически и функционально полноценный костный регенерат формировался в более короткие сроки – к исходу 28 суток, а у животных контрольной группы, в лечении которых был использован только интрамедулярный остеосинтез – на 56 сутки наблюдения [3,7].

3. Полученные при клинических исследованиях опытных партий препарата «Гель гидроксиапатита» данные анализа объективных клинико-лабораторных показателей общей соматической реакции на инкорпорацию препарата (температура тела, скорость оседания эритроцитов, количество лейкоцитов в сыворотке крови) и местной тканевой реакции (отек тканей в месте введения препарата, гиперемия) позволяют отнести использование препарата «Гель гидроксиапатита» в объемах до 10,0 мл к разряду безопасных лечебных процедур. Использование препарата «Гель гидроксиапатита» в больших объемах (до 20,0 мл) может быть рекомендовано для применения лишь в исключительных случаях (при больших размерах костного дефекта, многооскольчатых переломах,

большом диастазе костных отломков) и при тщательном контроле состояния пациента [2].

4. У пациентов с ложными суставами длинной трубчатой кости (большая берцовая кость) применение препарата «Гель гидроксиапатита» приводит к сокращению сроков лечения ($p < 0,01$), составивших в среднем $8,8 \pm 0,67$ месяцев, в сравнении со сроками лечения по стандартной методике без применения препарата – в среднем $15,8 \pm 1,67$ месяцев.

У пациентов с длительным несращением длинной трубчатой кости (большая берцовая кость) применение препарата «Гель гидроксиапатита» приводит к сокращению сроков лечения ($p < 0,01$), составивших в среднем до $8,0 \pm 0,75$ месяцев, в сравнении со сроками лечения по стандартной методике без применения препарата - в среднем $15,2 \pm 1,71$ месяцев.

В целом, средняя продолжительность лечения всех 48 пациентов с патологией заживления перелома длинной трубчатой кости различной локализации и разных нозологических групп, у которых в процессе лечения был применен препарат «Гель гидроксиапатита», составила $9,5 \pm 0,56$ месяцев, а у 25 пациентов контрольной группы, у которых препарат «Гель гидроксиапатита» не применялся, длительность лечения составила в среднем $15,5 \pm 1,29$ месяцев. Статистическая достоверность вероятности существенного сокращения сроков лечения при использовании препарата «Гель гидроксиапатита» оказалась достаточно высокой - $P < 0.01$ [4,5,9].

Таким образом, применение рекомендованной нами лекарственной формы препарата «Гель гидроксиапатита» и разработанной малоинвазивной методики чрезкожного введения препарата при лечении длительных несращений и ложных суставов длинных трубчатых костей позволяет существенно сократить сроки лечения и реабилитации пациентов с данной патологией.

Отсутствие осложнений и побочных реакций указывает на безопасность использования данной методики и препарата в клинической практике [10,12]. Данный способ лечения не требует значительных материальных затрат и расходных материалов, а относительная простота выполнения позволяет рекомендовать его применение во всех травматологических и хирургических отделениях лечебных учреждений областного и районного уровней [13,14].

Рекомендации по практическому использованию

1. Результаты, полученные в ходе диссертационного исследования позволяют рекомендовать препарат «Гель гидроксиапатита» для использования в травматолого-ортопедических отделениях стационаров республиканского, областного и районного уровней.
2. Показаниями к использованию являются: ложный сустав и замедленно срастающийся перелом длинной трубчатой кости, наличие костного дефекта при свежих переломах длинных трубчатых костей, а так же при наличии иных факторов, препятствующих нормальному течению процесса сращения (остеопороз, и. т.д., и.т.п.) с целью сокращения сроков регенерации.
3. Противопоказаниями являются индивидуальная непереносимость и аллергические реакции на препарат, а также выраженный остеомиелитический процесс в «зоне интереса» с обильным гнойным отделяемым.
4. Лечебный и социальный эффект применения разработанного способа лечения больных с ложным суставом и длительным несращением длинной трубчатой кости состоящий в улучшении исходов лечения и в сокращении сроков временной нетрудоспособности и инвалидности, позволяет рассчитывать и на достижение экономических эффектов. Общая экономическая эффективность, как результат эффектов от сокращения сроков амбулаторного лечения и, соответственно, сокращения числа посещений к врачам-травматологам, от сокращения выплат пособий по инвалидности, от прироста валового внутреннего продукта (ВВП) и от импортозамещения зарубежного препарата «Коллапан» на отечественный «Гель гидроксиапатита» только у 33 пациентов с патологией заживления перелома большой берцовой кости по нашим расчетам оказалась эквивалентна суммарному годовому ВВП 26 работников занятых в экономике Республики Беларусь в 2013 году.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи

1. Коваленко, А. Ю. Гель гидроксиапатита – новое средство для стимуляции остеогенеза: технология производства и опыт клинического применения в травматологии и стоматологии / В. К. Крутько, Л. А. Лесникович, А. И. Кулак, И. В. Трофимова, Т. В. Трухачева, А. А. Кочубинская, А. Ю. Коваленко, Н. И. Атрахимович, И. А. Головчик // Медицинские новости. – 2009. – № 1. – С. 60–62.
2. Коваленко, А. Ю. Общая и местная реакция на имплантацию препарата «Гель гидроксиапатита» при ложных суставах и длительно не срастающихся переломах трубчатых костей / А. Ю. Коваленко, О. П. Кезля // Медицина. – 2010. – № 1. – С. 91–94.
3. Коваленко, А. Ю. Изучение в эксперименте специфического действия лекарственного препарата на основе нанокристаллического «Геля гидроксиапатита» при переломе длинной трубчатой кости / А. Ю. Коваленко, О. П. Кезля // Медицинский журнал – 2010. – № 4. – С. 109–114.
4. Коваленко, А. Ю. Современные методы и подходы в лечении ложных суставов длинных трубчатых костей / А. Ю. Коваленко, О. П. Кезля, Т. Э. Владимирская // Рецепт. – 2011. – № 3. – С. 107–118.
5. Коваленко, А.Ю. Применение препаратов на основе синтетического гидроксиапатита для лечения заболеваний и повреждений костной ткан /А. Ю. Коваленко // ARS MEDICA. – 2011. – № 3. – С. 270–274.

Материалы конференций

6. Коваленко, Ю. Д. Применение метода скинтиграфии и остеотропного радиофармацевтического препарата ^{99m}Tc Медронат для оценки специфического действия лекарственных средств на основе биоактивного нанокристаллического гидроксиапатита / Ю. Д. Коваленко, А. Ю. Коваленко // Актуальные проблемы теории, практики медицины, подготовки научных и профессиональных кадров : сб. науч. тр. : в 2 т. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования / ред. А. Г. Мрочек. – Минск, 2002. – Т. 1. – С. 65–68.
7. Коваленко, А. Ю. Сравнительная рентгенологическая и морфологическая оценка репаративной остеорегенерации при экспериментальном переломе и дефекте костной ткани большой берцовой кости крысы / А. Ю. Коваленко, А. А. Кочубинская, И. А.

Швед // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф., 15-й науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та. – Гомель, 2005. – Вып. 6, т. 2. – С. 60–62.

8. Отечественная разработка – препарат «Гель гидроксиапатита» в клинической практике / Ю. Д. Коваленко, А. Ю. Коваленко, А. А. Кочубинская, А. И. Кулак, Л. А. Лесникович, П. Т. Петров, Т. В. Трухачева // Достижения медицинской науки Беларуси : рец. науч.-практ. ежегодник. – Минск, 2007. – Вып. 12. – С. 111–113.

9. Кезля, О. П. Результаты применения препарата «Гель гидроксиапатита» у травматологических больных / О. П. Кезля, А. Ю. Коваленко // Современные методы диагностики и лечения больных с повреждениями и заболеваниями опорно-двигательной системы : материалы науч.-практ. конф. травматологов-ортопедов Респ. Беларусь / Науч.-исслед. ин-т травматологии и ортопедии. – Минск, 2006. – С. 358–360.

10. Коваленко, А. Ю. Применение лекарственного препарата «Геля гидроксиапатита» у больных с переломом длинной трубчатой кости / А. Ю. Коваленко, О. П. Кезля // Развитие травматологии и ортопедии в Республике Беларусь на современном этапе: материалы VIII съезда травматологов-ортопедов Респ. Беларусь, Минск, 16–17 окт. 2008 г. / Респ. науч.-практ. центр травматологии и ортопедии ; [ред. А. В. Белецкий и др.]. – Минск, 2008. – С. 98–101.

Тезисы докладов

11. Воздействие лекарственных форм нанокристаллического гидроксиапатита на процессы репаративной остеорегенерации / Т. В. Трухачёва, Ю. Д. Коваленко, Л. А. Лесникович, А. А. Кочубинская, А. Ю. Коваленко, И. В. Трофимова, И. А. Головчик, Н. И. Атрахимович, Т. М. Ермоленко, П. Т. Петров, В. М. Царенков // Человек и лекарство: тез. докл. IX Рос. нац. конгр. – М., 2002. – С. 710.

12. Перспективы применения препарата остеогель – нового средства для стимуляции остеогенеза / Т. В. Трухачева, Н. И. Атрахимович, И. А. Головчик, А. Ю. Коваленко, Ю. Д. Коваленко, Л. А. Лесникович, П. Т. Петров // Человек и лекарство : тез. докл. XI Рос. нац. конгр. – М., 2004. – С. 369.

Патент

13. Способ лизирования склерозированных поверхностей костных отломков длинных трубчатых костей при лечении ложного сустава : заявка 20100594 Респ. Беларусь : МПК А61К33/06 (2009) / А. Ю. Коваленко ; дата публ.: 30.12.2011.

Инструкция по применению

14. Инструкция по применению изделия медицинского назначения «Гель гидроксиапатита» при лечении ложного сустава, длительного несращения перелома и свежего перелома с дефектом костной ткани длинной трубчатой кости: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 29.11.2007 / Ю. Д. Коваленко, О. П. Кезля, А. Ю. Коваленко, П. Т. Петров, Т. В. Трухачева ; Белорус. мед. акад. последиплом. образования. – Минск, 2007. – 4 с.

РЭЗІЮМЭ

Каваленка Аляксандр Юр'евіч

Лячэнне ілжывага сустава і працяглага незрастання пералому доўгай трубчастай косткі з прымяненнем лекавага прэпарата "Гель гідроксиапатита" (клініка-эксперыментальнае даследаванне)

Ключавыя словы: гель, гідроксиапатыт, нанакрысталічны ілжывы сустаў, працяглае незрастанне, доўгая трубчастая косць, вялікая бярцовая костка.

Мэта работы: павышэнне эфектыўнасці лячэння хворых з доўга незрастаючыміся пераломамі і ілжывымі суставамі доўгіх трубчастых костак з выкарыстаннем нанакрысталічнага гідроксиапатыта высокай ступені чысціні.

Метады даследавання і апаратура: клінічны, лабараторны, рэнтгеналагічны, электронная сканавальная мікраскапія, морфагісталагічны, макраскапічны, статыстычны. Апаратура: апарат сканавальнай электроннай мікраскапіі («Mira Tehnoscah», Чэхія), рэнтгенаўскі апарат («VISION», Italy), мікраскоп DMLS з праграмным забеспячэннем («Leica», Германія).

Атрыманыя вынікі і іх навізна: Упершыню паказана, што прэпарат "Гель гідроксиапатыта" скарачае тэрміны лячэння працягла незрастаючага пералому і ілжывага сустава доўгай трубчастай косткі. Упершыню распрацавана і ўжыта малаінвазіўная метадыка празскуранага выкарыстання прэпарата "Гель гідроксиапатыта" ў пацыентаў з незарашчэннем пералому доўгай трубчастай косткі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: прэпарат "Гель гідроксиапатыта" рэкамендуецца да выкарыстання ў траўматолага-артапедычных аддзяленнях стацыянараў рэспубліканскага, абласнога і раённага ўзроўняў пры лячэнні ілжывых суставаў і працяглага незрастання пераломў доўгіх трубчастых костак, да імплантацыі ў зону касцявога дэфекту пры свежых пераломых доўгіх трубчастых костак з дэфектам касцявога рэчыва, а таксама пры наяўнасці іншых фактараў, якія перашкаджаюць нармальнаму цячэнню працэса зрашчэння (астэапароз і г.д. і да т.п.) з мэтай скарачэння тэрмінаў остэаінтэграцыі.

Вобласць ужывання: траўматалогія.

РЕЗЮМЕ

Коваленко Александр Юрьевич

Лечение ложного сустава и длительного несращения перелома длинной трубчатой кости с применением лекарственного препарата «Гель гидроксиапатита» (клинико- экспериментальное исследование)

Ключевые слова: гель, гидроксиапатит, нанокристаллический, ложный сустав, длительное несращение, длинная трубчатая кость.

Цель работы: повышение эффективности лечения больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами длинных трубчатых костей с использованием нанокристаллического гидроксиапатита высокой степени чистоты.

Методы исследования и аппаратура: клинический, лабораторный, рентгенологический, электронная сканирующая микроскопия, морфогистологический, макроскопический, статистический. Аппаратура: аппарат сканирующей электронной микроскопии (Mira Technoscah, Чехия), рентгеновский аппарат VISION (Italy), микроскоп DMLS с программным обеспечением («Leica», Германия).

Полученные результаты и их новизна: Впервые показано, что препарат «Гель гидроксиапатита» сокращает сроки лечения длительно несрастающегося перелома и ложного сустава длинной трубчатой кости. Впервые разработана и применена малоинвазивная методика чрескожного применения препарата "Гель гидроксиапатита" у пациентов с несращением перелома длинной трубчатой кости.

Рекомендации по использованию: препарат «Гель гидроксиапатита» рекомендуется для использования в травматолого-ортопедических отделениях больниц республиканского, областного и районного уровней при лечении ложного сустава и длительного несращения перелома длинной трубчатой кости, при «свежих» переломах длинных трубчатых костей с дефектом костного вещества, а так же при наличии иных факторов, препятствующих нормальному течению процесса сращения (остеопороз, и. т.д., и.т.п.) с целью сокращения сроков остеointegrации.

Область применения: травматология.

SUMMARY

Alexander Kovalenko

Treatment of pseudoarthrosis and prolonged nonunion of long bone fractures using drug “Gel Hydroxyapatite” (clinical and experimental research)

Key words: gel, hydroxyapatite, nanocrystalline, pseudoarthrosis, prolonged nonunion, long bone.

Objectives of the work: to improve the treatment efficiency of patients afflicted with prolonged nonunion fractures and pseudoarthrosis of long bones using high quality nanocrystalline hydroxyapatite.

Methods of research and equipment: clinical, laboratory, X-ray, electron scanning microscopy, morphohistological, macroscopic, statistical. Equipment: scanning electron microscope (Mira Tehnoscah, Czech Republic), X-ray machine VISION (Italy), DMLS microscope with software («Leica», Germany).

Results and novelty: this is the first study which empirically investigated an important role of the drug "Gel Hydroxyapatite" in reducing the treatment time of prolonged nonunion fractures and long bone pseudoarthrosis. The author has developed and used minimally invasive percutaneous use of the drug “Gel Hydroxyapatite” in patients with nonunion of long bone fracture.

Recommendations for use: the drug “Gel Hydroxyapatite” is recommended for use in the treatment of pseudoarthrosis and prolonged nonunion long bone’s fractures, "recent" fractures of the long bones with bone substance defect, as well as in the case of other factors, impeding of normal union (osteoporosis and etc.) in order to reduce the time of osseointegration. The drug is recommended for use in traumatological and orthopedic departments of republican, regional and district hospitals.

Application field: traumatology