

## ОСТЕОГЕННЫЕ ПОТЕНЦИИ НАТИВНОГО АУТОГЕННОГО КОСТНОГО МОЗГА, ИНДУЦИРОВАННОГО КРИСТАЛЛИЧЕСКИМ ХИМОТРИПСИНОМ, ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ

Е.Д. Склянчук, В.И. Зоря, В.В. Гурьев, А.П. Васильев

*Московский государственный медико-стоматологический университет,  
ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н. профессор О.О. Янушевич  
Дорожная клиническая больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино,  
директор – д.м.н. профессор А.Е. Митичкин  
Москва*

При лечении 88 пациентов с различными посттравматическими нарушениями костной регенерации применена аутоотрансплантация костного мозга вместе с растворенным в нем кристаллическим химотрипсином. Анализ результатов показал эффективность предложенного способа при замедленной консолидации в 100% случаев, при несросшихся переломах – в 91,7%, при гипертрофических ложных суставах – в 84,6%, при гипотрофических ложных суставах – в 76,6% и при ложных суставах в сочетании с краевым костным дефектом – в 66,7% случаев. Обязательным условием достижения положительных результатов является стабильная фиксация отломков.

**Ключевые слова:** нарушения костной регенерации, стимуляция, аутоотрансплантация, костный мозг.

In treatment of 88 patients with different posttraumatic abnormalities of osseous regeneration autotransplantation of marrow in conjunction with crystalline chymotrypsin dissolved in was applied. Analysis of results showed effectiveness of proposed method in delayed union in 100% cases, in ununited fractures – 91,7%, in hypertrophic pseudoarthrosis – 91,7%, in hypotrophic pseudoarthrosis – 76,6%, and in pseudoarthrosis in combination with marginal bone defect – 66,7%. Rigid fixation of fragments is indispensable condition of beneficial effects achievement.

**Key words:** abnormalities of osseous regeneration, autotransplantation, marrow.

### Введение

Актуальность проблемы характеризуется высоким процентом развития посттравматических нарушений костной регенерации даже при применении современных методов остеосинтеза, что приводит к стойкой инвалидизации больных наиболее трудоспособного возраста, а также высоким процентом рецидивов при значительной стоимости и трудоемкости лечения ложных суставов.

К настоящему времени накоплено множество данных, подтверждающих теорию о восстановлении всех тканей организма за счет недифференцированных клеточных форм, остающихся в неизменном виде после завершения онтогенеза.

Среди клеток костного мозга при культивировании выделены интенсивно пролиферирующие колониеобразующие фибробластические клетки, и показана возможность их дифференцировки в остеобласты с формированием костного вещества [3, 6]. Результаты проверочных опытов по трансплантации костного мозга внутри диффузионных камер доказали, что из небольшого числа его клеток может формироваться костная ткань [7]. При введении их в костную рану как в экспериментальных [1, 7], так и в клинических [4, 5, 7] условиях образуется меж-

клеточное костное вещество с ускорением и увеличением объема репаративных костеобразовательных процессов.

Тем не менее, в последующие годы, при очевидной доступности и относительной простоте метода стимуляции остеогенеза костномозговыми клетками, он не нашел широкого применения в клинической практике, поскольку, по всей видимости, для устойчивой остеогенной направленности восстановительных процессов с образованием костного регенерата необходимо наличие и своевременное поэтапное включение всех факторов микроокружения, регулирующих остеогенез.

С такой точки зрения, более предпочтительным может оказаться нативный аутогенный костный мозг как цельная структура, содержащая, помимо питательных веществ и стимуляторов остеогенеза плазменной фракции, биологически активные вещества запуска репаративных процессов, образующихся при разрушении костных балок в момент трепанации губчатой кости.

Кроме того, по нашему мнению, важным моментом является еще и обеспечение оптимальных условий для остеогенеза в самой костной ране. В этом смысле, помимо обеспечения меха-

нических факторов, способствующих костной регенерации, представляется интересным использование кристаллического химотрипсина, поскольку он обладает целым рядом положительных свойств, таких как нормализация окислительно-восстановительных процессов с улучшением усвоения тканями кислорода, активизация процессов коллагенообразования, обмена гликозаминогликанов и аминополисахаридов.

В экспериментах обнаружено также положительное влияние трипсинизации костного мозга на эффективность образования колоний фибробластов в монослойных культурах [2].

Таким образом, представляются перспективными методы лечения посттравматических нарушений костной регенерации, основанные на локальном применении нативного аутогенного костного мозга, индуцированного кристаллическим химотрипсином.

**Цель** исследования: улучшение результатов лечения больных с посттравматическими нарушениями костной регенерации посредством локального стимулирующего воздействия на остеогенез нативным аутогенным костным мозгом.

## Материалы и методы

Работа основана на анализе результатов клинического применения аутогенного костного мозга с кристаллическим химотрипсином у 88 больных с замедленной консолидацией, несросшимися переломами и ложными суставами. Применены клинический, рентгенологический и статистический методы исследования.

Для достижения поставленной цели был разработан способ пункционной аутоотрансплантации костного мозга, который осуществляется следующим образом.

Первым этапом под контролем ЭОП производится пункция зоны ложного сустава (рис. 1 а, б). Затем внутрикостной иглой пунктируется крыло подвздошной кости (рис. 1 в). В шприц засыпается порошок кристаллического химотрипсина (рис. 1 г). Через иглу в крыле подвздошной кости в шприц с химотрипсином аспирируется 5 мл костного мозга (рис. 1 д). На завершающем этапе смесь аутогенного костного мозга с химотрипсином вводится через предварительно установленные иглы Кассирского в зону ложного сустава (рис. 1 е).

Объем вводимого костного мозга определили опытным путем. Выяснилось, что 5 мл костного мозга – это тот наибольший объем, который без дополнительного хирургического воздействия можно технически через пункционную иглу ввести в зону узкой щели ложного сустава.

Доза кристаллического химотрипсина была установлена нами эмпирическим путем, исходя из максимальной дозы (40 мг), разрешенной

Фармкомитетом РФ для однократного введения, и зависела от сегментной локализации несросшегося перелома или ложного сустава. Для бедра, большеберцовой и плечевой костей использовалось 40 мг сухого вещества фермента, для ключицы и для каждой из костей предплечья – 20 мг. В обязательном порядке накануне операции проводили внутривенную пробу для исключения возможной аллергической реакции на химотрипсин.

Среди оперированных нами 88 пациентов с несросшимися переломами и ложными суставами преобладали лица мужского пола (66%). Подавляющее большинство пациентов находилось в наиболее трудоспособном возрасте от 20 до 45 лет. Средний возраст мужчин составил  $39,5 \pm 13,7$  лет, женщин –  $39,3 \pm 13,5$ .

Преимущественной сегментной локализацией несросшихся переломов и ложных суставов в нашем исследовании оказалась голень – 48,3% случаев, а далее в убывающем порядке: бедро – 22,5%, кости предплечья – 14,6%, плечо – 10,1%, ключица – 3,4%.

Доля пациентов с замедленной консолидацией перелома составила 10,1%. Несросшиеся переломы диагностированы в 38,2% случаев, гипертрофические ложные суставы – в 29,2%, гипотрофические – в 15,7%, а доля ложных суставов в сочетании с костным дефектом в наших наблюдениях составила 6,7%.

## Результаты

С учетом особенностей костной регенерации необходимым условием восстановления целостности поврежденной кости была и остается точная репозиция и надежная фиксация отломков. Тем не менее, доля развития ложных суставов костей даже после современных методов остеосинтеза имеет тенденцию к росту. Поэтому достаточно частым явлением в клинике в настоящее время становится наличие несросшегося перелома или ложного сустава кости, фиксированного какой-либо металлической конструкцией (по нашим данным, в 38% наблюдений – накостной пластиной).

В половине этих случаев имеется удовлетворительное стояние отломков и отсутствие признаков повреждения или миграции фиксатора. В таких условиях радикальное хирургическое корригирующее лечение с пластикой ложного сустава и реостеосинтезом не вызывает оптимизма, и главным в определении дальнейшей тактики становится решение вопроса о степени стабильности отломков имеющейся конструкцией.

Поскольку клиническое определение патологической подвижности в данном случае не дает четких данных, характеризующих стабильность перелома, мы ориентировались на результаты

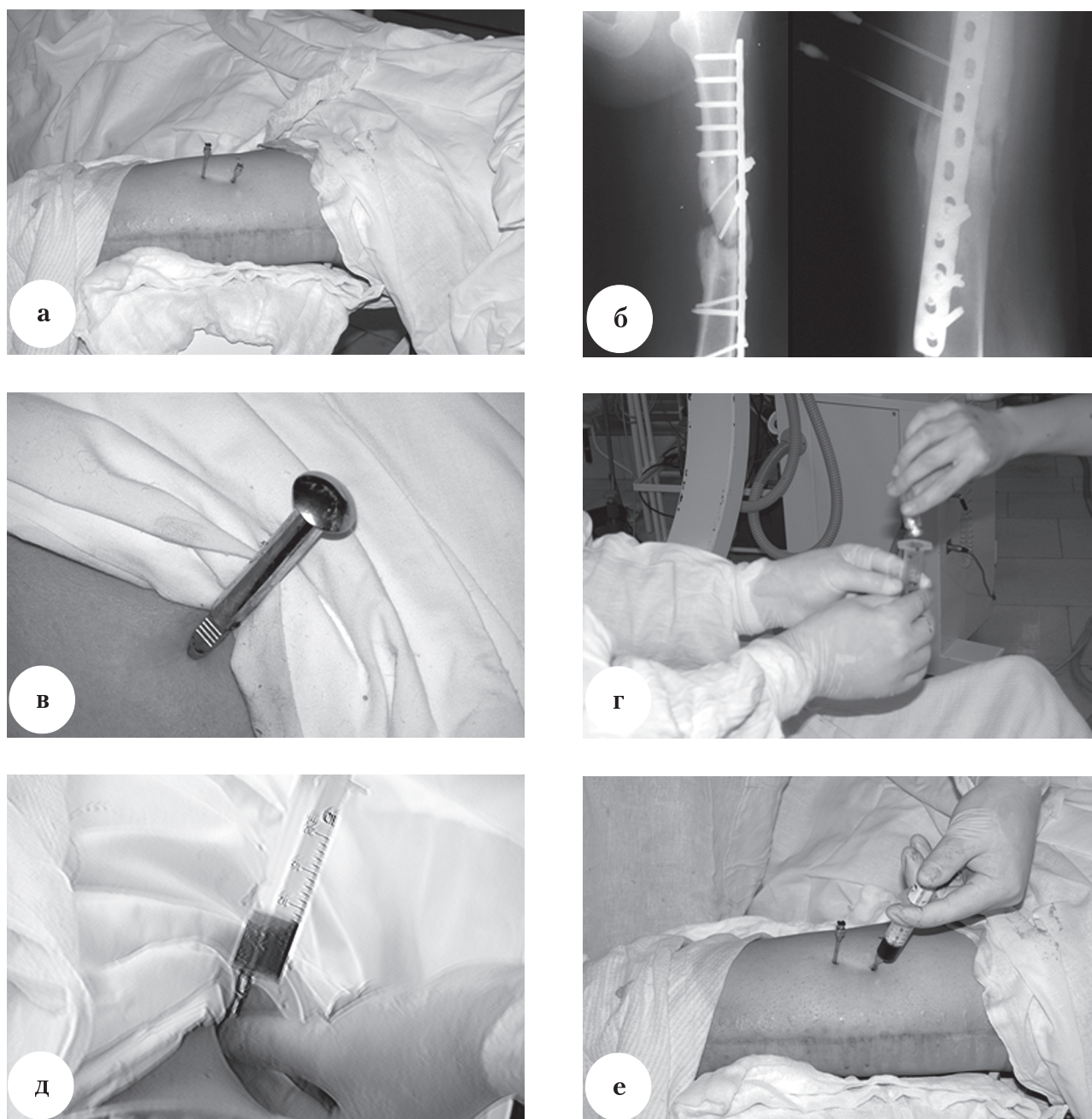
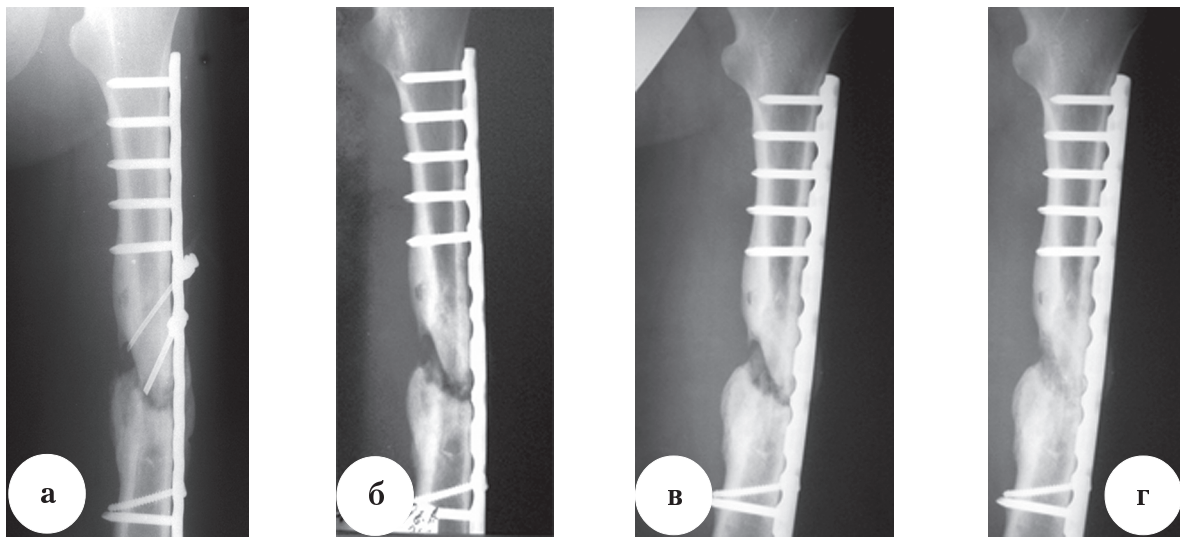


Рис. 1. Способ пункционной аутотрансплантации костного мозга: а – пункция зоны ложного сустава внутрикостными иглами; б – интраоперационный рентгеноконтроль точности расположения игл в области ложного сустава; в – пункция крыла подвздошной кости; г – введение сухого вещества кристаллического химотрипсина в шприц; д – аспирация костного мозга в шприц с химотрипсином; е – введение смеси костного мозга с химотрипсином в область ложного сустава.

рентгенологического исследования с ротационной нагрузкой и нагрузкой, поперечной оси сегмента конечности в сравнении с рентгенограммами без нагрузки. Отсутствие различий в положении металлоконструкции и отломков на снимках являлось показанием к лечению больного по разработанному нами способу без смены металлофиксатора. В качестве иллюстрации приводим следующее наблюдение.

Больной Ч., 22 лет, в результате ДТП получил оскольчатый перелом левого бедра. По месту жительства был произведен накостный остеосинтез бедра пластиной. Лечился в течение 8 месяцев, однако перелом не сросся, в связи с чем там же выполнен реосинтез пластиной LCP с костной пластикой сформировавшегося краевого дефекта левого бедра. Через 6 месяцев рентгенологически диагностирован рецидив ложного сустава с полным рассасыванием костного аутотрансплантата. При обследовании в нашей

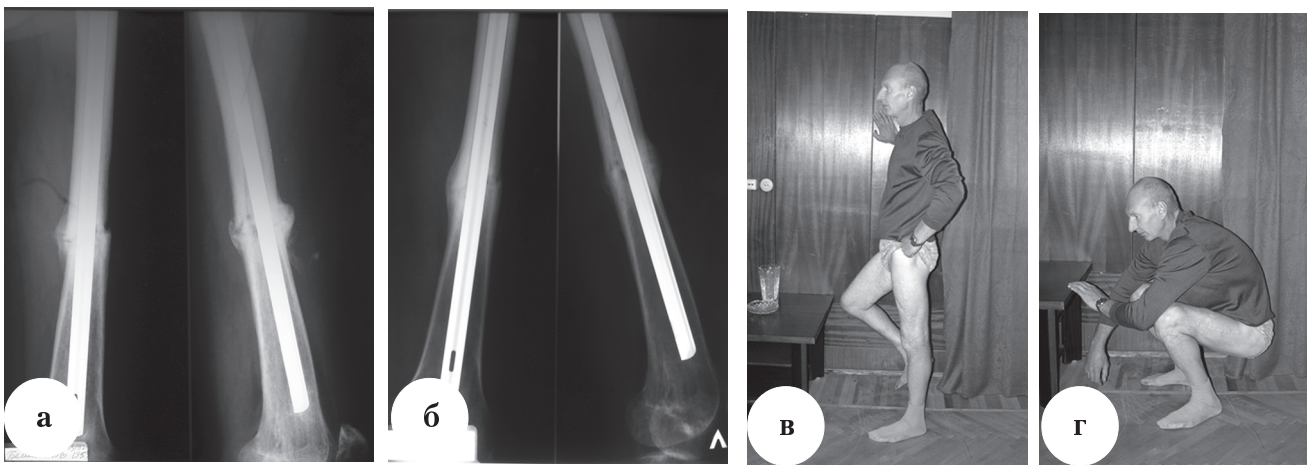
клинике данных за нестабильность имеющейся металлоконструкции не получено, и 20.10.2006 произведена пункционная аутотрансплантация в область костного дефекта: 5 мл костного мозга с 40 мг кристаллического химотрипсина (рис. 2 а). Через месяц после данного вмешательства рентгенологически отмечено появление первых, еще слабозаметных, признаков формирования костной мозоли (рис. 2 б). В течение второго месяца уже отмечалась активная минерализация формирующегося костного регенерата (рис. 2 в), которая завершилась сращением перелома к концу 4 месяца после операции (рис. 2 г).



**Рис. 2.** Рентгенологическая динамика сращения отломков в зоне ложного сустава левого бедра после пункционной аутотрансплантации костного мозга больного Ч., 22 лет: а – интраоперационный рентгеноконтроль; б – через месяц после операции; в – через 2 месяца; г – сращение через 4 месяца.

#### Следующее клиническое наблюдение

Больной Б., 49 лет, в результате травмы получил поперечный перелом в средней трети левого бедра, по поводу чего по месту жительства произведен интрамедуллярный остеосинтез. В течение 10 месяцев лечился амбулаторно с нагрузкой на оперированную конечность, однако перелом не сросся с образованием гипертрофического ложного сустава (рис. 3 а). При обследовании пациента данных за нестабильность отломков также не получено. 29.04.03 произведена пункционная аутотрансплантация 5 мл костного мозга с 40 мг химотрипсина. Больной продолжил восстановительное лечение амбулаторно с дозированной нагрузкой на конечность. Через 4 месяца констатировано сращение перелома бедра (рис. 3 б) с восстановлением функции конечности (рис. 3 в, г).

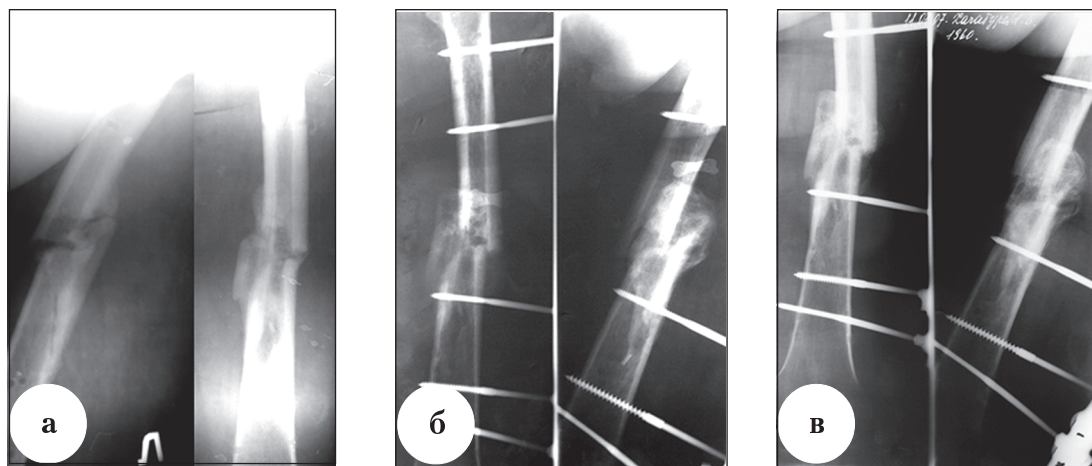


**Рис. 3.** Результат лечения больного Б., 49 лет, с ложным суставом левого бедра в условиях стабильной интрамедуллярной фиксации отломков: а – рентгенограмма до пункционной аутотрансплантации костного мозга; б – сращение отломков спустя 4 месяца; в, г – функция конечности через 4 месяца после операции.



Подобная ситуация возникает и при лечении переломов методом чрескостного внеочагового компрессионно-дистракционного остеосинтеза. В таких случаях при биомеханически правильно выполненном остеосинтезе стабильность отломков мы оценивали по прочности фиксации чрескостных элементов аппарата, определяющейся после его временной дестабилизации. Клинический пример

Больной Х., 46 лет, диагноз: перелом проксимальной трети и оскольчатый перелом средней трети левого бедра. По месту жительства произведен остеосинтез спице-стержневым аппаратом поврежденного сегмента конечности с фиксацией левой половины таза. Лечение в аппарате осуществлялось в течение 7 месяцев. Перелом проксимального отдела бедра сросся, однако в области его диафиза сращения отломков не получено (рис. 4 а). В том же лечебном учреждении произведен повторный остеосинтез бедра стержневым аппаратом, в котором лечение проводилось еще 6 месяцев (рис. 4 б). В связи с формированием ложного сустава был направлен в нашу клинику, где при диагностической дестабилизации аппарата нестабильности чрескостно стоящих стержней не обнаружено. Больному произведена пункционная аутоотрансплантация 5 мл костного мозга с 40 мг химотрипсина. Через 2 месяца после этой операции при рентгенологическом контроле обнаружено восстановление непрерывности кости (рис. 4 в).



**Рис. 4.** Рентгенограммы пациента Х., 46 лет, с ложным суставом в условиях стабильной чрескостной фиксации: а – несросшийся перелом диафиза бедра после лечения в аппарате в течение 7 месяцев; б – сформировавшийся ложный сустав через 6 месяцев после реостеосинтеза несросшегося перелома стержневым аппаратом, перед аутоотрансплантацией костного мозга; в – сращение отломков спустя 2 месяца.

Если прочность расположения стержней аппарата в кости существенно ослаблена, или вокруг них имелось воспаление тканей, то перед аутоотрансплантацией костного мозга производили ремонт аппарата.

Такую тактику хорошо иллюстрирует случай лечения больного В., 26 лет, который после открытого

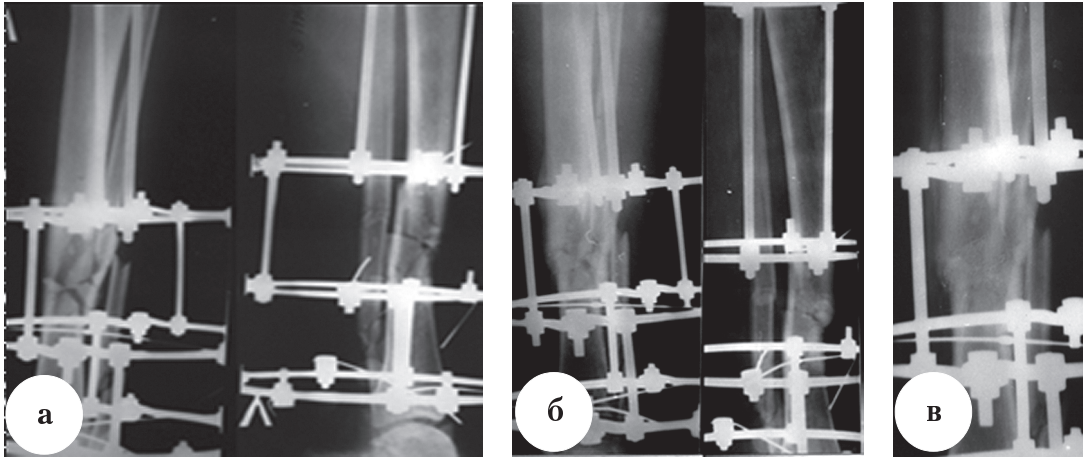
оскольчатого перелома обеих костей левой голени также лечился в условиях фиксации отломков компрессионно-дистракционным аппаратом (рис. 5 а). Через 6 месяцев на фоне отека голени, наличия воспаления тканей вокруг нескольких спиц сформировался ложный сустав большеберцовой кости (рис. 5 б). Был оперирован нами по разработанному способу с перепроведением спиц аппарата и выполнением остеотомии малоберцовой кости. Через 4 месяца диагностировано сращение отломков с восстановлением целостности кости (рис. 5 в).

Нестабильность отломков у больных, оперированных по поводу травмы с помощью погружных металлоконструкций, являлась показанием для смены фиксатора перед аутоотрансплантацией костного мозга. Это наиболее часто встречающийся сегодня вариант при развитии посттравматических нарушений костной регенерации – 59% пациентов в нашем исследовании. В таких случаях выбор нового метода фиксации зависел от состояния кожных покровов конечности, от доступа, необходимого для удаления предыдущей металлоконструкции, от состояния поврежденной кости и типа ложного сустава.

При отсутствии сращения кости в условиях накостного остеосинтеза производилось удаление пластины без открытия зоны повреждения кости и, тем более, без мобилизации отломков. Аутоотрансплантация костного мозга с химотрип-

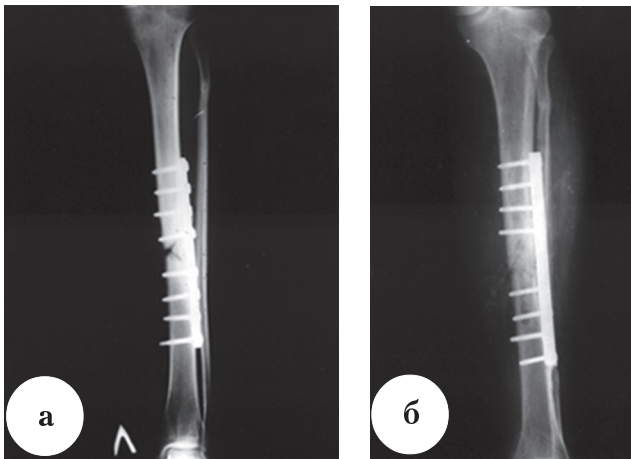
сином под рентгенологическим контролем производилась сразу же после фиксации кости новой пластиной и ушивания раны. Приводим соответствующее наблюдение.

Больная К., 24 лет, лечилась в течение 10 месяцев после накостного остеосинтеза пластиной по поводу закрытого перелома обеих костей левой голени. Тем



**Рис. 5.** Рентгенограммы больного В., 26 лет, с ложным суставом большеберцовой кости при недостаточно стабильной чрескостной фиксации отломков: а – стабильная фиксация отломков при лечении перелома костей голени; б – ложный сустав большеберцовой кости с потерей стабильности фиксации аппаратом перед перепроведением спиц и аутотрансплантации костного мозга; в – сращение через 4 месяца после операции.

не менее, при правильном стоянии отломков и технически безупречном проведении остеосинтеза по месту жительства сформировался ложный сустав большеберцовой кости с краевым дефектом кости (рис. 6 а). При нашем обследовании получены данные за нестабильность фиксации отломков пластиной, в связи с чем пункционная трансплантация 5 мл аутогенного костного мозга с 40 мг кристаллического химотрипсина произведена после завершения реостеосинтеза новой пластиной. Через 3 месяца непрерывность большеберцовой кости восстановлена (рис. 6 б).



**Рис. 6.** Рентгенограммы больной К., 24 лет, с ложным суставом и нестабильностью фиксации отломков на костной металлоконструкцией: а – перед операцией; б – сращение через 3 месяца после реостеосинтеза с аутотрансплантацией костного мозга.

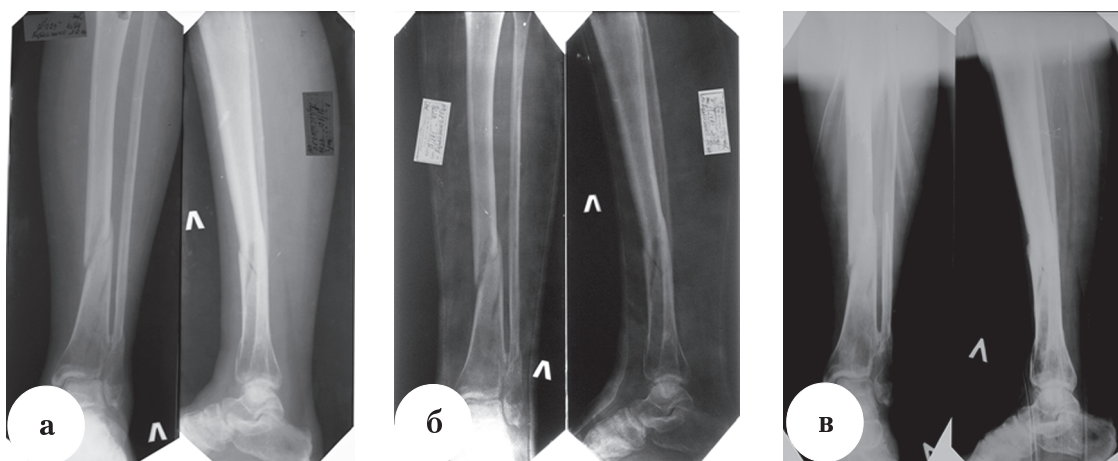
И последняя группа больных, у которых предыдущее лечение по поводу свежего перелома проводилось в иммобилизирующей повязке, составляют 3% всех наблюдений. Тактика лечения у этих больных определялась исходя из клини-

ческого состояния ложного сустава – «болтающийся» или «тугой», а также в зависимости от качества репозиции отломков.

При «болтающемся» ложном суставе или неудовлетворительном стоянии отломков преимущественно производился закрытый остеосинтез со стимуляцией остеогенеза по разработанному способу. «Тугой» ложный сустав считали показанием к аутотрансплантации костного мозга с химотрипсином со сменой иммобилизирующей повязки. В качестве примера можно привести такое наблюдение.

Больная К., 44 лет, после закрытого винтообразного перелома средней трети большеберцовой кости и дистальной трети малоберцовой кости находилась в течение 3 недель на скелетном вытяжении с последующей иммобилизацией конечности циркулярной гипсовой повязкой от средней трети левого бедра до головок плюсневых костей. Иммобилизация конечности – в течение 6 месяцев. После снятия повязки диагностирован несросшийся перелом большеберцовой кости на фоне сросшегося перелома малоберцовой кости (рис. 7 а). Существенной патологической подвижности отломков в области перелома обнаружено не было. В связи с этим 14.10.05 произведена пункционная аутотрансплантация 5 мл костного мозга с 40 мг кристаллического химотрипсина и иммобилизацией конечности укороченной функциональной полимерной повязкой (рис. 7 б). После операции больная передвигалась с помощью костылей с дозированной, постепенно увеличивающейся осевой нагрузкой и разработкой движений в коленном и голеностопном суставах. После снятия повязки через 3 месяца на рентгенограмме выявлено сращение перелома большеберцовой кости (рис. 7 в).

В результате лечения больных с посттравматическими нарушениями костной регенерации



**Рис. 7.** Рентгенограммы больной К., 44 лет, с несросшимся переломом и ограниченной патологической подвижностью между отломками: а – перед аутотрансплантацией костного мозга; б – после операции в укороченной полимерной повязке; в – сращение спустя 3 месяца.

наибольшая эффективность пункционного применения нативного аутогенного костного мозга, индуцированного кристаллическим химотрипсином, получена при замедленной консолидации и несросшихся переломах. Среди 9 пациентов с замедленной консолидацией сращение достигнуто во всех наблюдениях, а при несросшихся переломах – в 97,1% случаев. При лечении ложных суставов эффективность несколько снижается, до 84,6%, особенно при гипотрофических суставах (78,6%). При ложных суставах в сочетании с краевым костным дефектом из 6 пациентов сращение отломков наступило у четверых, что составляет 66,7%.

Средняя длительность операции при пункционной аутотрансплантации костного мозга по разработанному способу составляет 20 минут. По сравнению с костнопластическими операциями ее себестоимость оказалась меньше на 78,5%. Средняя длительность пребывания больного в стационаре составила 7 койко-дней (МЭС 79.290 – 25 к/д), что также существенно снижает общую стоимость лечения.

Таким образом, применение аутогенного костного мозга совместно с кристаллическим химотрипсином по разработанному способу позволяет восстанавливать непрерывность кости при посттравматических нарушениях костной регенерации в 89% случаев при невысокой стоимости лечения. Рентгенологическая динамика после операции в условиях стабильной фиксации отломков характеризуется появлением первых признаков костной мозоли уже через 4 – 5 недель с постепенно усиливающейся минерализацией ее на всем протяжении. В последующие 6 – 8 недель наблюдается уплотнение костной мозоли и сращение отломков, что по времени приближено к физиологическим срокам сращения перелома.

## Выводы

1. Нативный аутогенный костный мозг, индуцированный кристаллическим химотрипсином, обладает клинически значимыми остеогенными потенциями, обеспечивая восстановление целостности кости при посттравматических нарушениях остеогенеза с эффективностью 89%.

2. Пункционная аутотрансплантация костного мозга отличается небольшой трудоемкостью технического выполнения.

3. Разработанный способ характеризуется незначительной травматичностью и непродолжительностью вмешательства.

4. Применение костного мозга для восстановления целостности кости при несросшихся переломах и ложных суставах позволяет существенно сократить длительность пребывания больных в стационаре и общую стоимость их лечения.

## Литература

1. Деев, Р.В. Результаты трансплантации культуры аутогенных стромальных клеток костного мозга в область краевого дефекта длинных трубчатых костей. / Р.В. Деев [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2007. – № 2. – С. 57 – 63.
2. Лациник, Н.В. Влияние трипсинизации костного мозга на эффективность образования колоний фибробластов в монослойных культурах / Н.В. Лациник, С.Ю. Сидорович, А.Я. Фриденштейн // Бюл. exper. биологии и медицины. – 1981. – Т. 92, № 9. – С. 356 – 358.
3. Лациник, Н.В. Содержание стромальных колониеобразующих клеток (КОК<sub>Ф</sub>) в костном мозге мышей и клональная природа образуемых ими колоний фибробластов. / Н.В. Лациник [и др.] // Онтогенез. – 1986. – Т. 17, № 1. – С. 27 – 35.
4. Осепян, И.А. Лечение несращений, ложных суставов и дефектов трубчатых костей трансплантацией аутологичных костномозговых фибробластов, выра-

- щенных *in vitro* и помещенных на спонгиозный костный матрикс / И.А. Осепян, Р.К. Чайлахян, Е.С. Гарибян. // Ортопедия, травматология. — 1982. — № 9. — С. 59—61.
5. Остеогенные клетки и их использование в травматологии / А.К. Дулаев [и др.] // Медицинский академический журн. — 2003. — Т. 3, № 3. — С. 59—66.
6. Фриденштейн, А.Я. Проллиферативные и дифференциальные потенции скелетогенных костномозговых колониобразующих клеток / А.Я. Фриденштейн, Р.К. Чайлахян, Ю.В. Герасимов // Цитология. — 1986. — Т. 28, № 3. — С. 341—349.
7. Чобану, П.И. Стимуляция остеогенеза костномозговыми клетками при осложненных переломах / П.И. Чобану, Г.И. Лаврищева, А.С. Козлюк. — Кишинев : Штиинца, 1989. — 180 с.
8. Bab, J. Kinetics and differentiation of marrow stromal cells in diffusion chambers *in vivo* / J. Bab, B. Ashton [et al.] // J. Cell. Sci. — 1986. — Vol. 84, N 1. — P. 139—151.

## Контактная информация:

Склянчук Евгений Дмитриевич — к.м.н., заведующий отделением ортопедии Центра травматологии и ортопедии Дорожной клинической больницы им. Н.А. Семашко на станции Люблино, доцент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ Московского государственного медико-стоматологического университета  
E-mail: drevg@mail.ru