

УДК 616.718.4-001.5-085:612.115](045)

Використання аутофібрину для стимулювання остеорепарації в лікуванні переломів довгих кісток

В. В. Григор'єв

КЗ «Третя Черкаська міська лікарня швидкої медичної допомоги» Черкаської міської ради. Україна

The use of autofibrinum enriched with erythrocytes for the stimulation of reparative osteogenesis is one of the perspective trend of bioimplantology. The goal: to investigate the forming of bone regenerate under conditions of placing of autofibrinous clot around or between the bone fragments during the surgical treatment of patients with diaphyseal long bones fractures of extremities. Methods: the main group included 24 patients — 14 with acute fractures (tibia/fibula 5, humerus 1, femur 1, ulna 3, radius 4) and 10 with ununited fractures 4–6 month after initial trauma (humerus 5, tibia/fibula 2, forearm 2). 21 patients with acute diaphyseal fractures were included in the comparison group (tibia/fibula 8, forearm 9, humerus 4). The patients underwent osteosynthesis with LCP-plates, external fixators, intramedullary pin. Autofibrinum was produced according to J. Choukroun method. It was placed subperiostally with covering of fracture zone or in bone defect. Regeneration in the place of clot was assessed with radiography. The results: it was defined that 89.47 % patients of the main group had formation of bone regenerate of corresponding size with fragments healing. The expert assessment of X-ray films was performed by two independent specialist. Coefficient of agreement was equal to 0.8–1 according to Cohen's Kappa (complete matching). The formation of periosteal regenerate was noticed in 23.8 % patients of comparison group. However, its relative height (14 ± 2.4) % was significantly less comparing with the same index in main group (45 ± 10) %. Conclusion: usage of autofibrinum, produced according to J. Choukroun method, as a osteoplastic material in the surgical treatment of the long bones of extremities leads to forming of bone regenerate in the place of its location. Key words: diaphyseal fracture, treatment, autofibrinum, expert assessment, periosteal bone regenerate.

Одним из перспективных направлений биоимплантологии является применение аутофибрину, обогащенного тромбоцитами, для стимуляции репаративного остеогенеза. Цель: исследовать образование костного регенерата в условиях расположения аутофибринового сгустка вокруг или между отломков при хирургическом лечении пациентов с диафизарными переломами длинных костей конечностей. Методы: в основную группу с использованием аутофибрину вошло 24 пациента — 14 со свежими переломами (костей голени 5, плечевой кости 1, бедренной 1, локтевой 3, лучевой 4) и 10 с несращением отломков 4–6-месячной давности (плечевой кости 5, костей голени 2, предплечья 2). В группу сравнения включен 21 пациент со свежими диафизарными переломами (костей голени 8, предплечья 9, плечевой кости 4). Пациентам выполнен остеосинтез LCP-пластинами, аппаратами внешней фиксации, интрамедуллярной спицей. Аутофибрин получали по методу J. Choukroun, размещали периостально с перекрытием зоны перелома или в костном дефекте. Регенерацию в месте расположения сгустка оценивали рентгенологически. Результаты: установлено, что у 89,47 % пациентов основной группы в области периостального расположения фибрина образовался костный регенерат соответствующего размера со сращением отломков. Проведенное экспертное оценивание рентгенограмм двумя независимыми специалистами выявило коэффициент согласования 0,8–1 по Cohen's Kappa (полное согласование). В контрольной группе в 23,8 % случаев отмечено образование периостального регенерата. Причем его относительная высота ($14 \pm 2,4$) % была значительно меньше показателей основной группы (45 ± 10) %. Выводы: использование аутофибрину, полученного по методу J. Choukroun, как остеопластического материала при хирургическом лечении диафизарных переломов длинных костей конечностей приводит на месте его расположения к образованию костного регенерата. Ключевые слова: диафизарный перелом, лечение, аутофибрин, экспертная оценка, периостальный костный регенерат.

Ключові слова: діафізарний перелом, лікування, аутофібрин, експертне оцінювання, періостальний кістковий регенерат

Вступ

Серед переломів кісток кінцівок трапляються випадки з підвищеним ризиком незрощення відламків. Передусім це стосується переломів, які виникли від дії високоенергетичного травмувального агента та супроводжуються значним обсягом руйнування тканин сегмента з утворенням їх первинних дефектів [3]. Деякі фахівці [4, 5] звертають увагу на важливу роль фібрин-кров'яного згустку, який утворюється біля відламків у першу добу після травми, оскільки від його форми залежить подальший процес формоутворення кісткового регенерату. Дослідники спостерігали переломи з поширеною зоною руйнування м'яких тканин, коли не утворювався суцільний та локалізований згусток, який з'єднує відламки. Такий тип перелому віднесений до несприятливого у формуванні кісткового регенерату. Крім того, прилеглі до зони перелому м'які тканини можуть бути додатково травмовані внаслідок хірургічного доступу для встановлення накісткового фіксатора. Розгерметизація зони перелому, наявність металу, медикаментозна гемоделиція, а також використання нестероїдних протизапальних препаратів суттєво знижують можливе утворення достатнього за об'ємом фібрин-кров'яного згустку в навколівідламковій зоні, що негативно впливає на процес регенерації.

Водночас існує думка, що фібрин відіграє важливу роль у регенерації кісткової тканини [6], а в останнє десятиріччя почав розвиватися науковий напрямок стимуляції остеорепації аутоплазмою та аутофібрином, збагаченими тромбоцитами. Зокрема, у 2001 році J. Choukroun і співавт. [7] для стимуляції репаративного остеогенезу в стоматологічній імплантології запропонували використовувати аутофібрин, насичений тромбоцитами, який отримували шляхом центрифугування венозної крові пацієнта відразу після її забору без додавання антикоагулянту. Інші фахівці [8] за допомогою електронної мікроскопії дослідили морфологію та клітинний склад фібринового згустку, отриманого за J. Choukroun [7]. Встановлено, що всі тромбоцити, які містилися в збірній крові, опинилися в фібриновому матриксі, але розподілилися на території згустку нерівномірно. Найбільша концентрація тромбоцитів виявлена в нижньому шарі фібрину, який прилягає до червоної частини згустку. Для стимуляції остеорепації використовували також плазму, збагачену тромбоцитами, яку, на відміну від методу Choukroun, отримували шляхом подвійного центрифугування крові, а потім плазми разом із консервантом, котрий блокував реакцію фібриноутворення. Концентрат тромбоцитів та інших

елементів білої крові в тканини вводили ін'єкційно, щоб стимулювати регенерацію. Слід підкреслити, що описані способи стимуляції регенерації кістки використовують переважно в стоматології.

Щодо стимуляції регенерації кістки в дірчастому дефекті великогомілкової кістки кроликів виконана дисертаційна робота [2], в якій автор експериментально встановив позитивний ефект від застосування збагаченого тромбоцитами фібринового гелю разом із губчастим автотрансплантатом.

Якщо розглядати можливість застосування аутофібрину для лікування переломів кісток, то необхідно з'ясувати механізм його впливу на утворення кісткового регенерату. На нашу думку, існує два варіанти, перший і головний: власне фібрин є первинним механічним матриксом, який програмує форму майбутнього регенерату та забезпечує умови для міграції і фіксації клітин (ендотеліоцитів і механоцитів). Їм необхідна механічна матриця для закріплення та розвитку, а потім і для виконання функції. Серед субстанцій, які оточують відламки, фібрин — єдине ідеальне середовище для вrostання судин і клітин на відміну від рідини (сироватці крові з еритроцитами). Другий варіант стосується ролі тромбоцитів. Незважаючи на доведений нерівномірний розподіл цих клітин у фібриновому згустку [8], існує можливість тотального насичення фібрину тромбоцитарними факторами росту, які вивільнилися під час процесу коагуляції.

Мета роботи: дослідити утворення кісткового регенерату за умов розташування аутофібринового згустку періостально або між відламками під час хірургічного лікування пацієнтів з переломами довгих кісток кінцівок.

Матеріал та методи

Аутофібрин як пластичний матеріал для стимуляції репаративного остеогенезу використали у 24 пацієнтів з переломами довгих кісток кінцівок. Серед них зі свіжою травмою було 14 осіб (кістки гомілки — 5, плечова кістка — 1, стегнова — 1, ліктьова — 3, променева — 4). Відкритих переломів було 4, закритих 10. У 5 випадках переломи виникли внаслідок прямої травми, а саме: ДТП, удари важкими предметами, відкриті травми під час роботи з різальними електроінструментами. У 7 випадках спостерігали посттравматичний дефект кісткової тканини різного розміру. У решти 10 хворих зафіксовано незрощення відламків 4–6-місячної давнини, яке локалізувалося на рівні плечової кістки (5), кісток гомілки (2) та передпліччя (3).

У разі свіжих переломів використовували відкриту репозицію відламків та їх остеосинтез накіст-

ковою пластиною (9), апаратом зовнішньої фіксації (АЗФ) (4), інтрамедулярно спицею (1). Аутофібрином заповнювали наявний міжвідламковий дефект, а також розміщували його накістково, перекриваючи площину перелому. У випадку переломів, які не зрослися, виконували підокісний доступ до місця контакту відламків, видаляли розташовану між ними сполучну тканину і фіксували їх пластиною (10). Аутофібрин розміщували аналогічно, як і у випадках свіжої травми. З метою порівняльного аналізу була додатково відібрана контрольна група хворих (21 особа) зі свіжими діафізарними переломами, яким виконували відкриту репозицію відламків та накістковий остеосинтез LCP-пластинами, але без застосування аутофібрину. Усіх пацієнтів проліковано в період з 2011 до 2014 рр.

Аутофібрин готували в операційній до або під час операції за методикою J. Choukroun [7]. Спочатку набирали кров пацієнта з кубітальної або підключичної вени шприцем у стерильні пластикові пробірки об'ємом 50 мл, в яких знаходилися кульки, покриті оксидом кремнію (SiO_2). У лабораторній центрифугі СМ-6М пробірки (1–3 шт.) з кров'ю центрифугували 10 хв зі швидкістю 2500–3500 об/хв. Об'єм отриманого згустку залежав від вмісту фібриногену в крові та становив від 5 до 30 cm^3 в одній пробірці. Стерильним інструментом згустки діставали з пробірок, відділяли «еритроцитарний хвіст» з кульками. Марлевими серветками віджимали рідку фракцію, дещо зменшуючи його розміри. У більшості пацієнтів (19) отриманий аутофібриновий згусток (згустки) розміщували накістково щоб він перекривав міжвідламкову щілину та займав від 1/3 до 1/2 периметру кістки. У решті випадків (5) був первинний дефект кісткової тканини, який і заповнювали аутофібрином. Фотографували відкриту рану, фіксуючи положення фібринового згустку. Окістно-м'язовий футляр над фібрином і далі всю рану пошарово зашивали без дренивання.

Відразу після операції виконували рентгенографію в такій проекції, щоб на зображенні візуалізувати той край кістки, до якого прилягав фібриновий згусток. На рентгенограмі маркером відмічали періостальну зону, яка відповідала його розташуванню. Позицію кінцівки відносно касети фотографували, щоб наступні рентгенологічні дослідження виконувати в тій самій проекції через 1,5; 3 і 6 міс. після операції.

Оцінюючи отримані рентгенограми, ми виходили з того, що достовірно встановити розвинення кісткового регенерату на місці згустку можна лише за умов періостального його розташування. Тому саме таку групу з 19 хворих як основну обрано для

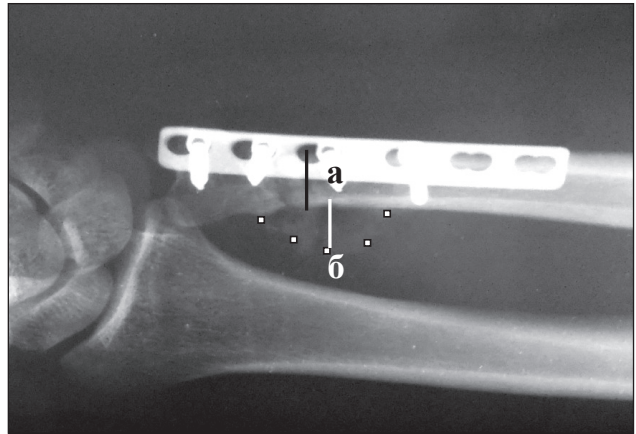


Рис. 1. Рентгенограма хворого через 1,5 міс. після операції з використанням аутофібрину, наведено схему вимірювання висоти періостального кісткового регенерату

аналізу результатів. Серед них було 9 зі свіжими переломами і 10 із переломами, які не зрослися. Результат оцінювали за частотою утворення періостального кісткового регенерату в місці розташування аутофібрину з оцінкою достовірності для вибірки за В. С. Генесом [1]. Порівняння проводили з контрольною групою за наявністю/відсутністю періостального кісткового регенерату та його висотою у відносних одиницях. На рентгенограмі вимірювали лінійкою ширину кістки (а) та висоту періостального регенерату (б) і вираховували його відносний розмір (у відсотках) до поперечника кістки (рис. 1).

Якщо фібриновий згусток розміщували в дефекті, кістковий регенерат в цьому місці візуалізувати на рентгенограмі в перші два місяці було складно через суперпозицію стінок дефекту (5 хворих).

Для уникнення суб'єктивізму щодо появи періостального кісткового регенерату на місці розташування аутофібрину ми провели незалежне експертне оцінювання отриманих результатів за Cohen's Карра [9]. Методика полягає в статистичному визначенні коефіцієнта збігу під час оцінювання результатів незалежними експертами — двома співробітниками ДУ «ІПХС ім. проф. М. І. Ситенка НАМН» із науковим ступенем доктора медичних наук. Експерти отримали рентгенограми та фотографії відкритої операційної рани у вигляді презентації, а також перелік 19 хворих, в якому необхідно було позначити «так» або «ні» щодо наявності кісткового регенерату в зоні, де розміщували згусток.

Результати та їх обговорення

Треба зауважити, що ми отримали різний об'єм утвореного фібрину (5–30 cm^3) з однакового

об'єму крові. Імовірно, це можна пояснити різною концентрацією фібриногена в крові, не виключаючи інших факторів.

В основній групі хворих з діафізарними переломами, де аутофібрин був розташований періостально (19 осіб), через 3–6 міс. зафіксовано зрощення відламків у 18, причому в 17 (89,47 %) пацієнтів на місці розташування аутофібрину утворився періостальний кістковий регенерат. Обидва експерти дали 17 позитивних відповідей з 19 випадків, що дорівнює коефіцієнту погодження 0,8–1 за Cohen's Карра (повне погодження). Результати порівняльного аналізу наведені в таблиці.

У контрольній групі періостальний регенерат утворився лише у 5 хворих (23,8 %), що достовірно менше порівняно з основною групою (89,47 %), причому відносна висота регенерату в пацієнтів контрольної групи була незначною і становила ($14 \pm 2,4$) % відносно поперечника кістки. Здебільшого зрощення відбувалося за інтрамедіарним типом, що підтверджує раніше встановлену закономірність. У випадку застосування аутофібрину періостальний регенерат мав значно більші розміри, які відповідали розмірам згустку ($p < 0,05$).

Клінічний приклад 1

Пацієнт Г., 73 роки, у результаті удару металевою трубою отримав відкритий перелом діафіза ліктьової кістки лівого передпліччя зі зміщенням відламків (рис. 2, а). На 3-ю добу після травми виконано хірургічне втручання — відкриту репозицію відламків, фіксацію LCP-пластиною з пластиною зони перелому аутофібрином. Згусток об'ємом 25 см³ розмістили накістково на волярну поверхню променевої кістки, протилежну ділянці розташування пластини (рис. 2, б). На рентгенограмі, виконаній відразу після операції, зону розташування згустку помітили маркером (рис. 2, в). Через 1,5 міс. на контрольній рентгенограмі, виконаній у тій самій проекції, у зоні з аутофібриновим згустком візуалізували періостальний кістковий регенерат, який за розміром приблизно відповідав розміру згустку (рис. 2, г).

В однієї хворої з несправжнім суглобом обох кісток передпліччя в дистальній третині (основна група) кісткового зрощення не виявили, але відмітили утворення кісткового регенерату в місцях розташування аутофібрину.

Клінічний приклад 2

Пацієнтка В, 66 років, діагноз: несправжні суглоби дистального відділу кісток передпліччя (рис. 3, а). Травму отримала внаслідок падіння на руку 4 міс. тому, лікування консервативне. У пацієнтки виявлено супутнє захворювання — бронхіальну астму, через що вона приймає гормональні препарати. Виконано пластику несправжніх суглобів кортикально-губчастими автотрансплантатами та аутофібрином в об'ємі 30 см³, поміщеному параосально, і фіксацію відламків LCP-пластинами (рис. 3, б, в). Через 3 міс. виник перелом фіксаторів, але в зоні, де був розміщений аутофібрин, утворився кістковий регенерат (рис. 3, г). У решти 5 хворих аутофібрин використали для заповнення міжкісткового дефекту, який утворився в результаті руйнування губчастої кістки або видалення вільних відламків компактною кістки. Оскільки зона пластики була оточена як мінімум з трьох сторін кісткою, очевидні рентгенологічні ознаки утворення кісткового регенерату в цьому місці ідентифікувати виявилось складно. У всіх випадках зафіксовано зрощення відламків у відповідні терміни.

Клінічний приклад 3

Наступний клінічний випадок свідчить, що дефект після аутофібринопластики заповнився кісткою (рис. 4).

Пацієнт Н., 42 роки, у результаті падіння на лікоть з висоти 2 м отримав черезвиростковий перелом плечової кістки. На 2-у добу після травми виконано відкриту репозицію відламків, фіксацію двома LCP-пластинами. У результаті видалення декількох вільних відламків латеральної колони утворився міжфрагментарний дефект шириною 7 мм, який заповнили аутофібриновим згустком (рис. 4, а). На рентгенограмі через 1,5 міс. після операції на місці розташування аутофібрину спостерігали утворення кісткової тканини (рис. 4, б) (вказана стрілкою).

Таким чином, у більшості хворих, яким виконано накістковий остеосинтез, спостерігали утворення періостального регенерату, що не характерно для умов жорсткого з'єднання відламків заглибними металевими конструкціями. Загальновизнано, що періостальне зрощення діафізарного перелому відбувається за умов рухомості відламків. У разі остеосинтезу, коли жорстко (без рухомості) з'єд-

Таблиця

Частота утворення періостального кісткового регенерату та його висота у хворих основної та контрольної груп

Група	Частота, %	Відносна висота періостального регенерату, %
Контрольна (21 хворий)	23,80	$14 \pm 2,40$
Основна (19 хворих)	89,47	45 ± 10

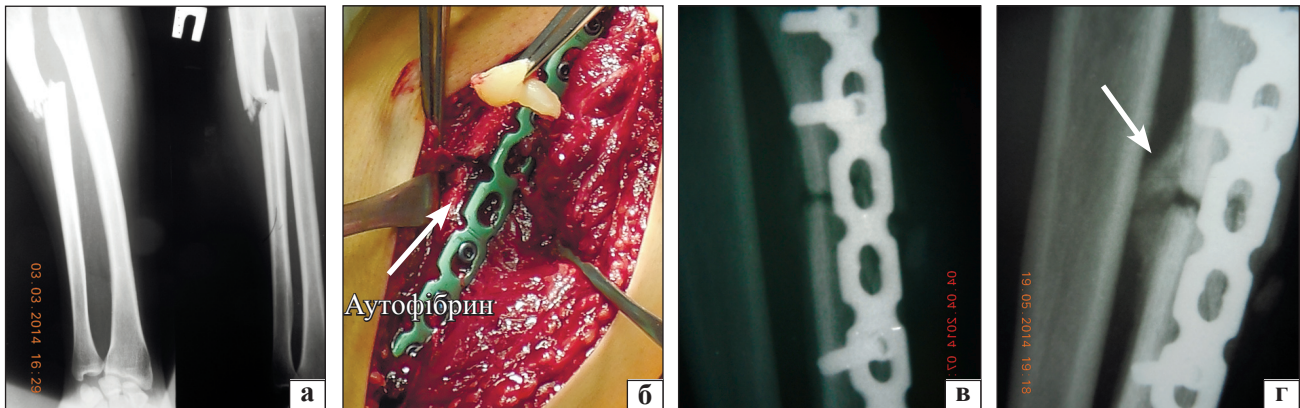


Рис. 2. Пацієнт Г., 73 роки. Рентгенограми до (а), відразу (в) та через 1,5 міс. (г) після операції. Операційна рана та зона укладання аутофібрину (б)

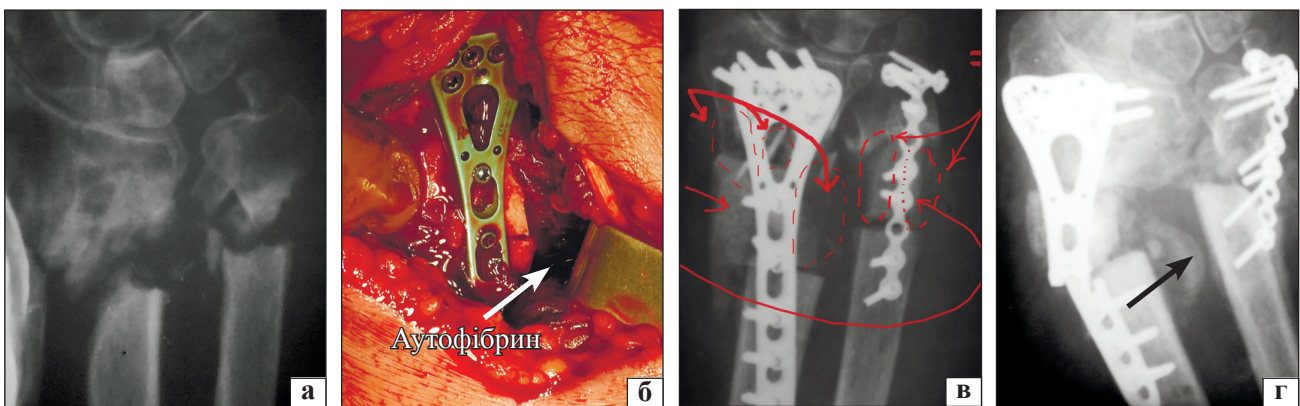


Рис. 3. Пацієнтка В., 66 років: рентгенограми до (а), відразу (в) та через 3 міс. (г) після операції. Операційна рана (б), стрілками вказано зони розташування аутофібрину

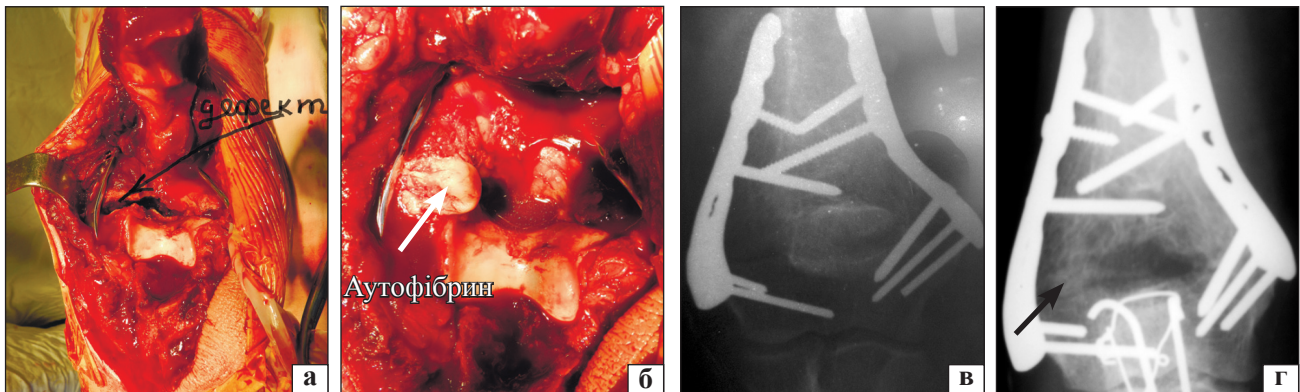


Рис. 4. Пацієнт Н., 42 роки. Операційна рана з візуалізацією дефекту (а); розташування фібринового згустку в міжфрагментарному дефекті (б); рентгенограми відразу (в) та через 2 міс. після операції (г)

нуються відламки, зрощення відбувається шляхом утворення невеликого за об'ємом регенерату, який не є позитивним явищем. Отримані результати свідчать, що, окрім рухомості відламків та напруження параосальних тканин, яке з нею пов'язано, на утворення періостального регенерату впливає і наявність фібрину у відповідній зоні. Це підтверджується також тим, що періостальний регенерат частіше утворюється в разі закритих пе-

реломів, які лікуються консервативно, коли навколо відламків зберігається фібрин-кров'яний згусток. Можна припустити, що саме фібрин у навколо-відламковій зоні є першою і головною умовою утворення періостального регенерату, оскільки в ньому виникають напруження. Гематома (рідина) для цього непридатна, а окістя і м'язи, хоча і можуть бути в напружено-деформованому стані, але зазвичай не трансформуються в кістковий

регенерат. Отже, періостальний регенерат може формуватися на тій субстанції, яка знаходиться між окістям з м'язами та кістковими поверхнями. Цією первинною субстанцією може бути лише фібрин у різних структурних формах, і від його наявності залежить форма і локалізація майбутнього регенерату. За результатами представленої роботи можна рекомендувати використовувати аутофібрин для стимуляції періостальної регенерації у випадках відкритої репозиції відламків і особливо в разі застосування заглиблених фіксаторів.

Питання про роль тромбоцитів та тромбоцитарних факторів росту в процесі утворення кісткового регенерату залишається нез'ясованим. Імовірно, що серед вказаних факторів є такі, що спрямовують диференціацію малодиференційованих мезенхімальних клітин в остеобласти, в результаті чого на території фібрину первинно утворюється губчаста кісткова тканина. Необхідні подальші дослідження в цьому напрямку.

Висновки

Використання аутофібрину, отриманого за методикою J. Choukroun, як пластично-стимуляційного матеріалу в хірургічному лікуванні діафізарних переломів довгих кісток призводить до утворення кісткового регенерату на місці розташування фібринового згустку.

Список літератури

1. Генес В. С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических

- исследований / В. С. Генес. — М.: Наука, 1967. — 208 с.
2. Зубенко А. Г. Оптимізація перебігу репаративного остеогенезу при переломах великогомілкової кістки (експериментально-клінічне дослідження): автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. Г. Зубенко. — Київ, 2011. — 19 с.
3. Оксимец В. М. Клеточно-тканевые технологии в лечении нарушенной репаративного остеогенеза и дефектов костной ткани: теоретическое обоснование и возможности клинического использования (экспериментально клиническое исследование): дис. ... докт. мед. наук; 14.00.22 — «Травматология и ортопедия» / В. М. Оксимец. — Харьков, 2015. — 334 с.
4. Особенности формирования, структурно-механические свойства фибрин-кровяного сгустка и его значение для регенерации кости / А. К. Попсуйшапка, В. А. Литвишко, Н. А. Ашукина, З. Н. Данишук // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2013. — № 4. — С. 5–12, doi: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-5987201345-12>.
5. Роль фибринового сгустка и механических напряжений в нем в процессе образования первичного костного регенерата при переломе кости / А. К. Попсуйшапка, В. А. Литвишко, Н. А. Ашукина, О. А. Подгайская // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2010. — № 3. — С. 22–27, DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872010322-27>.
6. Хелимский О. К. Об остеопластических свойствах фибрина излившейся крови / О. К. Хелимский // Труды Ленинградского института травматологии и ортопедии. — 1956. — № 5. — С. 64.
7. An opportunity in perio-implantology: the PRF / J. Choukroun, F. Abba, C. Schoeffler, A. Vervelle // *Implantodontie*. — 2000. — Vol. 42. — P. 55–62.
8. Three dimensional architecture and cell composition of a choukroun's patelet-rich fibrin clot and membrane / D. M. Dohan Ehrenfest, M. Del Corso, A. Diss [et al.] // *J. Periodontol.* — 2010. — Vol. 81 (4). — P. 546–555.
9. Sim J. The Kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements / J. Sim, C. C. Wright // *Physical Therapy*. — 2005. — Vol. 85. — P. 257–268.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-5987201545-10>

Стаття надійшла до редакції 10.07.2015

THE USE OF AUTOFIBRINUM FOR THE STIMULATION OF OSTEOREPARATION IN THE TREATMENT OF LONG BONES FRACTURES

V. V. Grigorjev

Cherkasy City Hospital ambulance № 3. Ukraine