

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ОБОГАЩЕННОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ В ЛЕЧЕНИИ ЛОЖНЫХ СУСТАВОВ БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ

EFFICACY OF PLATELET-RICH PLASMA APPLICATION IN THE TREATMENT OF TIBIAL NONUNION

**G. Kesyan
O. Kesyan
T. Latyrova
R. Urazgildeev
G. Karapetyan
I. Arsenyev
E. Vanyan
F. Pashkov**

Summary. Tibial nonunion is a severe orthopedic condition characterized by impaired fracture healing and a significant decline in patients' quality of life. This study evaluates the effectiveness of platelet-rich plasma (PRP) application in treating post-traumatic tibial nonunion. A total of 52 patients were included in the study, divided into two groups: the PRP-treated group and the control group. Assessment was based on radiographic findings, clinical indicators, and functional outcomes. The analysis demonstrated that PRP significantly accelerates bone healing, reduces consolidation time, and promotes functional recovery. However, no statistically significant differences in long-term functional outcomes were observed between the groups. The study confirms the feasibility of using PRP as an adjunctive method in the complex treatment of nonunions, enhancing bone regeneration processes.

Keywords: nonunion, tibial fracture, platelet-rich plasma, PRP, bone regeneration, orthopedic surgery, osteosynthesis methods.

Кесян Гурген Абавенович

доктор медицинских наук, Врач травматолог-ортопед,
зав. 8-м травматолого-ортопедическим отделением,
ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Кесян Овсеп Гургенович

кандидат медицинских наук,
врач травматолог-ортопед, старший научный
сотрудник, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»
offsep@yandex.ru

Латырова Тамара Тагировна

Врач-стажер травматолог-ортопед, ординатор,
ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»
latyrova.tamara@yandex.ru

Уразгильдеев Рашид Загидуллович

доктор медицинских наук, Врач травматолог-ортопед,
ведущий научный сотрудник,
ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Карапетян Григорий Сергеевич

кандидат медицинских наук, Врач травматолог-
ортопед, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Арсеньев Игорь Геннадьевич

кандидат медицинских наук, Врач травматолог-
ортопед, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Ванян Эдуард Сергеевич

Аспирант, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Пашков Феодор Сергеевич

Аспирант, ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова»

Аннотация. Ложные суставы большеберцовой кости представляют собой серьезную ортопедическую проблему, характеризующуюся нарушением консолидации перелома и значительным снижением качества жизни пациентов. В данной работе проведен анализ эффективности применения обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP) при лечении посттравматических ложных суставов. В исследовании приняли участие 52 пациента, разделенных на две группы: основную (с PRP) и контрольную. Оценка проводилась на основе рентгенологических данных, клинических показателей и функциональных результатов. Анализ продемонстрировал, что применение PRP значительно ускоряет процесс сращения костных отломков, снижает сроки консолидации и способствует восстановлению функции конечности. Однако статистически значимой разницы в долгосрочных функциональных результатах между группами выявлено не было. Исследование подтверждает целесообразность использования PRP в комплексной терапии ложных суставов как метода, улучшающего процессы регенерации костной ткани.

Ключевые слова: ложный сустав, большеберцовая кость, обогащенная тромбоцитами плазма, PRP, регенерация кости, ортопедическая хирургия, методы остеосинтеза.

Введение

По данным исследований, ложные суставы и дефекты длинных костей нижних конечностей представляют собой группу осложнений различных повреждений опорно-двигательного аппарата, и в структуре общей инвалидности при травмах на долю пациентов данной нозологической формы приходится 7,8–33,1 % случаев [1]. По оценкам, доля нарушенного сращения большеберцовой кости составляет 2,5–11 % от всех переломов большеберцовой кости, что является самым высоким показателем среди всех длинных трубчатых костей [2].

Ложный сустав представляет собой полиморфное патологическое состояние, характеризующееся замедлением процессов консолидации перелома при наличии условий, способствующих формированию патологической подвижности в пределах поврежденного сегмента конечности. Данное состояние сопровождается нарушением кровообращения в области костных отломков и стойкими гемодинамическими изменениями в пораженном сегменте. При этом свободные концы костных фрагментов выполняют функцию псевдосуставных поверхностей, а роль суставной капсулы берет на себя образующаяся соединительнотканная структура, нередко содержащая синовиальную жидкость [3].

В обогащенной тромбоцитами плазме (PRP) концентрация клеточных элементов в несколько раз превышает физиологический уровень [4]. Биологическая активность PRP основана на постепенном и сбалансированном высвобождении пула белков и факторов роста таких, как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), фактор роста фибробластов (FGF-b), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и эпидермальный фактор роста (EGF), которые, в свою очередь, играют важную роль в заживлении и регенерации костной ткани [4–6].

В данном исследовании целью был сравнительный анализ результатов лечения ложного сустава большеберцовой кости, с использованием современных стратегий стимуляции консолидации таких как PRP (plated rich plasma — обогащенная тромбоцитами плазма) с исследованием эффективности данной технологии. Для целей данного исследования мы определили «ложный сустав», как отсутствие формирования консолидации на линии перелома в течение как минимум 9 месяцев и отсутствие признаков заживления перелома в течение 3 месяцев.

Пациенты и методы

В качестве критериев включения явились наличие посттравматического асептического ложного сустава

в течение как минимум 9 месяцев и отсутствие рентгенологических признаков сращения переломов в течение последних 3 месяцев. Критериями исключения стали — ложный сустав вследствие патологического перелома, наличие системной инфекции, наличие аутоиммунных и неопластических заболеваний. Были ретроспективно проанализированы пациенты с ложным суставом большеберцовой кости, прошедшие лечение с 2011 по 2020 годы. В соответствии с критериями включения и исключения в исследовании были задействованы 52 пациента. Пациенты были разделены на две группы, в одной из которых интраоперационно применена имплантация PRP.

В группе с имплантацией PRP было 27 пациентов, а в контрольной группе — 25 пациентов. Обе группы сравнивались по демографическим характеристикам, времени сращения переломов и функциональным показателям. Были получены предоперационные стандартные рентгенограммы в переднезадней и боковой проекциях и проведена компьютерная томография в тех случаях, когда были выявлены сомнения в заживлении кортикального слоя.

При формировании хирургического доступа было отмечено, что дифференцировка тканей снижена, анатомические структуры смещены, деформированы, рубцово изменены. Для лучшей визуализации зоны ложного сустава, а также репозиции костных отломков с целью устранения осевой и ротационной деформации, большеберцовая кость в зоне ложного сустава скелетировалась циркулярно. Во всех случаях производилось вскрытие костномозговых каналов с удалением рубцовых тканей и костных фрагментов. Склерозированные концы костных отломков этапно резецировались на протяжении 0,3–2 см до жизнеспособного участка ткани. Жизнеспособность оценивалась по наличию капельного просачивания из поверхности сечения кости после резекции, являющегося признаком сохранившейся васкуляризации. Резекция предпочтительно производилась костными кусачками, а не электропилой, для снижения теплового воздействия на кость. После восстановления оси голени производился металлоостеосинтез. Во всех случаях произведен остеосинтез пластиной с угловой стабильностью. Данный метод фиксации выбран, как единственный позволяющий добиться абсолютной стабильности. При наличии костных дефектов в зоне контакта костных отломков, производилась костная аутопластика трансплантатом из гребня подвздошной кости с одновременной имплантацией PRP-геля. Также, во всех случаях первым этапом выполнялась остеотомия м/б кости на границе в/3 и с/3. Это давало возможность выполнить репозицию, устранить деформацию и добиться необходимой компрессии после резекции зоны ложного сустава. Остеотомия производилась с учетом анатомо-топографических особенностей малоберцового нерва.

Пациенты в обеих группах находились под наблюдением до тех пор, пока не произошла консолидация перелома. Наблюдение проводилось каждые 3 месяца после операции. В последующие периоды были проведены рентгенологические исследования. Было принято во внимание появление рентгенологических признаков сращения переломов.

Шкала LEFS (Lower Extremity Functional Scale — функциональная шкала для нижних конечностей) была использована для оценки функциональных возможностей пациентов на заключительном этапе наблюдения. В интра- и послеоперационном периодах развитие осложнений не отмечалось. Применение PRP не привело к увеличению времени операции и осложнениям ни у одного из пациентов. Полная консолидация переломов была достигнута у всех пациентов.

Данные, полученные в результате исследования, были статистически обработаны с помощью стандартных программ. В качестве описательных статистических методов при оценке данных использовались число, процент, среднее значение и стандартное отклонение.

Данные анализировали в SPSS v.26. Количественные переменные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение (SD), категориальные — как n (%). Для сравнения групп использовали t-критерий Стьюдента (нормальное распределение) и U-критерий Манна-Уитни (ненормальное распределение). Категориальные переменные сравнивали с помощью χ^2 или точного критерия Фишера. Многофакторный регрессионный анализ провели для оценки влияния PRP, возраста и типа псевдоартроза на время консолидации. Уровень значимости: $p < 0,05$.

Параметр	Группа PRP (n=27)	Контроль- ная группа (n=25)	Статисти- ческая значимость (p-value)
Пол			
Мужчины (%)	14 (51,8 %)	15 (60,0 %)	0,632
Женщины (%)	13 (48,2 %)	10 (40,0 %)	
Возраст			
	50,5 (25–77) лет	48,9 (25–75) лет	0,894
Тип псевдоартроза			
Атрофический псевдоартроз (%)	18 (64,3 %)	18 (68,0 %)	0,598
Гипертрофический псевдоартроз (%)	9 (35,7 %)	7 (32,0 %)	

Параметр	Группа PRP (n=27)	Контроль- ная группа (n=25)	Статисти- ческая значимость (p-value)
Механизм травмы			
Дорожно-транспортное про- исшествие (%)	17 (57,2 %)	13 (43,0 %)	0,776
Падение (%)	15 (42,8 %)	12 (57,0 %)	
Тип перелома			
Открытый перелом (%)	2 (7,1 %)	1 (10,0 %)	0,619
Закрытый перелом (%)	25 (92,9 %)	24 (90,0 %)	

Из 52 пациентов, включенных в исследование, 26 (45,8 %) были мужчинами и 26 (54,2 %) — женщинами. Из 27 пациентов в группе PRP 14 (51,8 %) были мужчинами и 13 (48,2 %) — женщинами, в то время как 15 (60,0 %) из 25 пациентов в контрольной группе были мужчинами и 10 (40 %) — женщинами. Статистически значимой разницы между двумя группами по признаку пола не было ($p: 0,632$). Средний возраст пациентов в группе PRP составил 50,5 лет (диапазон: 25–77 лет), по данным средний возраст пациентов в контрольной группе составил 48,9 (диапазон: 25–75) ($p: 0,894$). В группе PRP у 18 (64,3 %) пациентов из псевдоартрозов были атрофический псевдоартроз и у 9 (35,7 %) был гипертрофический псевдоартроз. В контрольной группе у 18 (68,0 %) пациентов был атрофический псевдоартроз, а у 8 (32,0 %) пациентов — гипертрофический псевдоартроз. Статистически значимых различий между двумя группами по типам псевдоартроза выявлено не было ($p: 0,598$). Механизм травмы был обусловлен дорожно-транспортным происшествием у 15 (57,2 %) пациентов в группе PRP и у 13 (43,0 %) пациентов в группе PRP. Пациенты в контрольной группе: 1 пациент (7,1 %) в группе PRP и 1 пациент (10,0 %) в контрольной группе получили перелом в результате дорожно-транспортного происшествия, не связанного с транспортным средством. Падение стало причиной травмы у 5 (35,7 %) пациентов в группе PRP и у 4 (40,0 %) пациентов в контрольной группе. В то время как у 2 (7,1 %) пациентов в группе PRP был открытый перелом, у 25 (92,9 %) пациентов был закрытый перелом, у 1 (10,0 %) пациента в контрольной группе был открытый перелом, и у 24 (90,0 %) пациентов был закрытый перелом. Не было выявлено различий между двумя группами по типу перелома ($p: 0,619$) и типу травмы ($p: 0,776$).

Подготовка и применение PRP

Накануне операции или непосредственно перед операцией в лаборатории переливания крови у пациента производился аутозабор крови в количестве 450 мл.

В аппарате «Hettich» ROTOSILENTA производилось двукратное центрифугирование аутокрови.

Первым этапом аутокровь центрифугировалась в течение 5 минут со скоростью 2300 оборотов, в результате чего происходило разделение эритроцитарной массы от плазмы.

Вторым этапом плазма крови центрифугировалась на 4000 оборотов на 5 минут, убиралась надосадочная жидкость, после чего в стерильном пакете оставалась плазма богатая тромбоцитами в количестве 20 мл

В результате двукратного центрифугирования количество тромбоцитов возрастало более чем в три раза. Так, исходная концентрация тромбоцитов в крови пациентов в среднем составила 232 тыс./мкл и находилась в пределах от 182 тыс./мкл до 441 тыс./мкл, в то время, как в PRP среднее количество тромбоцитов составило 1251 тыс./мкл и находилось в пределах 970–1574 тыс./мкл.

Приготовленная PRP в количестве 20 мл в стерильном пакете доставлялась в операционную непосредственно перед операцией, вскрывалась и размещалась в двух чашках Петри.

В одну чашку добавлялась 0,42 мл хлористого кальция. Через 25–40 минут, от полученной смеси отделялась жидкая фракция, содержащая тромбин и собиралась в шприц. Эта фракция в количестве 2,5 мл добавлялась в другую чашку Петри, где находилась плазма богатая тромбоцитами в количестве 10 мл. В результате получался PRP-гель, который с соблюдением всех правил асептики инкорпировался в зону ложного сустава.

Результаты

Пятьдесят два пациента, перенесших оперативное вмешательство, вследствие, образования ложного сустава, были разделены на две группы: группу с имплантацией PRP в зону ложного сустава (n: 27) и контрольную группу без использования PRP (n: 25). Сравнение групп осуществлялось по времени консолидации переломов, демографическим характеристикам, а также по клиническим и функциональным результатам.

Стоит отметить, что консолидация перелома достигнута у всех пациентов через 3–8 месяцев. Сроки сращения ложного сустава в основной группе составили значительно меньше времени по сравнению с контрольной группой. Время срастания переломов составило $5,3 \pm 1,1$ месяца в группе с имплантацией PRP и $11,3 \pm 2,4$ месяца в контрольной группе.

При последнем наблюдении после сращения переломов не было обнаружено статистически значимой разницы между двумя группами с точки зрения функциональных результатов (LEFS). Через 12 месяцев средний балл LEFS: Группа с имплантацией PRP: $68,2 \pm 6,5$; контрольная группа: $65,4 \pm 7,1$; различие незначимо ($p = 0,153$).

В зависимости от этого результата можно сделать вывод, что PRP — это безопасная биологическая технология, которая демонстрирует высокую эффективность при лечении несражений, но не оказывает существенного влияния на функциональные результаты.

Это может быть объяснено несколькими факторами. Восстановление функциональных показателей требует длительной реабилитации, которая не всегда связана

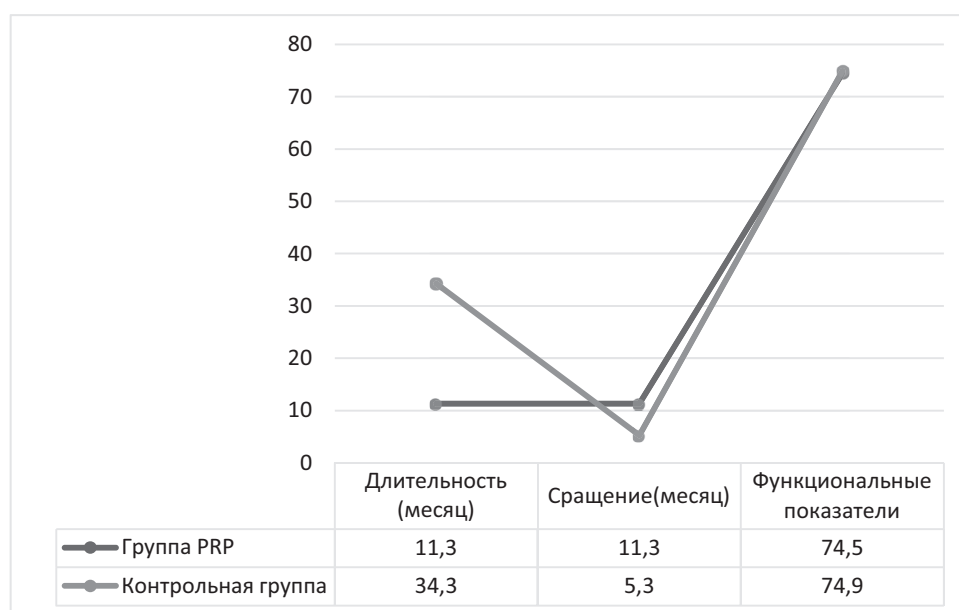


Рис. 1. Время возникновения ложного сустава, период консолидации и функциональные показатели в группе

с ускорением консолидации. Начальное состояние пациентов (возраст, сопутствующие заболевания) также играет большую роль в восстановлении двигательной активности.

Обсуждение

Результаты, полученные в данном исследовании, согласуются с выводами исследований из Университета естественных наук в Польше. Сначала был проведен эксперимент с использованием аутологичной PRP при лечении искусственных дефектов бедренных костей кроликов. Анализируя полученные данные, авторы отмечали признаки увеличения объема костной ткани в области дефекта в экспериментальной группе, что подтверждает остеиндуктивное влияние PRP благодаря высокому содержанию факторов роста, таких как VEGF, PDGF и IGF-1, стимуляции ангиогенеза, усиление остеогенеза и улучшение микроциркуляции в зоне перелома [7].

По данным исследования Sanchez et al. (2020) PRP также значительно сокращает время консолидации, так как ускоряет регенерацию и усиливает ангиогенез [8]. Ghafarpasand et al. (2016) сравнили пациентов с ложным суставом, с имплантацией PRP во время операции, с контрольной группой. Было выявлено, что в группе PRP наблюдалась высокая частота сращения переломов, короткое время консолидации переломов и уменьшение послеоперационных болей по сравнению с контрольной группой [9–10]. В отличие от исследования Ghafarpasand et al. (2016) в нашем исследовании обе группы сравнивались с точки зрения функциональных результатов. Мы не обнаружили каких-либо существенных различий между двумя группами с точки зрения функциональных результатов.

Также в литературе имеются противоречивые результаты ортопедических исследований, вероятно, связанные, вероятно с отсутствием стандартов процессов

центрифугирования крови. В обзорных исследованиях показано, что различные методы получения PRP могут приводить к различным клиническим эффектам для пациентов. Из результатов этих исследований очевидна необходимость будущих сравнительных исследований, которые позволили бы оценить многочисленные методы получения PRP, различные варианты использования сопутствующих факторов свертывания крови и методику избирательного получения специфических факторов роста.

Ограничениями нашего исследования являются ретроспективный характер и количество пациентов. В дополнение к группе с имплантацией PRP, могли быть сформированы дополнительные группы сравнения. Примером может служить, использование костных морфогенетических белков и инъекции центрифугата костного мозга. Кроме того, объем исследования возможно расширить и включить оценку экономической эффективности применения PRP.

Вывод

Хирургическое лечение ложного сустава в комбинации с PRP — это эффективный и безопасный метод, позволяющий ускорить консолидацию переломов. Имплантация PRP в область ложного сустава обеспечивает активацию каскада хемотаксических реакций, в результате чего, индуцируется остеогенез. Кроме того, на исход лечения при ложном суставе могут влиять навыки хирурга, сроки проведения операции, выбор пациента и методы фиксации. Необходимо проведение рандомизированных проспективных клинических исследований с использованием адекватных методологических подходов к качеству и высокой статистической достоверности исследования эффективности применения PRP в качестве сопутствующего средства для регенерации костной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прохорова Е.С., Уразгильдеев Р.З., Еремушкин М.А., Колышенков В.А. Современные подходы к лечению пациентов с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей: аналитический обзор // Вестник восстановительной медицины. 2020. №2 (96).
2. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1): 15–21. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21
3. Ортопедия: национальное руководство / под ред. С.П. Миронова, Г.П. Котельникова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 944 с. — ISBN 978-5-9704-2448-3.
4. Pulcini S., Merolle L., Marraccini C., Quartieri E., Mori D., Schioli D., Berni P., Iotti B., Di Bartolomeo E., Baricchi R., Sala R., Pertinhez T.A. Apheresis Platelet Rich Plasma for Regenerative Medicine: An In Vitro Study on Osteogenic Potential // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22, № 16. P. 8764. DOI: 10.3390/ijms22168764. PMCID: PMC8395746. PMID: 34445472.
5. Ehlen Q.T., Costello J.P. II, Mirsky N.A., Slavin B.V., Parra M., Ptashnik A., Nayak V.V., Coelho P.G., Witek L. Treatment of Bone Defects and Nonunion via Novel Delivery Mechanisms, Growth Factors, and Stem Cells: A Review // ACS Biomater. Sci. Eng. 2024. Vol. 10, № 12. P. 7314–7336. DOI: 10.1021/acsbomaterials.4c01279. PMCID: PMC11632667. PMID: 39527574.
6. Stanca E., Calabriso N., Giannotti L., Nitti P., Damiano F., Di Chiara Stanca B., Carluccio M.A., De Benedetto G.E., Demitri C., Palermo A., Ferrante F., Siculella L., Rochira A. Analysis of CGF Biomolecules, Structure and Cell Population: Characterization of the Stemness Features of CGF Cells and Osteogenic Potential // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22, № 16. P. 8867. DOI: 10.3390/ijms22168867. PMCID: PMC8396261. PMID: 34445573.

7. Бурыкин К.И., Паршиков М.В., Ярыгин Н.В., Светлов Д.В., Говоров М.В., Чемянов И.Г., Просвирин А.А. Возможности и перспективы использования обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении переломов и дефектов костей // Политравма. 2020. №3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-i-perspektivy-ispolzovaniya-obogaschennoy-trombotsitami-plazmy-v-lechenii-perelomov-i-defektov-kostey> (дата обращения: 02.03.2025).
8. Ghaffarpasand F., Shahrezaei M., Dehghankhalili M. Effects of Platelet Rich Plasma on Healing Rate of Long Bone Non-union Fractures: A Randomized Double-Blind Placebo Controlled Clinical Trial // Bull Emerg Trauma. 2016. Vol. 4, № 3. P. 134–140. PMID: PMC4989039. PMID: 27540547
9. Sanchez M, Jorquera C, de la Fuente M, et al. Platelet-rich plasma injections delay the need for operative intervention in young patients with osteochondral lesions of the talus. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2020;28(9):2811–20. doi:10.1007/s00167-020-05866-0.
10. Sanchez M, Anitua E, Delgado D, et al. Platelet-rich plasma, a source of autologous growth factors and biomimetic scaffold for peripheral nerve regeneration. Expert Opin Biol Ther. 2017;17(2):197–212. doi:10.1080/14712598.2017.1259409.

© Кесян Гурген Абавенович; Кесян Овсеп Гургенович (offsep@yandex.ru); Латырова Тамара Тагировна (latyrova.tamara@yandex.ru);
Уразгильдеев Рашид Загидуллович; Карапетян Григорий Сергеевич; Арсеньев Игорь Геннадьевич; Ванян Эдуард Сергеевич; Пашков Феодор Сергеевич
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»