

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Коллектив авторов, 2004

БИОМАТЕРИАЛЫ В РЕКОНСТРУКЦИИ КОСТИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ ПО ПОВОДУ ОПУХОЛЕЙ

О.Е. Вырва, Л.А. Кладченко, С.В. Малышкина, В.В. Бурлака

Институт патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко, Харьков (Украина)



В лечении первичных опухолей костей до настоящего времени ведущим является хирургический метод [20, 41, 64, 71, 80]. Совместные усилия ортопедов, онкологов и химиотерапевтов, а также достижения в области биоматериаловедения позволили существенно изменить хирургическую тактику и значительно расширить арсенал сохраненных операций [14, 32, 55, 60, 69, 74]. К сожалению, выбор имплантационных материалов и надежных эндопротезов, отвечающих требованиям реконструктивных вмешательств у онкологических больных и способных адаптироваться к химиолучевому воздействию, по-прежнему остается недостаточным, что ограничивает дальнейшее совершенствование хирургического метода. Спорность и нерешенность ряда вопросов, касающихся особенностей применения заместительных материалов в комплексном лечении как доброкачественных, так и злокачественных костных опухолей, нередко ограниченные возможности выбора оптимальных биоматериалов, необходимость более глубокого изучения характера восстановительных процессов в условиях их использования обуславливают актуальность данной проблемы.

Цель настоящего обзора — определить на основании информационных исследований роль биоматериалов в реконструктивно-восстановительной хирургии при опухолях костей и наметить перспективы развития этого направления.

Натуральные и синтетические имплантационные материалы используются в хирургии костных опухолей для изготовления эндопротезов и фиксаторов, заполнения костных полостей, а также в качестве носителей различных веществ, влияющих на лечебный или репаративный процесс.

Натуральные имплантационные материалы

Из заместительных материалов биологического происхождения самым эффективным при реконструктивно-восстановительных операциях, в том числе в костной онкологии, до настоящего времени остается аутокость — признанный «золотой стандарт» [16, 23, 47, 70, 80]. Аутоотрансплантаты не имеют противопоказаний к применению, однако они не могут полностью обеспечить возможность выполнения реконструктивных операций при обширных резекциях костей по поводу опухолей.

Существенно расширяют возможности такого рода хирургических вмешательств аллотрансплантаты: они могут быть использованы как для пластики полостей [5, 12, 13, 72, 81, 89], фиксации переломов длинных костей или стабилизации позвоночника и таза [3, 18, 26], так и для замещения полусуставов и крупных сегментов кости [20, 38, 46].

Добиться максимально возможного восстановления анатомической формы и функциональных свойств сегмента или органа при комплексном лечении злокачественных опухолей позволяет, по мнению ряда авторов, применение реплантатов (автоклавированных или облученных) [27, 28, 60, 68, 86]. Так, при реплантации подвергнутых экстракорпоральному интраоперационному облучению пораженных спонтанными остеосаркома, хондросаркома и пароссальными саркома сегментов кости (40 собак) перестройка реплантатов была выражена уже через 2 нед и продолжалась в течение 4–6 мес. Отмечалась регенерация капсулы сустава, суставной хрящ сохранял жизнеспособность. Авторы указывают, что данный метод обладает рядом преимуществ перед аллотрансплантатами — позволяет избежать развития иммунной реакции, исключает риск вирусного заражения, сохраняет архитектуру внеклеточного матрикса [27, 28]. Особенно приемлем этот способ у детей. При реплантации детям резецированных по поводу остеогенной саркомы дистальных суставных концов бедренной кости после их однократного облучения электронным пучком в дозе 60 Гр положительные результаты получены в 70% случаев [2]. При этом имевшие место осложнения авторы не связывают с реплантатами.

Подобные результаты могут быть достигнуты и при использовании натуральной костной ткани, подвергнутой пиролизу. После удаления органического костного матрикса минеральный компонент, состоящий преимущественно из гидроксиапатита, представляет реальную альтернативу не только алло-, но и аутоотрансплантатам. Применение его для замещения костных дефектов у 22 больных после удаления энхондром и кист позволило в короткие сроки (через 6 нед) добиться выраженной остеоинтеграции имплантата у всех пациентов и избежать развития иммунных и воспалительных реакций [47].

Широкое внедрение в восстановительную хирургию после иссечения доброкачественных опухолей получил деминерализованный костный матрикс [15, 21, 33, 37, 83]. Способность деминерализованного костного матрикса активизировать остеогенез используется при его совместном применении с искусственными заместительными материалами — металлическими эндопротезами, керамикой [6, 84]. Остеоиндукция в ортотопическом ложе в определенной степени может быть присуща любым типам трансплантатов, что обусловлено выделением различных факторов роста при их резорбции и перестройке [36, 85]. На обоснованность стимуляции костной репарации при возмещении костных дефектов после резекции доброкачественных опухолей путем увеличения пула

остеогенных клеток либо активации процессов биосинтеза внеклеточного матрикса указывают ряд авторов [6, 16, 56]. Стимуляция остеогенеза как самими биоматериалами, так и при их посредничестве (в качестве носителей биологически активных веществ) оправдана при лечении доброкачественных опухолей в случаях, когда остеогенный потенциал реципиента существенно ослаблен в связи с возрастом или длительно протекающим в костной ткани патологическим процессом. Применение протеолитического фермента химотрипсина после радикального удаления доброкачественных опухолей костей кисти и стопы с последующей ауто- или аллопластикой способствовало быстрому очищению послеоперационного ложа от оставшихся нежизнеспособных тканей, ускорению реваскуляризации и перестройке пластического материала. Отмечено интенсивное восстановление стенок и формы кости с сохранением функции смежных суставов [16].

Признавая достоинства материалов биологического происхождения, нельзя, однако, не учитывать, что при их применении существует высокий риск нагноений, наблюдаются различного рода осложнения, связанные с замедленной консолидацией массивных аллотрансплантатов с костной тканью, с ранней их резорбцией и фрагментацией, которые могут явиться причиной переломов [24, 32, 33, 39, 52, 76]. Это побуждает к поиску альтернативных источников среди замещающих материалов небиологического происхождения. Более того, ряд исследователей в определенных случаях даже отдают предпочтение искусственным материалам (металлам и их сплавам, керамике, цементам и пластмассам) перед натуральными [22, 29, 40, 42].

Синтетические имплантационные материалы

При хирургическом лечении больных с опухолями костей используются эндопротезы и фиксаторы из металлов и сплавов [1, 29]. Одним из направлений улучшения качества металлических эндопротезов является повышение степени их биосовместимости за счет использования новых типов модифицированных металлов и сплавов (никелид титана, металлы и сплавы с памятью формы), металлополимерных соединений, различных покрытий (стеклокерамические, гидроксипатитные и др.). Широкое применение в реконструктивной хирургии получил титан благодаря его уникальной способности образовывать в биологической среде защитный оксидный слой, обеспечивающий выраженную биосовместимость и, соответственно, высокую степень остеointеграции [87]. Создание пористой структуры титановых и никелид-титановых имплантатов, аналогичной архитектонике трабекулярной кости, способствует интенсивному врастанию костной ткани и обеспечивает прочную фиксацию, а высокая эластичность пористого никелида титана обуславливает хорошие амортизационные свойства. Это позволяет использовать эндопротезы из таких металлов в хирургии опухолей позвоночника при тотальной спондилектomie, даже в случаях малигнизированных опухолей [1, 90], а также для эндопротезирования крупных суставов после резекций по поводу остеосарком [42, 71]. Об эффективности применения имплантатов из волокнистого титана с пористым покрытием из этого же металла свидетельствуют положительные результаты (94,1%), полученные при замещении сегментарных дефектов

длинных костей и артродезировании коленного сустава после резекций по поводу остеосарком, фибро- и хондросарком [70]. Отмечено активное костеобразование вблизи и в порах покрытия. Дополнительное использование измельченной аутогенной кости способствовало более быстрому формированию прямого и прочного соединения металлического эндопротеза с окружающими тканями как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях [1, 57, 71]. Следует отметить, что некоторые авторы указывают на преимущество эндопротезирования перед аллопластикой при необходимости тотального замещения сустава после удаления опухоли [22, 39].

Однако применение металлических эндопротезов, равно как и аллопластика, не снимают актуальность проблемы биоматериалов в онкоортопедии, поскольку и при использовании металлических имплантатов не удается избежать ряда осложнений, приводящих к необходимости их удаления [90]. Ограничивающим фактором в применении металлических имплантатов при лечении злокачественных опухолей является недостаточная изученность влияния дополнительного лучевого или химиотерапевтического воздействия и возможность развития при этом негативной реакции.

Избегать отдельных нежелательных последствий металлопластики позволяет нанесение керамических покрытий или использование керамики в качестве одного из альтернативных материалов [17, 48, 50, 62, 73, 79]. Истоки керамопластики, несомненно, восходят к корундовой керамике, применение которой связано с ее биоинертностью, химической и физической стабильностью, низким коэффициентом трения и высокой износостойкостью даже при действии нагрузок [29, 76]. Важную роль играет также отсутствие необходимости удаления корундовых имплантатов после ремоделирования костной ткани [10, 11, 12, 62, 72]. Пионером керамопластики в бывшем Советском Союзе, как известно, был О.Н. Гудушаури [8]. Широкое внедрение корундовой керамики в практику реконструктивно-восстановительной хирургии тканей опорно-двигательной системы связано с работами школы А.А. Коржа. В 80-е годы в Харьковском НИИ ортопедии и травматологии (ныне Институт патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко) были разработаны различные виды алюмооксидной керамики (Корунд) — плотные и высокоплотные, мелко- и крупнопористые, слоистые и легковесные. На их основе создано более 30 видов эндопротезов для шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника [73]. Именно прочностные свойства монолитной корундовой керамики позволили использовать ее при стабилизирующих операциях после резекции опухолей позвоночника, а пористый ее вариант оказался пригодным для замещения дефектов тел позвонков [9, 19]. На сегодняшний день в институте выполнено более 100 операций как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях различных отделов позвоночника и костей таза. Среди опухолей преобладали гемангиомы, ангиосаркомы, гемангиоэндотелиомы, гигантоклеточные опухоли, остеогенные саркомы [7, 20]. Применение имплантатов из пористой корундовой керамики обеспечивало прочное костно-керамическое сращение в участках скелета, подвергающихся постоянным значительным динамическим нагрузкам.

О положительных отдаленных (от 10 до 16 лет) результатах применения эндопротезов из алюмооксид-

ной керамики при радикальном удалении агрессивной гигантоклеточной опухоли дистального отдела бедренной кости у 10 больных сообщают Nakamura и соавт. [76]. У всех пациентов была достигнута хорошая функция коленного сустава, которая сохранялась в течение всего срока наблюдения. Вновь образованная кость соединяла кортикальный слой материнской кости с эндопротезом даже в тех случаях, когда отмечалось частичное его рассасывание, что авторы объясняют выраженными остеокондуктивными свойствами данного типа алюмооксидной керамики.

Применение корундовой керамики оказалось эффективным при замещении дефектов длинных костей после удаления гигантоклеточных опухолей, остеогенной саркомы, хондросаркомы и др. [11]. Авторы отдают ей предпочтение перед аллопластикой. При тотальном эндопротезировании с использованием алюмооксидной керамики после абластично выполненной резекции пораженного опухолевым процессом коленного сустава у всех 12 больных наблюдалось восстановление функции коленного сустава, причем в более короткие сроки, чем при проведении костно-пластических операций [22].

Существенным недостатком корундовой керамики является ее инертность, поэтому перспективным представляется создание алюмооксидной керамики с биоактивными свойствами за счет «активации» оксида алюминия, а также нанесения покрытия из биоактивной кальций-фосфатной керамики [77].

Кальций-фосфатная (КФ) керамика получила признание благодаря ее биоактивности, выраженному аффинитету с натуральной костью и способности в ряде случаев к биодеградации [6, 25, 45, 59, 88]. Совокупность указанных свойств обеспечивает высокую степень остеоинтеграции имплантатов из этого материала. Большинство авторов считают КФ керамику остеокондуктором [4, 44, 49, 56, 89]. Однако успехи в области технологий синтеза позволили придать отдельным видам этой керамики и остеоиндуктивные свойства [17, 53]. Для пластики костных полостей обычно применяют КФ керамику в форме монолитных или пористых блоков и гранул [32, 44, 61, 95]. Необходимым условием керамопластики является плотное заполнение костного дефекта биоматериалом [88].

Основной массив информации об использовании КФ керамики в онкоортопедии относится к лечению доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований (хондромы, гигантоклеточные опухоли, фиброзная дисплазия, энхондромы, остеонид-остеома, солитарные и аневризмальные костные кисты), локализующихся в различных участках скелета [6, 15, 31, 56, 61, 88]. Рентгенологическим методом и морфологическими исследованиями биопсийного материала было установлено, что уже через 1,5–3 мес после имплантации костная ткань прорастала в поры керамики и заполняла пространства между гранулами. Обнаружена выраженная остеоинтеграция керамического материала (отсутствие четкой границы между керамикой и костью). В отдаленные сроки (в среднем до 3 лет) каких-либо осложнений не отмечалось. Показано, что гидроксипатитная керамика является не только замещающим материалом — подложкой для врастающей костной ткани, но и активизирует процессы остеогенеза, способствуя быстрому формированию костно-керамического комплекса и восстановлению механических свойств кости [4, 6, 17, 88, 92].

Усилить интенсивность костеобразования и увеличить объем новообразованной кости при использовании КФ керамики позволяет дополнительное применение стромальных клеток костного мозга [56] или деминерализованного костного матрикса [6].

Об успешном использовании отечественной керамики на основе синтетического гидроксипатита (торговое название «Кергап», Киев) в реконструкции костной ткани после резекции доброкачественных опухолей (гигантоклеточная опухоль, остеонид-остеома, аневризмальная киста кости, эозинофильная гранулема) у детей и подростков (58 пациентов) сообщают А.П. Крысь-Пугач и соавт. [25]. Для заполнения костных дефектов применялись пористые гранулы и небольшие блоки кергапа, а входное отверстие пломбировалось участком костной ткани. При обширных костных дефектах наряду с гранулами использовались крупные плотные блоки кергапа. В течение срока наблюдения (до 1 года) во всех случаях внутрикостной резекции отмечено восстановление целостности и структуры кортикального слоя. Плотность тени кергапа при рентгенологическом исследовании в динамике значительно снижалась, определялась выраженная остеоинтеграция с имплантатами. У пациентов исчезали боли, осложнений не было.

В Институте патологии позвоночника и суставов им. М.И. Ситенко у 21 больного для пластики костных дефектов после резекции доброкачественных опухолей и опухолеподобных образований (аневризмальная киста кости, фиброзная дисплазия, гигантоклеточная опухоль, хондромиксоидная фиброма, ксантома, энхондрома) с успехом использовали гранулы из другой формы отечественного гидроксипатита (Харьков) [43, 44]. В течение 4 лет наблюдения осложнений не отмечено. Особенностью данного вида керамики является архитектура гранул. Применялись «плотные» и пористые гранулы округлой формы диаметром до 8 мм. «Плотные» гранулы характеризуются повышенной компрессионной прочностью — до 48 МПа, но имеют микропоры (пористость составляет до 32%). Пористые гранулы имеют систему взаимосвязанных микро- и макропор. На макропористость приходится до 70%. Архитектура этих гранул подобна архитектонике минерального каркаса кости. Компрессионная прочность их также достаточно высока — до 25 МПа [95]. Такие особенности структуры материала значительно повышают его остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства, обуславливают интенсивную перестройку самого биоматериала и костеобразование в зоне имплантации.

В отдельных публикациях сообщается о применении КФ керамики при операциях по поводу злокачественных опухолей. Так, заполнение пострезекционных костных полостей гранулами гидроксипатита было произведено у 15 больных со злокачественной формой гигантоклеточной опухоли и фибросаркомой. В послеоперационном периоде обязательно назначалась лучевая терапия [32]. Восстановление функции верхних и нижних конечностей достигнуто у 13 больных. Авторы указывают на снижение частоты рецидивов опухоли (в течение 3 лет) по сравнению с таковой при аллопластике. Особенно важным является сохранение остеокондуктивных свойств КФ керамики и после применения гамма-облучения. При лечении остеогенной саркомы пластика костных дефектов гранулами гидроксипатита с аутокостной стружкой также позволила получить положительные результаты [61].

Недостаток КФ керамики — невысокие прочностные свойства, ограничивающие ее применение при стабилизирующих операциях и в участках скелета, подвергающихся значительным нагрузкам. Это побуждает исследователей к совершенствованию имеющихся и поиску новых имплантационных материалов. Так, есть сведения об эффективном использовании в костно-пластической хирургии опухолей позвоночника, в том числе злокачественных, пористого углерода [30]. Создан и успешно применяется в костной онкологии новый биоматериал — полиацетал, механические свойства которого аналогичны свойствам натуральной кости благодаря равенству модулей эластичности материала и компактной кости. Имплантаты из полиацетала, в отличие от металлических, обеспечивают «работу» протеза в резонанс с костью [40]. Авторы, располагая опытом применения протезов из данного материала для замещения плечевого сустава, диафизов бедра и голени у онкологических больных, подчеркивают возможность их использования при бесцементном эндопротезировании и у пациентов с выраженными остеопоротическими изменениями костной ткани.

Подходы к использованию биоматериалов в онкоортопедии в значительной мере определяются возлагаемыми на них функциями и зависят от степени агрессивности опухоли. При доброкачественном течении опухолевого процесса основной задачей пластики костного дефекта является обеспечение адекватной подложки для врастающей костной ткани. Роль же биоматериалов при хирургическом лечении злокачественных опухолей более многогранна и сложна.

Особенности использования биоматериалов в хирургии злокачественных опухолей костей

При реконструктивно-восстановительном лечении больных со злокачественными опухолями необходимо решить как проблему заместительной костной пластики, так и проблему профилактики рецидивов неопластического роста и метастазирования. Первое требует создания оптимальных условий для остеогенеза в ложе со значительными морфофункциональными нарушениями, второе связано с необходимостью дополнительного проведения лучевой или химиотерапии, которая нередко замедляет репаративные процессы и оказывает негативное влияние на клетки здоровых тканей [8, 14, 41, 61, 63]. При этом возможное влияние лучевого воздействия, а также системной или локальной химиотерапии на свойства самих заместительных материалов остается недостаточно изученным [35, 70, 74, 75].

Опыт отдельных исследователей свидетельствует о том, что системная химиотерапия, проводимая метотрексатом и адриамицином, оказывает выраженное негативное действие на состояние костных ауто-трансплантатов, что проявляется в замедлении их перестройки и снижении механической прочности [51]. Были обнаружены различия в воздействии препаратов на фазы репарации. Так, катаболическая фаза остеорепаративного процесса ингибировалась лишь адриамицином, тогда как анаболическая фаза угнеталась обоими цитостатиками. Одной из причин замедления перестройки костных трансплантатов в условиях действия метотрексата может быть высокая чувствительность к данному препарату остеокластов и их предшественников, что было установлено при исследовании влияния его инъекций на остеоиндуктивные свойства гетеротопически и ортотопически

имплантированного деминерализованного костного матрикса у крыс [78]. Отмечалось значительное снижение резорбции матрикса и уменьшение выхода из него костных морфогенетических белков.

Локальное введение цитостатиков обладает рядом преимуществ перед системным, поскольку позволяет оптимально использовать необходимые концентрации препаратов, значительно уменьшив их общую дозу, что существенно снижает побочные эффекты [34, 66]. Для локального введения противоопухолевых препаратов целесообразно использовать пористые имплантационные материалы. При этом биоматериал не должен тормозить элюцию препарата либо подавлять его активность. Кинетика выхода препаратов из биоматериалов и активность их действия изучаются в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo*.

Хорошо зарекомендовали себя в качестве носителей лекарственных препаратов при лечении опухолей костные цементы, в частности благодаря их быстрой полимеризации с образованием нанокристаллической структуры, сходной с минеральной фазой кости, а также легкости манипуляций с материалом [54, 59, 63, 91]. Цементы отдельных марок способны к биодеградации посредством клеточной резорбции [92]. Более того, установлено, что применяемый чаще всего костный цемент метилметакрилат обладает цитотоксическим действием и вызывает лизис опухолевых клеток [29]. В то же время при его насыщении метотрексатом, доксорубицином и цисплатином он остается индифферентным по отношению к их активности [82]. Экзотермическая реакция, сопровождающая полимеризацию акрилового цемента, не оказывала негативного действия на активность метотрексата *in vitro* [63]. Изучение процесса выделения препарата из насыщенных им образцов цемента показало, что в течение первых 18 ч в физиологический раствор элюировало около 10% препарата (14 мг метотрексата на образец массой 350 мг). Выделение метотрексата продолжалось до 6 мес. Концентрация цитостатика в физиологическом растворе коррелировала с количеством метотрексата, внесенного в цемент, и с площадью поверхности цемента. Несколько иные результаты получены в культуре клеток при изучении элюции метотрексата, введенного в цемент Simplex P (в концентрации от 10 до 100 мг на 100 мг цемента) [66]. Наибольшее количество препарата, независимо от введенной концентрации, выделялось в течение первых суток, элюция его продолжалась на протяжении 3 нед. При этом концентрация выделенного метотрексата оказалась в сотни раз выше необходимой для ингибирования синтеза ДНК опухолевых клеток. Число выживших клеток остеосарком (SaOS2 и MG63) значительно снизилось уже к 3-м суткам, а через неделю они практически не обнаруживались.

Способность метотрексата, которым импрегнировали цемент Palacos-R, элюировать и контролировать рост клеток карциномы YX₂ подтверждена в экспериментах *in vivo* на кроликах [94]. Особенностью опухоли данного типа является секреция ее клетками остеокласт-стимулирующих гуморальных факторов. При этом по мере резорбции кости остеокласты высвобождают из матрикса факторы роста, которые в свою очередь стимулируют рост опухоли в ортотопическом ложе. Метотрексат, элюировавший из цемента, нарушал эти коррелятивные отношения, что приводило к выраженному снижению деструкции кортикальной кости и, следовательно, к уменьшению количества выделенных факторов роста и торможению роста опухоли.

Токсическое же действие метотрексата на процессы новообразования костной ткани отсутствовало. Метотрексат также не оказывал негативного действия на биомеханические характеристики имплантата.

В качестве носителя химиотерапевтических препаратов используется и КФ керамика [58, 67]. Заполнение костных полостей композитом из керамики и акрилового цемента, насыщенного адриамицином, позволило снизить частоту рецидивов саркомы у крыс на 54%. Имплантат обеспечивал высокую локальную концентрацию препарата при низком его уровне в крови [93]. При импрегнации метотрексатом (в дозе 0,63–2,25 мг) блоков из КФ керамики выделение цитостатика в среду при культивировании опухолевых клеток наблюдалось в течение 12 дней. Концентрация препарата в среде (0,1–1 мг/мл) оказалась достаточно высокой и эффективной для подавления роста клеток без риска системной интоксикации [65].

В настоящее время ведется поиск альтернативных путей доставки лекарственных препаратов непосредственно к месту локализации опухоли. В частности, при использовании липосом, нагруженных адриамицином, удалось повысить локальную концентрацию препарата в 4 раза по сравнению с таковой при внутривенном введении [69].

Обращает на себя внимание тот факт, что исследования по насыщению биоматериалов цитостатиками на данном этапе носят сугубо экспериментальный характер. Клинические же наблюдения представлены лишь в единичных сообщениях и поэтому вызывают особый интерес. На положительный эффект локальной химиотерапии при хирургическом лечении солитарных метастазов позвоночника указывает В.И. Соленьев [34], который использовал обогащенные метотрексатом пористые никелид-титановые имплантаты для замещения дефектов тел позвонков. Отмечено улучшение состояния больных.

Детальное изучение эффективности локальной химиотерапии было проведено при лечении 14 больных с первичными злокачественными опухолями костей различной локализации [63]. После резекции опухоли производили металлоостеосинтез с использованием костного цемента, содержащего метотрексат в дозе 100 мг. В первые 2 ч после имплантации уровень препарата в крови достигал 0,05 мкмоль/л, а к концу суток снижался почти в 2 раза. Однако и через 10 сут препарат все еще определялся в крови. В дренажной жидкости в первые часы его концентрация была в 10 000 раз выше, чем в крови; через 5 дней она хотя и снизилась примерно в 100 раз, но продолжала удерживаться на высоком уровне. В моче метотрексат определялся вплоть до 3 нед, оставаясь биологически активным. Авторы отмечают, что применение данного метода позволило достичь таких высоких концентраций цитостатика в области резецированной костной опухоли, которые невозможно получить при парентеральном введении препарата. Больные были толерантны к химиотерапии. Признаки интоксикации отсутствовали, о чем свидетельствовали показатели клинических анализов крови и состояния метаболизма. Замедления или ухудшения процессов заживления костного дефекта, побочных эффектов, рецидивов опухоли или метастазирования не выявлено.

Заключение

Изучение состояния проблемы заместительных материалов в костной онкохирургии позволяет конста-

тировать многоаспектность научных исследований и разработок, направленных на повышение эффективности хирургического лечения доброкачественных и злокачественных опухолей. Широкий арсенал используемых в настоящее время натуральных и искусственных материалов в значительной степени обусловлен дополнительно возлагаемыми на них функциями. При доброкачественных опухолях биоматериалы способны осуществлять локальную доставку биологически активных веществ для оптимизации и стимуляции процессов остеогенеза, при злокачественных опухолях они могут быть использованы в качестве носителей противоопухолевых препаратов, оставаясь индифферентными к их активности. Способность биоматериала пролонгировать сроки выделения препарата в высоких концентрациях обуславливает не только лечебный эффект, но и возможное профилактическое действие — предотвращение развития рецидивов и метастазов.

Значительное признание в костной онкохирургии получили керамические биоматериалы — алюмооксидные, которые используются преимущественно при стабилизирующих операциях, и кальций-фосфатные, выполняющие не только функцию подложки, но и способствующие активации процесса регенерации костной ткани. Присущие КФ керамике уникальные свойства остеотропизма, остеокондуктивности и остеоинтеграции сохраняются и в условиях химиолучевого воздействия. Способность же других биоматериалов адаптироваться к дополнительному химиолучевому воздействию, не изменяя свои основные свойства, остается неизученной. Важным является также уточнение характера коррелятивных связей между имплантированными материалами и процессом остеорепаляции, влияющим на исход реконструктивно-восстановительных операций после резекции доброкачественных и злокачественных опухолей.

Проведенное нами информационное исследование свидетельствует об определенных успехах в изучении особенностей использования биоматериалов в онкоортопедии. Вместе с тем, несмотря на разнообразие имеющихся имплантационных материалов, они зачастую не могут удовлетворить специфические потребности костной онкохирургии, что указывает на необходимость дальнейших комплексных исследований в данном направлении с участием различных специалистов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ардашев И.П. // Вестн. травматол. ортопед. — 1997. — N 3. — С. 35–40.
2. Бизер В.А., Курильчик А.А., Сидоренков В.О. // Там же. — 1998. — N 1. — С. 20–24.
3. Бурдыгин В.Н. Первичные опухоли и опухолеподобные заболевания позвоночника у взрослых (клиника, диагностика, хирургическое лечение): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1986.
4. Васильев О.В. Хирургическое лечение гигантоклеточной опухоли длинных костей у детей и подростков: Дис. ... канд. мед. наук. — Киев, 2002.
5. Вырва О.Е., Делевский Ю.П., Кладченко Л.А. // Ортопед. травматол. — 2002. — N 2. — С. 57–60.
6. Головченко В.В. Клінічне і морфологічне обґрунтування застосування гідроксилапатитної кераміки в сполученні з демінералізованим кістковим матриксом для пластики дефектів кісток: Дис. ... канд. мед. наук. — Луганск, 2002.
7. Грунтовский Г.Х. // Ортопед. травматол. — 1986. — N 8. — С. 4–5.
8. Грунтовский Г.Х., Дедух Н.В., Малышкина С.В. и др. // Там же. — 1998. — N 3. — С. 22–26.
9. Грунтовский Г.Х., Малышкина С.В., Тимченко И.Б. и др. // Актуальные вопросы травматологии и ортопедии. — 2000. — Т. 2. — С. 140–144.
10. Гудушаури О.Н. // Ортопед. травматол. — 1979. — N 7. — С. 19–23.

11. Гудушаури О.Н., Гагулашвили А.Д. // Там же. — 1986. — N 8. — С. 1-4.
12. Дегтярь В.А., Лоскутов А.Е. // Вестн. ортопед. травматол. — 2000. — N 1. — С. 54-57.
13. Демичев Н.П., Тарасов А.Р., Ислам М.Ф. // Ортопед. травматол. — 2003. — N 1. — С. 95-100.
14. Жерашин А.А., Анисеня И.И., Тюкалов Ю.И. // Гений ортопедии. — 2001. — N 2. — С. 104-105.
15. Ивченко В.К., Шевец О.И., Гарбуз К.П. и др. // Вестн. ортопед. травматол. — 2000. — N 1. — С. 59-61.
16. Имамалиев А.С., Зоря В.И., Ярыгин Н.В., Цвиренко Л.К. // Анн. травматол. ортопед. — 1995. — N 4. — С. 49-54.
17. Карлов А.В., Верещагин В.И., Шахов В.П. и др. // Гений ортопедии. — 1999. — N 4. — С. 28-33.
18. Комплексное лечение опухолей костей / Под ред. А.А. Коржа. — Киев, 1979.
19. Корж А.А., Грунтовский Г.Х. // Хирургия. — 1985. — Вып. 11. — С. 118-123.
20. Корж А.А., Грунтовский Г.Х., Корж Н.А., Мытальев В.Т. Керамопластика в ортопедии и травматологии. — Львов, 1992.
21. Корж Н.А., Радченко В.А., Кладченко Л.А., Малышкина С.В. // Ортопед. травматол. — 2003. — N 2. — С. 150-157.
22. Корнилов Н.В., Новоселов К.А., Засульский Ф.Ю. // The first international symposium plastic and reconstructive surgery in oncology: Abstract book. — М., 1997. — С. 91-92.
23. Коструб О.О., Павлович Ю.И., Зав'ялец И.Т. и др. // Вестн. ортопед. травматол. — 2000. — N 1. — С. 61-63.
24. Котц Р. // Вестн. травматол. ортопед. — 1994. — N 4. — С. 62-68.
25. Крисъ-Пугач А.П., Дубок В.А., Лучко Р.В., Ухлянич Н.В. // Ортопед. травматол. — 2000. — N 1. — С. 30-35.
26. Кулиш Н.И. Радикально-сберегательные и восстановительные операции в области таза: Дис. ... д-ра мед. наук. — Харьков, 1976.
27. Митин В.Н., Саутин Е.Н., Соловьев Ю.Н. // Ветеринарный журн. — 1995. — N 2. — С. 38-41.
28. Митин В.Н., Соловьев Ю.Н., Тепляков В.В., Ятников С.А. // The first international symposium plastic and reconstructive surgery in oncology: Abstract book. — М., 1997. — С. 49.
29. Неверов В.А., Шильников В.А., Соболев И.П. и др. // Там же. — С. 87.
30. Проценко А.И., Алиев М.Д., Томский М.И., Калустов В.Е. // Там же. — С. 22.
31. Проценко В.В. // Ортопед. травматол. — 2000. — N 2. — С. 22-24.
32. Проценко В.В., Толстопахтов Б.О., Коноваленко В.Ф. и др. // Онкология. — 2002. — T. 4, N 3. — С. 209-211.
33. Семян С.Г., Айвазян В.П., Ханамирян Т.В. // Вестн. травматол. ортопед. — 1996. — N 2. — С. 18.
34. Соленьев В.И., Мосийчук Н.М., Марченко А.А. // Журн. Вopr. нейрохир. — 1988. — Вып. 2. — С. 36-39.
35. Сыркин А.Б., Герасимова Г.К., Барышников Ю.А. и др. // Вopr. онкол. — 1995. — T. 41, N 2. — С. 41-45.
36. Суларов Д.Д., Гуткин Д.В. // Пат. физиол. — 1987. — N 2. — С. 78-80.
37. Тенилин Н.А., Богосьян А.Б., Соснин А.Г. // Вестн. травматол. ортопед. — 1998. — N 1. — С. 34-43.
38. Трапезников Н.Н., Клименков А.А., Еремич Л.А., Кондратьев В.Г. // Опухоли опорно-двигательного аппарата. — 1976. — Вып. 5. — С. 26-30.
39. Трапезников Н.Н., Еремич Л.А., Амирасланов А.Т. и др. // Ортопед. травматол. — 1986. — N 8. — С. 6-11.
40. Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Соколовский В.А. и др. // The first international symposium plastic and reconstructive surgery in oncology: Abstract book. — М., 1997. — С. 84.
41. Трапезников Н.Н., Соловьев Ю.Н., Кушлинский Н.Е. и др. // Рос. онкол. журн. — 1998. — N 3. — С. 21-25.
42. Трапезников Н.Н., Алиев М.Д., Мачак Г.Н. и др. // Вестн. РАМН. — 2001. — N 9. — С. 46-50.
43. Филиппенко В.А., Зыман З.З., Мезенцев В.А. // Ортопед. травматол. — 2000. — N 2. — С. 141-142.
44. Филиппенко В.А., Зыман З.З., Мезенцев В.А. // Там же. — 2002. — N 2. — С. 61-65.
45. Щепеткин И.А. // Успехи современ. биол. — 1995. — T. 115, вып. 1. — С. 58-73.
46. Alho A., Karaharju E.O., Korkala O., Laasonen E. // Int. Orthop. — 1987. — Vol. 11, N 1. — P. 35-41.
47. Baer W. // J. Hand Surg. — 2002. — Vol. 27B, N 1. — P. 101-103.
48. Bender S.A., Bumgardner J.D., Roach M.D. et al. // Biomaterials. — 2000. — Vol. 21. — P. 299-305.
49. Bucholz R.W., Carlton A., Holmes R.E. // Orthop. Clin. North Am. — 1987. — Vol. 18, N 2. — P. 330-334.
50. Buma P., Loon P.J.M., Versleyen H. et al. // Biomaterials. — 1997. — Vol. 18, N 18. — P. 1251-1260.
51. Burchard H., Glowczewskie F.P., Enneking W.F. // J. Bone Jt Surg. — 1983. — Vol. 65A, N 1. — P. 103-108.
52. Delloye Ch., Cornu O., De Nayer P., Vincent A. // Ibid. — 1997. — Vol. 79B, Suppl. 1. — P. 61.
53. Dhert W.J.A., Duyn E., Verbout A.J. et al. // Ibid. — 1997. — Vol. 79B, Suppl. 1. — P. 6-7.
54. Donati D., Biscaglia R. // Ibid. — 1998. — Vol. 80B, N 6. — P. 1045-1050.
55. Finkemeier Ch. // Ibid. — 2002. — Vol. 84A, N 3. — P. 454-464.
56. Gouin F., Passuti N., Delecrin J. et al. // Ibid. — 1993. — Vol. 75B, Suppl. 2. — P. 105-106.
57. Greenwald A.S., Boden S.D., Goldberg V.M. et al. // Ibid. — 2001. — Vol. 83A, Suppl. 2. — P. 98-103.
58. Guan W.Y., Yi W.T., Zhi M.Y., Zhen S.S. // Int. Orthop. — 1990. — Vol. 14, N 4. — P. 387-391.
59. Hardouin P., Anselme K., Flautre B. et al. // Spine. — 2000. — Vol. 67. — P. 419-424.
60. Harrington K.D., Johnston J.O., Kaufer H.N. et al. // Clin. Orthop. — 1986. — N 211. — P. 180-214.
61. Heise U., Osborn J.F., Duwe F. // Int. Orthop. — 1990. — Vol. 14, N 3. — P. 329-338.
62. Hench L.L. // Am. Ceramic Soc. Bull. — 1998. — July. — P. 67-76.
63. Hernigou P.H., Thierry J.P., Benoit J. et al. // J. Bone Jt Surg. — 1989. — Vol. 71B, N 5. — P. 804-811.
64. Hsu R.W.-W., Wood M.B., Sim F.H., Chao E.Y.S. // Ibid. — 1997. — Vol. 79B, N 1. — P. 36-43.
65. Itokazu M., Sugiyama T., Ohno T. et al. // J. Biomed. Mat. Res. — 1998. — Vol. 39, N 4. — P. 536-538.
66. Kim H.S., Park Y.B., Oh J. H. et al. // Int. Orthop. — 2001. — Vol. 25, N 6. — P. 343-348.
67. Kirshen M.E., Menendez L.R., Lee J.H. et al. // Clin. Orthop. — 1996. — N 328. — P. 294-303.
68. Kohler P., Glas J.-E., Larsson St., Kreicbergs A. // Acta Orthop. Scand. — 1987. — Vol. 58, N 1. — P. 54-60.
69. Kubo T., Sugita T., Shimose S. et al. // Int. J. Oncol. — 2001. — Vol. 18, N 1. — P. 121-125.
70. Kuo K.N., Gtelis S., Sim F.H. et al. // Clin. Orthop. — 1983. — N 176. — P. 108-114.
71. La Berge M., Bohn J.D., Rivard C.H. // J. Biomed. Mat. Res. — 1990. — Vol. 24. — P. 959-971.
72. Langer G., Zinner P., Glien W. // Beitr. Orthop. Traumatol. — 1979. — Bd 26, N 1. — S. 21-28.
73. Martynenko V.V., Krivoruchko P.P., Diergaputskaya L.A. et al. // Ceramics (Polish ceramic bull.). — 2002. — Vol. 69. — P. 79-85.
74. McDonald A.R., Pogrel M.A., Sharma A. // J. Oral Implantol. — 1988. — Vol. 24, N 1. — P. 11-13.
75. Malthaupt H.A.B., Alvarez J.C., Rafferty P.A. et al. // J. Bone Jt Surg. — 2001. — Vol. 83A, Suppl. 2. — P. 56-61.
76. Nakamura S., Kusuzaki K., Murata H. et al. // Int. Orthop. — 2001. — Vol. 25, N 2. — P. 104-106.
77. Niedhart C., Sax M., Telle R., Niethard F.U. // Eur. Orthop. Res. Soc. — 2000. — Vol. 10. — P. 20.
78. Nilsson O.S., Bauer H.C.F., Brostrom L.A. // Acta Orthop. Scand. — 1987. — Vol. 58, N 1. — P. 47-53.
79. Oosterbos C.J.M., Rahmy A.I.A., Tonino A.J. // Int. Orthop. — 2001. — Vol. 25. — P. 17-21.
80. Pant R., Moreau P., Pyas I. et al. // Ibid. — 2001. — Vol. 25, N 6. — P. 311-315.
81. Poitout D., Novakovich G. // Ibid. — 1987. — Vol. 11, N 3. — P. 169-178.
82. Rosa M.A., Sgambato A., Maccauro G. et al. // Eur. Orthop. Res. Soc. — 2000. — Vol. 10. — P. 10.
83. Schwarz N., Schlag G. // Unfall. Chirurg. — 1987. — N 90. — S. 355-362.
84. Solheim E. // Int. Orthop. — 1998. — Vol. 22, N 5. — P. 335-342.
85. Solheim E. // Ibid. — 1998. — Vol. 22, N 6. — P. 410-416.
86. Sys G., Uyttendaele D., Poffyn B. et al. // Ibid. — 2002. — Vol. 26, N 3. — P. 174-178.
87. Thull R. // Biomolecular Engineering — 2002. — N 19. — P. 43-50.
88. Uchida A., Araki N., Shinto J. et al. // J. Bone Jt Surg. — 1990. — Vol. 72B, N 2. — P. 298-302.
89. Verburg A.D., Kloppe P.J., Hooff A.V. // Arch. Orthop. Trauma Surg. — 1988. — N 107. — P. 293-300.
90. Waisbrod H. // Ibid. — 1998. — N 107. — P. 222-225.
91. Wang H.M., Crank S., Oliver G., Galasco C.S.B. // J. Bone Jt Surg. — 1996. — Vol. 78B, N 1. — P. 14-17.
92. Welch R.D., Zhang H., Bronson D.G. // Ibid. — 2003. — Vol. 83A, N 2. — P. 222-231.
93. Wu Y.G., Wang T.Y., Ma Y.Z., Sun S.Z. // Int. Orthop. — 1990. — Vol. 14. — P. 387-391.
94. Yamamoto T., Shikata J., Okumura H. et al. // J. Bone Jt Surg. — 1990. — Vol. 72B, N 5. — P. 889-893.
95. Zuman Z., Filippenko V., Radchenko V. et al. // Ортопед. травматол. — 2003. — N 1. — С. 101-107.