

ПРИМЕНЕНИЕ «МАТЕРИАЛА ДЛЯ ОСТЕОПЛАСТИКИ» В ДЕТСКОЙ ОРТОПЕДИИ: ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ БИОТРАНСФОРМАЦИИ

О.А. Малахов, С.И. Белых, Г.Н. Берченко, О.В. Кожевников,
В.Г. Салтыкова, А.В. Иванов, О.О. Малахов, Г.А. Красноярцев

Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, Москва

При хирургическом лечении 70 детей в возрасте от 1,5 до 15 лет с разными видами ортопедической патологии использован разработанный композиционный «Материал для остеопластики». «Материал» состоит из обезжиренного губчатого или кортикально-губчатого костного матрикса, пропитанного сополимером, содержащим биоактивные лекарственные вещества, а также элементы фетальной кости. Как показали предварительно проведенные испытания, предложенные имплантаты обладают повышенными прочностными характеристиками. Для оценки стимулирующего влияния «Материала для остеопластики» на репаративную регенерацию костной ткани в комплексе с другими методами использован мониторинг состояния регионарной микроциркуляторной сети с помощью ультразвукового доплеровского картирования. Выраженное проявление остеоиндуктивных и остеоиндуктивных свойств имплантатов обнаружено в 76% наблюдений. Выявлена корреляция данных ультразвукового доплеровского картирования с морфологической картиной.

New composite «material for osteoplasty» was used for the treatment of 70 children, aged from 1.5 to 15 years, with various orthopaedic pathology. «Material» consists of defatted spongy and cortical-spongy bone matrix soaked with copolymer containing bioactive drugs as well as fetal bone tissue. Preliminary testing showed that the suggested implants were of high firmness. To assess the stimulating effect of «material for osteoplasty» upon the process of bone tissue reparative regeneration, monitoring of regional microcirculation by ultrasound Doppler mapping was used in complex with other methods. Osteoconductive and osteoinductive characteristics of the implants were observed in 76% of cases. The results of ultrasound Doppler mapping showed good correlation with the morphologic picture.

Тенденция к росту числа больных со сложной врожденной и приобретенной патологией опорно-двигательного аппарата носит устойчивый характер [9]. В связи с этим все чаще выявляются пациенты с недостаточностью репаративной регенерации костной ткани. Сроки консолидации костных фрагментов нередко увеличиваются в два, а то и более раз [6]. В свете сказанного задача воздействия на остеорепаративные процессы при реконструктивных операциях на опорно-двигательном аппарате приобретает особую актуальность.

Самой распространенной методикой стимуляции остеорепарации является пластика костных дефектов с помощью ауто- и аллотрансплантатов. Однако аутопластика, которая остается предпочтительной лишь с точки зрения биосовместимости, отсутствия иммунной реакции организма, постепенно утрачивает свои позиции [1, 14]. Перспективы ее развития в детской практике существенно ограничиваются малым объемом костной ткани, пригодной для трансплантации, наличием многочисленных зон роста и опасностью их повреждения, необходимостью использования двух и более операционных доступов [5]. При аутоотрансплантации уже в ближайшее время за счет гипоксии погибает большинство клеток, выживают

лишь самые устойчивые к ишемии примитивные мезенхимальные клетки костного мозга и предшественники эндотелиоцитов [2].

Другой способ — аллотрансплантация — применяется гораздо шире. Используются как массивные имплантаты, так и костная крошка, соломка и т.д. Стерилизация и консервация достигается различными физическими (замораживание, лиофилизация), химическими (формалин, различные антисептики) и лучевыми методами [15]. Однако перестройка чужеродной кости происходит медленно и неоднозначно у разных больных, а ее антигенные свойства небезразличны для пациента и могут приводить к неблагоприятным сдвигам в организме ребенка [12]. Из поздних осложнений возможны отторжение, неполное замещение имплантата, поздние нагноения и переломы в области бывшего дефекта [7].

В идеале костный трансплантат должен обладать тремя основными качествами: 1) привлекать индуцибельные остеогенные клетки-предшественники и обеспечивать их дифференцировку в хондро- и остеобласты; 2) стимулировать синтез ДНК и воспроизведение детерминированных остеогенных клеток-предшественников, т.е. усиливать их пролиферативную активность; 3) резорбироваться

в оптимальные для процессов костеобразования сроки [11, 13]. Исследования по созданию новых пластических материалов, которые обладали бы указанными свойствами, ведутся весьма активно. Предложены имплантаты из ксено- и аллотканей с насыщением их биологически активными составляющими (факторами роста, гликозаминогликанами, морфогенетическими белками и т.д.), сочетание синтезированных материалов с биологическими [3, 4, 8, 10].

Нами разработан композиционный «Материал для остеопластики» (положительное решение о выдаче патента РФ), в котором в качестве формообразующего матрикса и депо минеральных компонентов использована обезжиренная губчатая или кортикально-губчатая кость (рис. 1). Этот матрикс пропитывается сополимером, содержащим биоактивные лекарственные вещества, а также элементы фетальной кости. Средняя степень пропитки кортикально-спонгиозного матрикса составляет 15%, спонгиозного — 35%.

Помимо усиления биоактивных свойств, полимерное наполнение способствует повышению механической прочности имплантата — очень важной характеристики в реконструктивной хирургии опорно-двигательного аппарата. Тесты на сжатие, проведенные на универсальной испытательной машине «Zwick», показали, что если разрушение губчатой кости происходит при воздействии силы 4,7 Н/мм², кортикально-спонгиозной — 5,1 Н/мм², то для разрушения спонгиозного трансплантата с полимерным насыщением требуется усилие в 6,9 Н/мм².

Эффективность стимуляции процессов репаративной регенерации кости «Материалом для остеопластики» мы попытались оценить путем мониторинга состояния регионарной микроциркуляторной сети, которое, как известно, коррелирует со степенью перестройки трансплантата и замещения его собственными полноценными тканями. Для этого был использован метод динамического ультразвукового доплеровского картирования. Исследование проводили на аппаратах HDI-3500 «Phillips» и Aplio («Toshiba») линейными датчиками с частотой 3,5–12 МГц.

В клинике «Материал для остеопластики» был использован при хирургическом лечении 70 детей

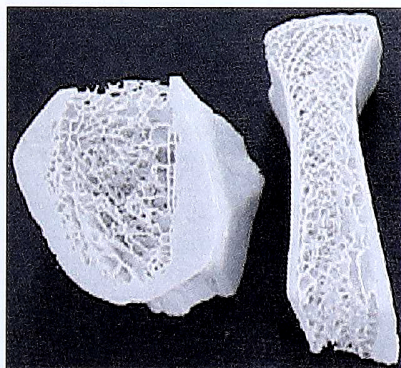


Рис. 1. Обезжиренная лиофилизированная кортикально-спонгиозная аллоткань — матрикс «Материала для остеопластики».

в возрасте от 1,5 до 15 лет. У 37 из них был врожденный вывих бедра, у 21 — укорочение конечности, у 6 — болезнь Пертеса, у 3 — врожденная косолапость, у 2 — фиброзная дисплазия бедра и у 1 больного — солитарная киста плечевой кости. Таким образом, основную группу составили пациенты с врожденным вывихом бедра, которым при формировании навеса вертлужной впадины вводили имплантаты в область остеотомии таза. У всех этих больных проводилось ультразвуковое доплеровское картирование в сроки 2 нед, 2, 6 мес и 1 год после операции.

Для количественной оценки кровообращения в зоне имплантата определяли систолическую (V_{max}) и диастолическую (V_{min}) скорость кровотока в сосудах (рис. 2), а также индекс резистентности — RI [$RI = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$]. Индекс резистентности позволяет судить о величине периферического сосудистого сопротивления: чем меньше RI, тем более развита микроциркуляторная сеть и тем интенсивнее процессы трансформации и новообразования кости. Обработка полученных данных показала, что в среднем через 2 нед после операции в проекции трансплантата имелись единичные артериальные сосуды ($RI = 0,5-0,51$). Через 2,5–3 мес обычно определялось выраженное кровоснабжение окружающих трансплантат тканей с прорастанием в него сосудов ($RI = 0,44-0,39$) (рис. 3). Далее происходило постепенное снижение кровотока с возвращением к первоначальному уровню в сроки от 6 мес до 1 года. Через 1 год после оперативного вмешательства в проекции имплантатов выявлялись единичные артерии с низким периферическим сопротивлением ($RI = 0,66$) и прорастание мелких артерий в кортикальную пластинку в месте соединения трансплантата с костью (рис. 4).

Параллельно с ультразвуковым исследованием у 22 больных через 2–3 мес после операции при удалении металлоконструкций окончательной

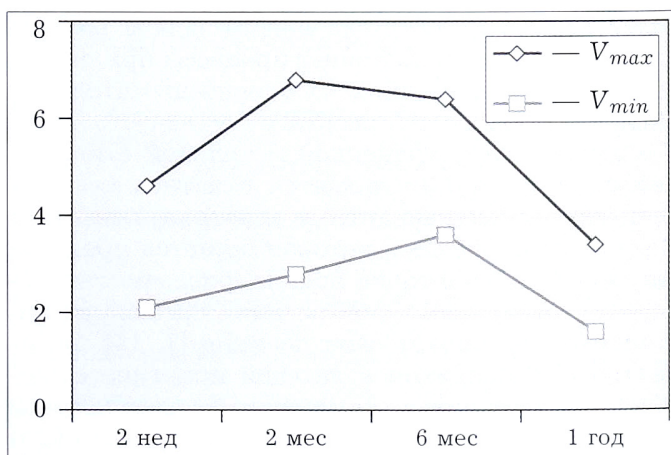


Рис. 2. Динамика систолической и диастолической скорости кровотока в зоне имплантата.

По оси абсцисс — срок после операции; по оси ординат — скорость кровотока (в см/с).

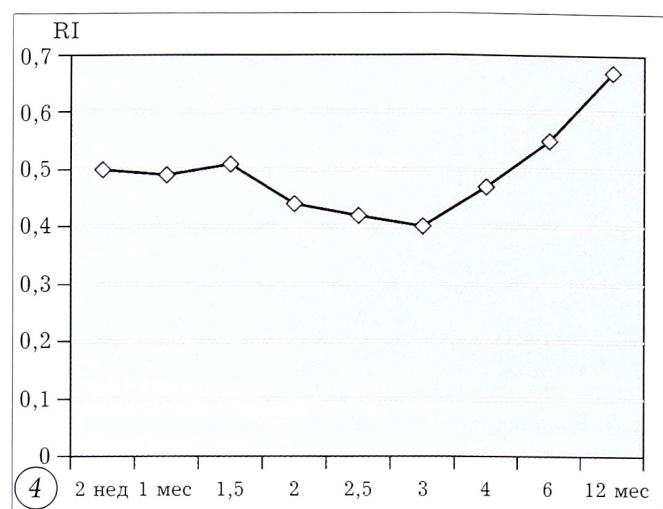
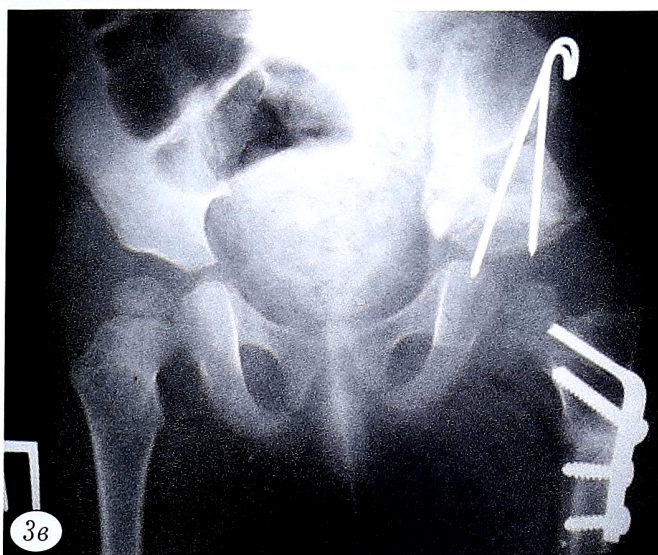
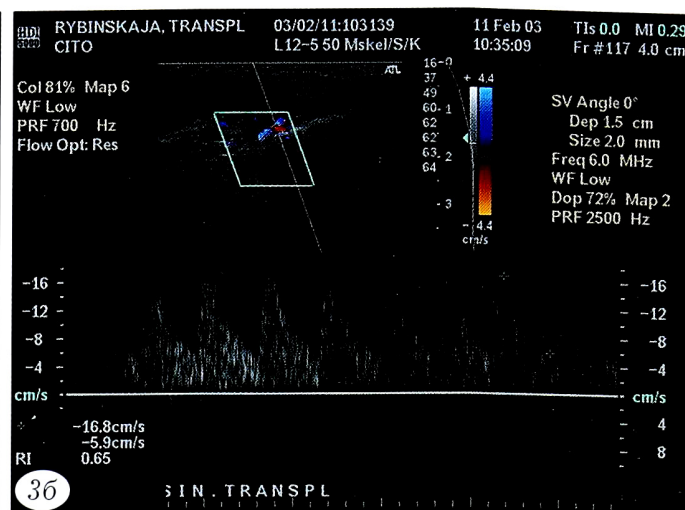
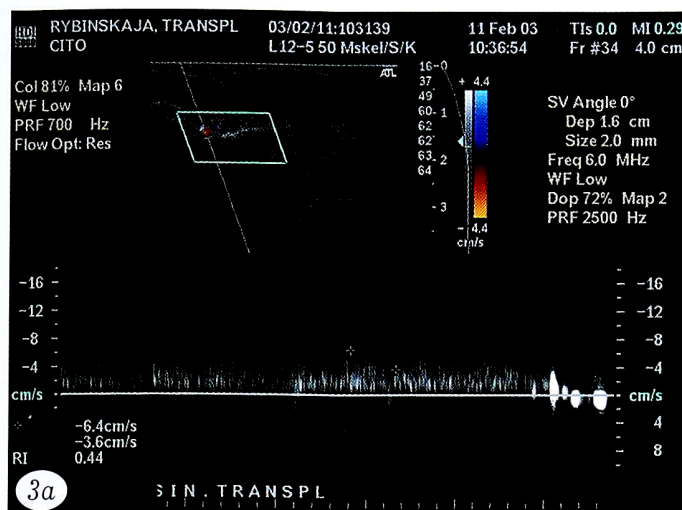


Рис. 3. Больная Р. 2 лет. Диагноз: врожденный вывих левого бедра.

а — эхотопограмма через 1,5 мес после операции: процессы перестройки имплантата протекают интенсивно (RI = 0,44); б — эхотопограмма через 3 мес: темпы перестройки снижаются (RI = 0,65); в — рентгенограмма через 3 мес после операции Солтера.

Рис. 4. Динамика индекса резистентности.

По оси абсцисс — срок после вмешательства (в мес); по оси ординат — индекс резистентности.

фрезой диаметром 5 мм был взят материал из области трансплантации для морфологического исследования. Во всех случаях аллокость комбинированного имплантата имела хорошо сохранившуюся структуру. В ней отчетливо выявлялись безостеоцитные лакуны и пластинчатое строение зрелой кости. В 12 исследованных образцах на поверхности безостеоцитной кортикальной аллокости отмечалось интенсивное аппозиционное формирование новой костной ткани. Выраженный процесс трансформации имплантата одновременно выявлялся и на эхотопограммах: определялись богатое кровоснабжение с прорастанием сосудов в трансплантат и низкий индекс резистентности. В ряде случаев ко 2-му месяцу после имплантации остеонидные костные трабекулы были довольно толстыми. Вблизи кортикальной кости аллоимплантата, покрытого новообразованной остео-

идной тканью, признаков воспалительной реакции не наблюдалось (рис. 5).

У 5 пациентов новообразованная кость формировалась не только на поверхности «Материала для остеопластики», но и внутри его гаверсовых каналов, где обнаруживались рыхлая соединительная ткань, фибробластоподобные элементы, клетки крови, гистиоциты, а часть внутренней стенки каналов лизировалась и замещалась новообразованной костью с остеобластами (рис. 6).

В 3 случаях формирование новообразованной кости проходило в полях ткани, подвергшейся выраженному фиброзу. При этом новообразованная кость находилась в тесном контакте с фиброзированной соединительной тканью.

Отметив выраженный остеогенный эффект «Материала для остеопластики», мы использовали его также для стимуляции остеогенеза в облас-

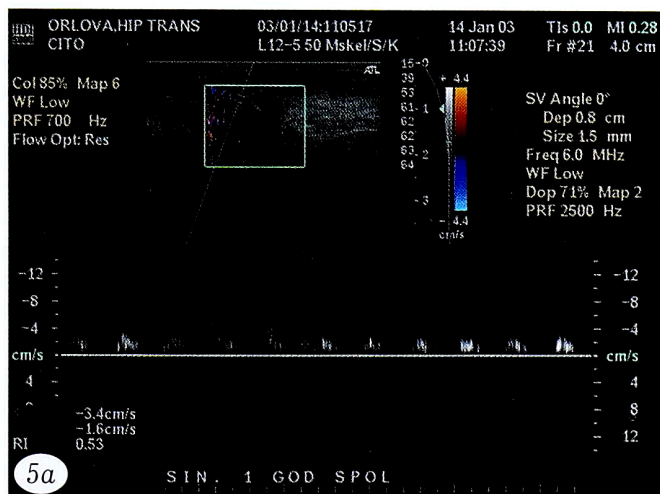


Рис. 5. Больная О. 4 лет. Диагноз: врожденный вывих правого бедра.

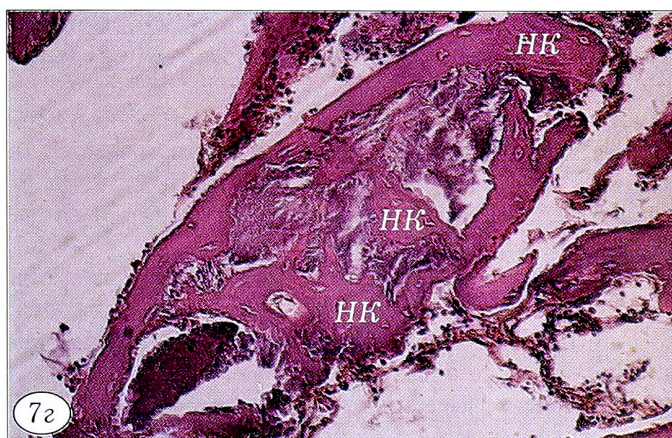
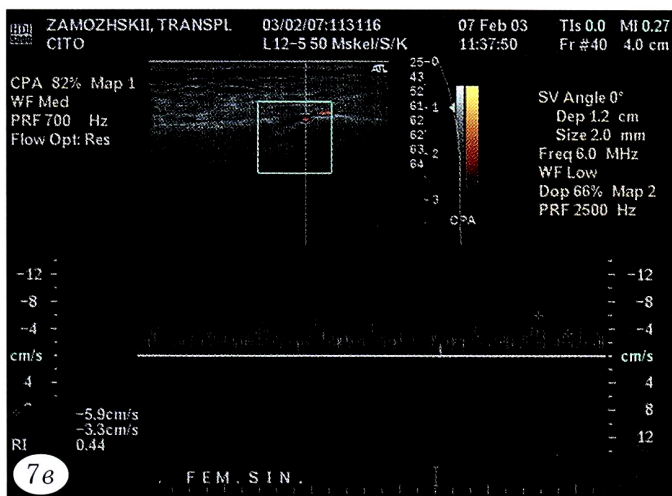
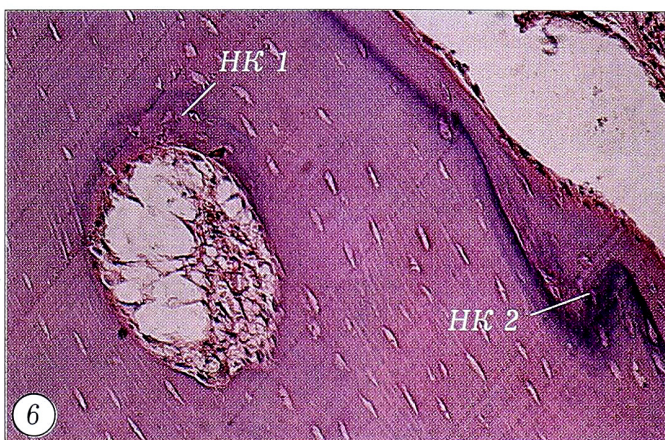
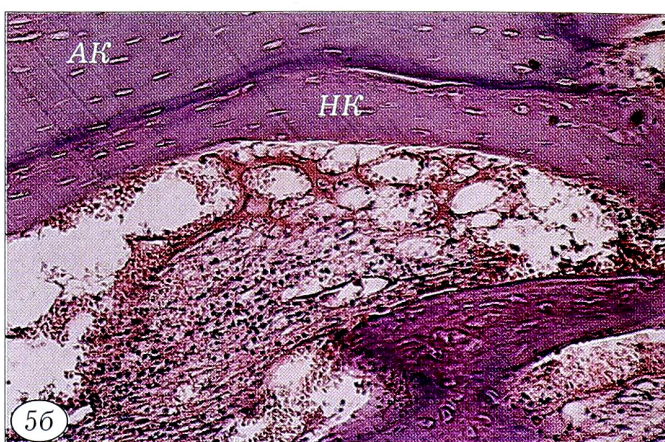
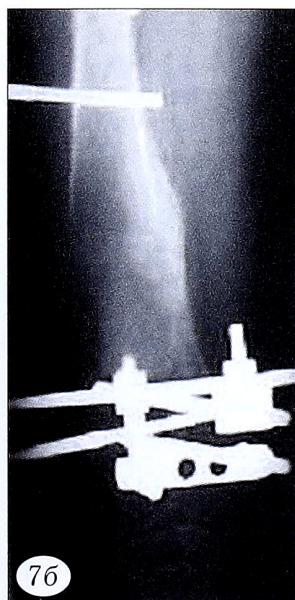
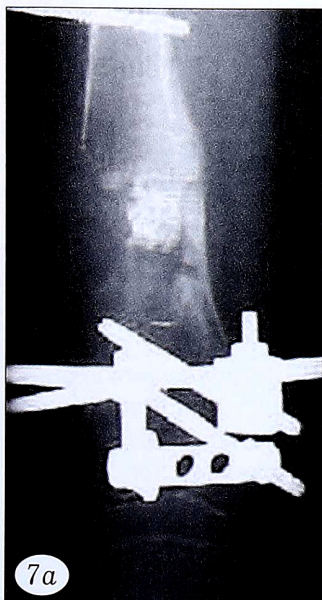
а — эхотопограмма через 2 мес после операции: в проекции трансплантата определяется выраженное кровоснабжение с вращением сосудов в ткань имплантата ($RI = 0,33$); *б* — микрофотограмма через 2 мес после операции: аппозиционное формирование новообразованных костных трабекул (*НК*) на поверхности безостеоцитной аллокости (*АК*). Окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

Рис. 6. Микрофотограмма материала из области трансплантации, 2,5 мес после операции (больная 17 лет, диагноз: врожденный вывих бедра). Аппозиционное формирование новообразованной кости в просвете гаверсова канала (*НК 1*) и на поверхности аллокости комбинированного имплантата (*НК 2*).

Окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

Рис. 7. Больной З. 14 лет. Диагноз: врожденное укорочение правого бедра.

а — рентгенограмма непосредственно после введения «Материала для остеопластики» в зону дефекта дистракционного регенерата; *б* — рентгенограмма через 1,5 мес: дефект кости практически ликвидирован; *в* — эхотопограмма через 1,5 мес после имплантации: достаточно хорошая микроциркуляция в зоне регенерата ($RI = 0,44$); *г* — микрофотограмма, 1,5 мес после имплантации: формирование новообразованных костных трабекул (*НК*) остеоидного типа на поверхности «Материала для остеопластики» (окраска гематоксилином и эозином, ув. 100).



ти дистракционного регенерата у 21 больного с укорочением конечности. Измельченный имплантат вводили в область дефектов регенерата пункционным способом (положительное решение о выдаче патента РФ). В 16 случаях рентгенологически определялись быстрая трансформация «Материала» и замещение его новообразованной костью. Эхтопография, проводившаяся в среднем через 1,5 мес после стимуляции остеогенеза, показывала хороший уровень микроциркуляции. Морфологические исследования, выполненные в те же сроки, подтвердили интенсивную перестройку имплантата и активное костеобразование. Рядом с аллоимплантатом обнаруживалась сеть остеонных костных трабекул, постепенно приобретающих пластинчатое строение. На поверхности новообразованных костных трабекул выявлялись уплотненные остеобласты. Между трабекулами новообразованной кости располагались элементы рыхлой соединительной ткани и костного мозга, признаки воспалительной реакции отсутствовали (рис. 7).

Однако в 21% наблюдений (у 15 из 70 больных) констатирована инертность процессов костеобразования. Через 2 мес после имплантации на эхтопограммах определялись четкие границы имплантата с явно недостаточным уровнем микроциркуляции. Индекс резистентности кровотока составлял 0,63. В эти же сроки на поверхности трансплантата, внутри гаверсовых и фолькмановских каналов костеобразования не отмечалось. К поверхности имплантата тесно прилежала плотная фиброзная ткань, представленная зрелыми фуксинофильными коллагеновыми волокнами с немногочисленными фиброцитами. При этом признаков воспалительной реакции вокруг аллоимплантата не выявлялось (рис. 8).

У 2 больных с врожденным вывихом бедра, вероятно, вследствие индивидуальной непереносимости имплантированного материала развились явления асептического воспаления. В обоих случаях мы были вынуждены удалить имплантаты. Образовавшийся при этом дефект быстро заполнился собственной костной тканью.

В целом проявление остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств «Материала для остеопластики» обнаружено при его клиническом применении в 76% случаев. Инертное поведение материала, а также отдельные случаи асептического воспаления, по всей вероятности, были связаны с технологическими погрешностями при изготовлении имплантатов и особенностями организма реципиентов.

Особо нужно отметить, что оценка интенсивности остеогенеза по результатам ультразвуко-

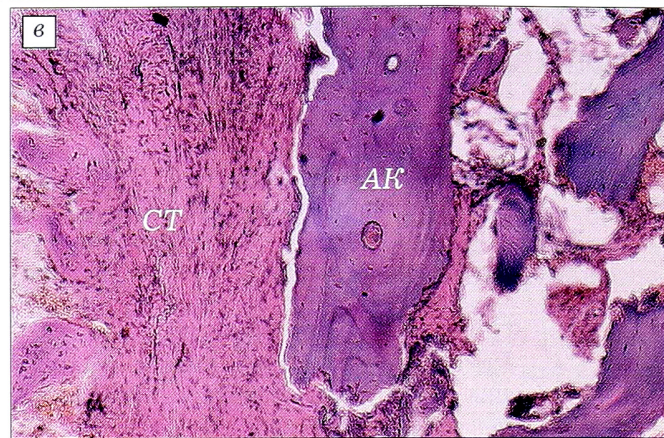
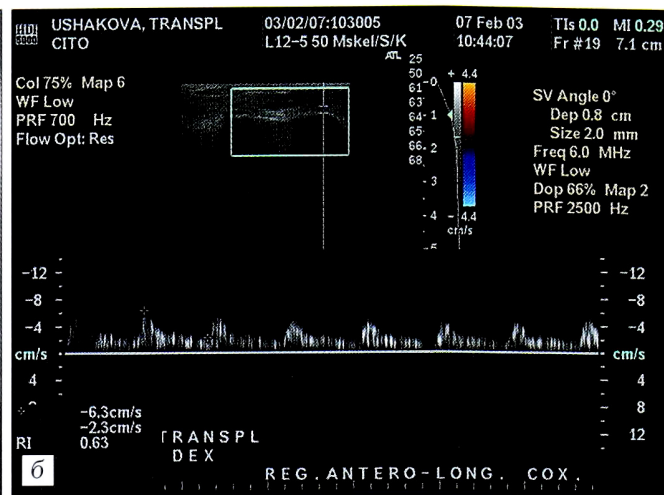


Рис. 8. Больная Б. 14 лет. Диагноз: врожденный вывих правого бедра.

а — рентгенограмма после остеотомии таза с ацетабулопластикой «Материалом для остеопластики»; б — эхтопограмма через 2 мес после имплантации: в проекции трансплантата определяются единичные артерии с коллатеральным спектром кровотока, $V_{max} = 6,3$ см/с, $V_{min} = 2,3$ см/с, $RI = 0,63$; в — микрофотограмма, 2 мес после имплантации (окраска гематоксилином и эозином, ув. 100): «Материал для остеопластики» окружен плотной соединительной тканью (СТ), на поверхности имплантата и внутри его каналов костеобразования не выявляется (АК — аллокость).

вого доплеровского картирования полностью коррелировала с морфологической картиной. Отсюда следует, что данные ультразвукового сканирования могут служить критерием перестройки трансплантата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш А.П., Барабаш Ю.А., Барабаш А.А., Жандаров К.А. //Биоимплантология на пороге XXI века: Сб. тезисов. — М., 2001. — С. 58–59.
2. Берченко Г.Н. //Там же. — С. 37–38.
3. Богуславский Д.Г., Махова А.Н. //Там же. — С. 41–42.
4. Волова Л.Т., Кириленко А.Г. //Там же. — С. 15.
5. Грабовский М.Б. Использование композиционных биосовместимых материалов для заполнения костных дефектов в детской ортопедии: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1995.
6. Касымов И.А. Костно-пластические оперативные вмешательства у детей с костной патологией: Дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2002.

7. Лаврищева Г.И., Оноприенко Г.А. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей. — М., 1996.
8. Малахов О.А., Мавыев Б.О., Грабовский М.Б. и др. //Применение полимеров в хирургии: Тезисы докладов Всесоюз. школы-семинара. — М., 1991. — С. 16–18.
9. Малахов О.А., Андреева Т.М. //Актуальные вопросы детской травматологии и ортопедии: Материалы совещания главных детских ортопедов-травматологов России. — СПб, 2002. — С. 3–5.
10. Малахов О.А., Берченко Г.Н., Татаренков В.И., Иванов А.В. //Науч.-практ. конф. детских травматологов-ортопедов г. Москвы, 26-я: Тезисы. — М., 2003. — С. 3–4.
11. Омельяненко Н.П., Карпов И.Н., Матвейчук И.В., Дорохин А.И. //Вестн. травматол. ортопед. — 2001. — № 1. — С. 53–56.
12. Поляков Д.К., Дудко Г.Е., Хомяков А.К. //Синтетические полимеры медицинского назначения: Тезисы докладов 8-го Всесоюз. науч. симпозиума. — Киев, 1989. — С. 196–197.
13. Савельев В.И., Хлебович Н.В. //Деминерализованный костный трансплантат и его применение. — СПб, 1993. — С. 125–129.
14. Фадеев Г.И., Швеиц А.И., Саранча С.Д. и др. //Трансплантация деминерализованной костной ткани при патологии опорно-двигательной системы. — Л., 1990. — С. 23–28.
15. Glowacki I., Mulikan I.B. //Clin. Plast. Surg. — 1985. — Vol. 12. — P. 233–241.

© Коллектив авторов, 2004

ПРИМЕНЕНИЕ МАТЕРИАЛА «ЛИТАР» ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ КОСТЕЙ ПАЛЬЦЕВ КИСТИ И ПРЕДПЛЕЧЬЯ

А.Ф. Краснов¹, С.Д. Литвинов², М.Д. Цейтлин³, А.В. Капишников¹

¹Самарский государственный медицинский университет

²Самарская гуманитарная академия

³Медсанчасть № 12, Самара

При лечении 23 больных с дефектами костей кисти и пальцев применен гидроксиапатит-коллагеновый пластический материал «ЛитАр». У 11 пациентов дефекты образовались вследствие дегенеративно-дистрофических поражений и доброкачественных опухолевых заболеваний, у 12 — в результате травмы. Биотрансформация пластического материала контролировалась рентгенологически и дополнительно объективизировалась апостериорным компьютерным анализом рентгенограмм. Выявлено, что лизирование композита «ЛитАр» происходило в течение 20 дней с последующим замещением дефекта новообразованными костными структурами соответственно функциональным потребностям кисти и пальцев.

Plastic hydroxyapatite collagenic material «LitAr» was used for the treatment of wrist and fingers bone defects in 23 patients. In 11 patients the defects resulted from degenerative dystrophic lesions and benign tumors, in 12 patients — posttraumatic genesis. Biotransformation of plastic material was controlled by X-ray and objective assessment was performed using computer analysis of X-ray films a posteriori. It was detected that lysis of composite «LitAr» took place within twenty days followed by substitution bone defect with newly formed bone structures. Newly formed bone met functional requirements of wrist and fingers.

Восстановление формы и функции кисти и пальцев при последствиях их травматических повреждений и заболеваниях тесно связано с пластической и реконструктивной хирургией. Одним из распространенных методов пластической хирургии является пересадка костной аутокани, обеспечивающая относительно благоприятные результаты. Вместе с тем аутопластика сопряжена, как правило, с необходимостью дополнительных оперативных вмешательств, длительным периодом перестройки костной ткани, обездвиживанием органа на период репаративной регенерации, что, безусловно, не может не сказаться на последующем восстановлении утраченных функций кисти и пальцев.

Один из наиболее эффективных путей преодоления проблем, возникающих при костной аутопластике, — применение синтетических имплантационных материалов для восполнения дефектов костной и хрящевой ткани пациентов. Известные синтетические имплантаты, используемые для этих целей, содержат в качестве минерального компонента фосфорнокислые соли кальция в смеси с другими веществами: смесь гидроксиапатита, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\text{CaTi}_4(\text{PO}_4)_6$ [1]; гранулы фосфата кальция в желатине [2]; гидроксиапатит, равномерно распределенный в матрице поли- α -лактида [5]; керамику из гидроксиапатита и $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ [7]. По характеру взаимодействия с биологическими тканями эти материалы подразделяются на биодегра-