

УДК 616.71-018.4-053.2-089

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS65071>

Хирургическое лечение детей с обширными дефектами костной ткани (обзор литературы)

© А.С. Шабунин^{1, 2}, М.С. Асадулаев¹, С.В. Виссарионов¹, А.М. Федюк^{1, 3}, Т.С. Рыбинских³,
А.Ю. Макаров³, Д.А. Пушкарев³, М.В. Согоян¹, Е.Н. Маевская², Н.Б. Фомина¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера, Санкт-Петербург, Россия;

² Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия;

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. Реконструкция обширных повреждений костной ткани является одной из актуальных проблем ортопедии и травматологии. Особенно остро стоит вопрос, связанный с восстановлением костной ткани в условиях ее дефицита у пациентов детского возраста.

Цель — проанализировать современные способы хирургического лечения детей с обширными повреждениями костной ткани на основе литературных данных.

Материалы и методы. В статье представлен обзор литературы, посвященный методам хирургического лечения обширных дефектов костной ткани. Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary, GoogleScholar за период с 2005 по 2020 г. по ключевым словам. Были выявлены 105 иностранных и 37 отечественных источников. После исключения проанализированы 56 статей, все представленные работы опубликованы в последние 15 лет.

Результаты. Золотым стандартом замещения костных дефектов по-прежнему остается использование ауто-трансплантатов, в том числе с применением технологий на сосудистой ножке. Различные виды ксенотрансплантатов и аллотрансплантатов костной ткани все активнее вытесняются различного рода синтетическими имплантатами.

Заключение. На сегодняшний день не существует единого общепринятого стандарта хирургического лечения обширных дефектов костной ткани. Крайне интересным и перспективным представляется вариант хирургического лечения обширных дефектов костной ткани с использованием тканеинженерных костных имплантатов с осевым кровоснабжением.

Ключевые слова: обширные повреждения кости; детская травматология; костные ауто-трансплантаты; костная пластика у детей; аллотрансплантат; ортопедия; травматология.

Как цитировать:

Шабунин А.С., Асадулаев М.С., Виссарионов С.В., Федюк А.М., Рыбинских Т.С., Макаров А.Ю., Пушкарев Д.А., Согоян М.В., Маевская Е.Н., Фомина Н.Б. Хирургическое лечение детей с обширными дефектами костной ткани (обзор литературы) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2021. Т. 9. № 3. С. 353–366. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS65071>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS65071>

Surgical treatment of children with extensive bone defects (Literature review)

© Anton S. Shabunin^{1,2}, Marat S. Asadulaev¹, Sergei V. Vissarionov¹, Andrej M. Fedyuk^{1,3}, Timofey S. Rybinskikh³, Aleksandr Yu. Makarov³, Daniil A. Pushkarev³, Marina V. Sogoyan¹, Ekaterina N. Maevskaya², Natalya B. Fomina¹

¹ H. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery, Saint Petersburg, Russia;

² Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Reconstruction of extensive defects to bone tissue is one of the important problems of orthopedics and traumatology. Especially in acuteis, the problem is associated with the restoration of bone tissue in conditions of its deficiency in pediatric patients.

AIM: The aim of the study is to analyze modern methods of surgical treatment in children with extensive bone tissue injuries based on the published literature.

MATERIALS AND METHODS: Our report presents a review of the literature of methods of surgical treatment of extensive bone defects. The literature search was carried out in several databases such as PubMed, ScienceDirect, E-library, GoogleScholar for the period from 2005 to 2020, using the keywords given below. As a result of the search, 105 foreign and 37 domestic sources were found. After exclusion, 56 articles were analyzed, all presented works were published in the last 15 years.

RESULTS: The gold standard for replacing bone defects is still the use of autografts, including the use of technologies on a vascular pedicle. Various types of xenografts and allografts of bone tissue are increasingly being replaced by various kinds of synthetic implants.

CONCLUSIONS: To date, there is no single generally accepted standard for the surgical treatment of extensive bone defects. The option of surgical treatment of extensive bone tissue defects using tissue-engineered bone implants with axial blood supply seems to be extremely interesting and promising.

Keywords: extensive bone defects; pediatric traumatology; bone autografts; bone grafting in children; allograft; orthopedics; traumatology.

To cite this article:

Shabunin AS, Asadulaev MS, Vissarionov SV, Fedyuk AM, Rybinskikh TS, Makarov AYU, Pushkarev DA, Sogoyan MV, Maevskaya EN, Fomina NB. Surgical treatment of children with extensive bone defects (Literature review). *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2021;9(3):353–366. DOI: <https://doi.org/10.17816/PTORS65071>

ОБОСНОВАНИЕ

Врожденная и приобретенная патология опорно-двигательного аппарата представляет собой значительную медико-социальную проблему. В настоящее время наблюдается тенденция к росту числа пациентов с костными дефектами различной локализации [1]. Среди детского населения распространенность ортопедической патологии составляет от 47 до 237 случаев на 1000 детского населения. Около 30 % случаев детской инвалидности связаны с врожденной патологией и аномалиями развития нижних конечностей [2].

Этиологическими агентами дефектов костной ткани, как правило, служат травматические повреждения и их последствия, врожденные пороки развития, деструктивные, инфекционные и опухолевые повреждения костных структур.

Дефекты костей критического размера представляют собой самые сложные клинические случаи, которые могут приводить к неполному восстановлению или утрате функции поврежденной конечности, вплоть до инвалидности. Подобные состояния достаточно часто требуют костной трансплантации [3]. Под дефектами критического размера подразумевают повреждения, для которых нехарактерно спонтанное заживление в течение жизни пациента. Данный показатель зависит от возраста, анатомической области тела, типа повреждения и многих других факторов, поэтому четкие количественные границы, особенно для детей, до сих пор не определены [4].

Одним из методов хирургического лечения пациентов с повреждениями опорно-двигательного аппарата, в том числе сопровождающимися нарушением целостности кожных покровов и костным дефектом, является внеочаговый остеосинтез. Активно проводятся исследования, в которых аппарат временной фиксации используют в комбинации с перспективными и малоизученными имплантатами и хирургическими методами.

В последние годы ведутся работы по применению электростимуляции с целью восстановления костных дефектов в области формирования костной мозоли [5]. Для этого используют 3 основных типа электростимуляторов: инвазивные, полунинвазивные и неинвазивные. Стимулирование катодом места сращения костных отломков с определенным диапазоном силы тока и его частотой оказывает благоприятное действие на регенерацию тканей. Однако на сегодняшний день нет однозначного мнения по использованию электростимуляции в клинической практике [5].

В качестве биологического материала для заполнения обширных костных дефектов скелета возможно использование ксено-, алло-, ауто- и тканеинженерных трансплантатов.

Аутоотрансплантат костной ткани остается золотым стандартом в лечении дефектов опорно-двигательного аппарата [6, 7]. Быстрая инкорпорация и консолидация при отсутствии иммунологических реакций делает аутокость наиболее привлекательной для использования. Аутоотрансплантат обладает свойствами остеогенности, остеокондуктивности и остеоиндуктивности.

Ксенотрансплантаты потенциально способны решить проблему дефицита костной ткани при обширных костных дефектах, однако их главным недостатком является риск развития иммунологической реакции реципиента на трансплантат донора [3]. Кроме того, существует методика васкуляризации ксенотрансплантатов. Однако необходимо отметить, что, несмотря на актуальность проблемы и активные исследования в этом направлении, успехов в использовании данного вида трансплантатов в клинической практике до сих пор не наблюдается [8].

Аллотрансплантаты находят большее применение по сравнению с ксенотрансплантатами, вплоть до пересадки верхних конечностей, однако при таком варианте замещения костных дефектов, несмотря на современные методы обработки биологических материалов, существует риск передачи ВИЧ-инфекции, а также вирусов гепатита В и С. Кроме того, в данной ситуации сохраняют актуальность проблемы, связанные с резорбцией и ремоделированием аллотрансплантата в организме реципиента [9, 10].

Создание синтетических материалов с учетом физиологических механизмов перестройки и ремоделирования костной ткани, а также развитие тканевой инженерии привели к разработке новых синтетических имплантатов, используемых в качестве костно-пластического материала, в том числе с возможностью дополнительного заселения имплантатов стволовыми клетками [11, 12]. Однако данные работы на сегодняшний день в большинстве случаев представлены экспериментальными исследованиями.

Отдельно стоит выделить тканеинженерные имплантаты на основе различных материалов с применением методов префабрикации [13] или васкуляризованные артериовенозные петли. Такие имплантаты сочетают некоторые преимущества васкуляризованных алло- и аутоотрансплантатов и искусственных имплантатов [14, 15].

Цель — проанализировать современные способы хирургического лечения детей с обширными повреждениями костной ткани на основе литературных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В статье представлен обзор литературы, посвященный методам хирургического лечения обширных дефектов костной ткани. Поиск литературы осуществляли в базах данных PubMed, ScienceDirect, eLibrary, GoogleScholar за период с 2005 по 2020 г. по следующим ключевым

словом: «обширные повреждения кости»; «детская травматология»; «костные аутотрансплантаты»; «костная пластика у детей», «аллотрансплантат»; «ортопедия»; «травматология». В результате были найдены 105 иностранных и 37 отечественных источников. После исключения были проанализированы 56 статей, все они опубликованы в последние 15 лет.

Были определены следующие критерии включения источников в исследование: наличие полнотекстовых источников или структурированной аннотации; клинические или экспериментальные исследования с применением методик замещения костной ткани; в источниках должны присутствовать количественные данные оценки результатов лечения, его эффективности и безопасности; указаны авторы и название оценочных шкал и тестов. Были исключены исследования, имеющие признаки «дублирования» (схожий протокол исследования, схожие группы и число пациентов, схожий авторский коллектив и др.); в случае обнаружения «дублирующей» статьи выбирали более поздний по дате публикации источник.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выделяют губчатый и компактный аутотрансплантаты. Губчатый аутотрансплантат наиболее часто применяют в клинической практике, он характеризуется высокими остеогенными, остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами. Благодаря своему пористому строению трансплантат может быть полностью васкуляризован в течение 2 дней. Формирование костной мозоли заканчивается спустя 8 нед., а полная перестройка трансплантата происходит в течение года. Данный процесс осуществляется за счет постепенного замещения, определяемого как одновременное отложение остеобластами нового остеоида и резорбции остеокластами некротических донорских трабекул. Этот вид трансплантата обеспечивает быстрое сращение отломков, но не создает быстрой структурной стабильности [7, 16]. В большинстве случаев достаточно традиционной невакуляризированной костной пластики. При неудачной ранее трансплантации невакуляризированной кости, особенно при инфекционных осложнениях, стоит использовать васкуляризованный костный трансплантат [17]. Наиболее часто применяемый донорский участок для губчатого аутотрансплантата — подвздошная кость. К нежелательным явлениям, возникающим после забора аутотрансплантата, относят выраженный болевой синдром в области взятия трансплантата, повреждение латерального кожного нерва бедра, формирование гематом и инфекционные осложнения [3].

Аутогенный кортикальный трансплантат из компактной кости обеспечивает остеокондуктивную проводящую среду с минимальными остеоиндуктивными

и остеогенными свойствами. Его используют при структурных дефектах, при которых для заживления требуется немедленная механическая стабильность. Плотный матрикс обуславливает относительно медленную ревакуляризацию и инкорпорацию, поскольку перед отложением новой костной ткани должна произойти резорбция. Данная особенность служит причиной плохой остеогенности данного вида трансплантата. В течение первых 6 мес. после имплантации эти невакуляризованные ауто-трансплантаты резорбируются, становятся менее прочными, но сохраняют структурность [3, 7]. Аутогенный трансплантат из губчато-компактной кости предполагает преимущества обоих типов костной ткани: немедленную структурную стабильность компактной кости, а также остеоиндуктивные, остеокондуктивные и остеогенные свойства губчатой кости. Несмотря на это, крайне ограничен донорский ресурс для взятия аутотрансплантата [16].

Оперативное лечение костным аутотрансплантатом не требует специального оборудования. Необходимо обеспечить асептическое состояние реципиентных тканей и достаточное кровоснабжение воспринимающего ложа. Источником питания пересаживаемых фрагментов в первые дни после пересадки является диффузия питательных веществ из окружающих тканей; на более позднем этапе кровоснабжение осуществляется за счет прорастания сосудов из окружающих тканей. Ауто-трансплантаты выполняют функцию остеокондуктора, медленно ревакуляризуясь. Свободный костный трансплантат менее эффективен в реконструктивной хирургии, чем васкуляризованный, так как вследствие недостаточного кровоснабжения происходит гибель остеоцитов, а сам трансплантат подвергается частичной резорбции. На его месте формируется новая кость под влиянием плюрипотентных клеток костного мозга и окружающих тканей [16, 17].

С целью улучшения инкорпорации в некоторых ситуациях аутотрансплантаты могут быть взяты вместе с сосудистой ножкой. Свободные васкуляризованные трансплантаты обеспечивают наиболее эффективный результат и показаны при крупных костных дефектах [16, 18, 19].

Васкуляризованные трансплантаты традиционно берут из гребня подвздошной кости с его глубокой огибающей подвздошной артерией, малоберцовой кости с ветвями малоберцовой артерии, дистального конца лучевой кости с надретинакулярной артерией или ребер с задней межреберной артерией [6, 17]. Более 90 % остеоцитов могут выжить, что делает этот трансплантат максимально остеогенным [16]. При этом необходимо отметить, что донорские зоны для забора аутотрансплантата крайне ограничены. При транспозиции трансплантата на питающей ножке дополнительным ограничивающим фактором является забор артерии, кровоснабжающей ограниченную область, вместе с костью. Если кость не будет получать достаточного

кровообращения, то произойдут ее частичная резорбция и уменьшение прочности трансплантата [20]. В посвященном данной теме крупном обзоре Roddy и соавт. сообщается о том, что успешность сращения костей после васкуляризированной трансплантации малоберцовой кости колеблется от 70 до 100 %, среднее время сращения составляет примерно 6 мес. [3]. Показатель возврата к весовой нагрузке и адекватной функциональности также обычно высок — более 96 % по данным одного из исследований [3]. Васкуляризированный ауто-трансплантат, в отличие от аллотрансплантата, активно участвует в регенерации и обеспечивает повышенную скорость гипертрофии и сращения тканей. Особенность кровоснабжаемой ткани — большая резистентность к инфекционным процессам в сравнении с не васкуляризованными трансплантатами [6, 17].

Ауто-трансплантация кровоснабжаемых участков костной ткани при лечении детей обладает рядом особенностей [7, 21, 22]. В первую очередь они продиктованы возможностью дальнейшего активного роста кости в длину и ширину [21, 22]. Одно из перспективных направлений в данной области — операции на зонах эпифизарного роста костей, когда требуется восстановление суставной функции с сохранением аксиального роста конечностей. В таких случаях классические методы имеют ряд ограничений, поскольку они не учитывают нарушенное питание эпифизарной пластинки, что приводит с возрастом к прогрессирующему несоответствию длины конечностей [23, 24].

Так, при операции VFET (vascularized fibular epiphyseal transfer — пересадка васкуляризованного эпифиза малоберцовой кости) выделяют участок проксимального эпифиза малоберцовой кости с питающими ножками, обеспечивающими кровоснабжение надкостницы и эндоста, что поддерживает эпифизарный рост [23]. Наиболее часто в качестве ножки анастомоза используют малоберцовую артерию (93 %), в более редких случаях — переднюю большеберцовую [25].

Помимо этого, к особенностям ауто-трансплантации кровоснабжаемых участков костной ткани у детей относятся более высокая устойчивость к инфекциям; повышенную спастичность артерий [21, 22]; низкую частоту осложнений со стороны питающей ножки, что обусловлено отсутствием возрастных атеросклеротических и артериолосклеротических изменений сосудистой стенки, а также отсутствием у большинства пациентов варикозного расширения вен [26, 27].

Характеристики и анатомические особенности малоберцовой кости дают возможность применять васкуляризированный ауто-трансплантат на ее основе для замены практически любых поврежденных костей. В частности, изолированную головку малоберцовой кости используют при реконструкции плечевого сустава [23, 25].

Пластика роста костной ткани может адаптировать скорость роста для разных костей при ауто-транспланта-

ции на сосудистой ножке. Данное суждение основано на проведенном ранее исследовании скорости роста ауто-трансплантата малоберцовой кости при реконструкции трубчатых костей, которая составляет 0,92 см в год [23], тогда как при трансплантации васкуляризованного участка малоберцовой кости на место пяточной — 0,56 см в год, что говорит о значительном замедлении темпов роста [28].

При выполнении операции по ауто-трансплантации костной ткани существует опасность возникновения осложнений. К ранним нежелательным послеоперационным явлениям в данном случае относятся несостоятельность или тромбоз анастомоза, нейропраксия глубокого малоберцового нерва и поверхностные кожные инфекции, а к отсроченным — «поздняя» несостоятельность анастомоза, несоответствие длины здоровой и прооперированной конечностей, перелом трансплантата, сгибательная контрактура конечности, разрыв сухожилия, некроз кожи над поверхностью ауто-трансплантата [25].

Системный обзор осложнений после трансплантации васкуляризированной малоберцовой кости показал общую частоту ранних осложнений донорского участка (включая инфекцию, расхождение, замедленное заживление ран) 9,9 % для ран, закрытых первично, и 19,0 % для ран, требующих закрытия кожным трансплантатом. Поздние осложнения включали хроническую боль (6,5 %), нарушение походки (3,9 %), нестабильность голеностопного сустава (5,8 %), ограниченный диапазон движений в суставе (11,5 %) и сенсорный дефицит (7,0 %). В целом к недостаткам ауто-трансплантата малоберцовой кости относятся возможная болезненность донорского участка, увеличение времени операции, риск перелома, особенно нижних конечностей, и сложная микрохирургическая техника [3].

Техника васкуляризованного ауто-трансплантата сложна в выполнении, требует углубленных знаний хирурга, а также определенных расчетов для формирования кожно-мышечного лоскута. Тем не менее представляется возможным назвать описанную методику оптимальным вариантом при лечении патологии опорно-двигательного аппарата у пациентов детского возраста. Только она позволяет добиться продолжительного и нужного в данной ситуации роста пересаженной кости без ее резорбции — самого необходимого параметра для детей. В силу адаптивной перестройки кости с течением времени данный метод можно использовать для замещения практически любых дефектов костной структуры.

После операции важно оценить жизнеспособность трансплантата. Применение ангиографии для этой цели недостаточно информативно — даже полная проходимость сосудов не свидетельствует о жизнеспособности трансплантата. Более подходящим вариантом

является выполнение сцинтиграфии с технецием (Tc-99) — активное накопление радиофармпрепарата в области трансплантата свидетельствует о достаточном кровотоке [29].

В литературе распространено мнение, что костный трансплантат нуждается в васкуляризации при размерах более 6 см. В систематическом обзоре Allsopp ученые пытались опровергнуть данный тезис [30], однако в качестве аргументов они приводили результаты недостаточно статистически достоверных и немногочисленных исследований по данному вопросу. В этих работах не были выявлены преимущества васкуляризованных аутоотрансплантатов по сравнению с не васкуляризованными [30]. Однако ряд исследователей, чьи работы не вошли в этот систематический обзор, с этим не согласны. Особенно преимущества васкуляризованных аутоотрансплантатов очевидны при лечении детей, когда важна возможность продолжения роста кости [7, 22].

Помимо различных видов трансплантаций в лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата применяют различные виды имплантатов: синтетических материалов, покрытых стволовыми клетками [11, 12], композитов на основе гидроксиапатита [31], имплантатов на основе пористой керамики [32], а также титана и его сплавов [11].

Положительные моменты использования подобных имплантатов — большая совместимость с тканями реципиента, меньшая травматичность и относительная простота их применения [11, 31, 32]. Однако синтетические имплантаты не обладают свойствами биологических тканей, а именно способностью к росту и развитию, что особенно важно при лечении пациентов детского возраста. Кроме того, их физико-химические свойства не полностью идентичны нативной костной ткани.

Потенциально над успешностью аутоотрансплантации костной ткани и снижением количества осложнений можно работать, используя способствующие этому факторы (табл. 1) [7]. Так, в ряде работ утверждается, что в послеоперационном периоде нежела-

тельно использование нестероидных противовоспалительных средств и глюкокортикоидов, а параллельное проведение радио- и химиотерапии значительно увеличивает время инкорпорации костного аутоотрансплантата [3, 7].

Еще один фактор, способный положительно влиять на костный аутоотрансплантат, — определенный уровень механической нагрузки. Согласно закону Вольфа кость адаптируется к нагрузкам, которым подвергается. При возрастающей нагрузке в перестройку вовлекаются сначала трабекулы, а затем кортикальный слой, что приводит к уплотнению структуры и последующему возрастанию прочности кости. При снижении нагрузок костная ткань деградирует, становится более рыхлой, а ее прочность снижается [26].

При использовании васкуляризованных трансплантатов они подвергаются такой же адаптации и ремоделированию, как и нативная кость [26]. Благодаря этому свойству костной ткани при должной нагрузке на трансплантат возможен его рост в толщину до размеров нормальной кости (рис. 1) [26, 29].

Реконструкция тканевых дефектов с помощью различных тканеинженерных материалов является перспективной методикой, альтернативой ауто- и аллотрансплантации [14]. Описан успешный опыт применения тканеинженерных имплантатов кожи, мочеиспускательного канала, кровеносных сосудов, плоских костей и хрящевой ткани [33]. У всех этих тканеинженерных имплантатов есть одна общая черта — они обладают небольшой толщиной, что способствует диффузному снабжению питательными веществами и кислородом. Совершенно другая ситуация с более объемными имплантатами, в силу большей толщины которых диффузное питание уже не столь эффективно [34]. Такие имплантаты требуют дополнительного осевого кровоснабжения [14], особенно сразу после размещения их в целевой зоне [35, 36]. Вариантом такого кровоснабжения является питание слепозамкнутым артериовенозным пучком, сквозным артериовенозным пучком или шунтированной

Таблица 1. Местные и системные факторы, влияющие на успех трансплантации костной ткани (по Khan и соавт. [7])

Факторы	Положительные	Негативные
Местные	Механическая нагрузка Механическая стабильность Электрическая стимуляция Большая площадь соприкосновения Факторы роста	Механическая нестабильность Инфицирование раны Радиация Денервация
Системные	Витамины А и D Гормоны щитовидной и паращитовидной железы Гормоны роста Инсулин	Кортикостероиды Нестероидные противовоспалительные средства Химиотерапия Курение Сепсис Диабет Недостаточное питание Метаболические заболевания костной ткани

артериовенозной петлей [14, 37, 38] (рис. 2). Наиболее эффективной методикой, согласно ряду исследований, проведенных Тапака и соавт., оказалась артериовенозная петля (АВП), именно при этом варианте отмечался наиболее высокий темп васкуляризации имплантата [39]. Ключевым фактором для неоангиогенеза являлись гипоксия [33, 40] и турбулентный ток крови в районе анастомозов, стимулирующий выработку коннексина 43 [41].

Впервые методика обеспечения кровоснабжения формированием АВП была предложена Erol и Spira (1980). Авторы успешно использовали в эксперименте этот метод для обеспечения питания свободного кожного лоскута [14]. Lokmic и Stillaert (2007) опубликовали результаты эксперимента по созданию артериовенозной петли в изолированной полимерной камере. В результате вокруг АВП образовывался фибриновый сгусток, который, постепенно прорастая артериолами и венулами, впоследствии замещался жизнеспособной соединительной тканью [33].

Kneser и соавт. (2006) опубликовали результаты эксперимента по искусственному кровоснабжению образца из PBCB (processed bovine cancellous bone — обработанная губчатая кость крупного рогатого скота) в изолированной камере. За 8 нед. образец прорастал сосудами, в порах обнаруживалась соединительная ткань [14]. Другие авторы описали опыт инъекции геля, содержащего остеобласты, в матрицу из PBCB, и инъекции геля, содержащего VEGF (vascular endothelial growth factor) и BFGF (basic fibroblast growth factor), в фибриновые матрицы [42]. В матрицах из PBCB после инъекций остеобласты некоторое время выживали, однако вскоре



Рис. 1. Рентгенограммы васкуляризированного ауто трансплантата малоберцовой кости на месте дефекта бедренной кости сразу после операции и через 9 мес. (красной стрелкой указана линия, по которой происходила инкорпорация трансплантата) [29]

они были вытеснены соединительной тканью. Авторы объясняют это повышенной реакцией на инородную структуру PBCB и предлагают использовать другие биосовместимые материалы, вызывающие меньшее образование соединительнотканной капсулы, а также остеотропные факторы роста [43].

Beier и соавт. (2010) опубликовали результаты эксперимента, в котором АВП погружали в камеру,

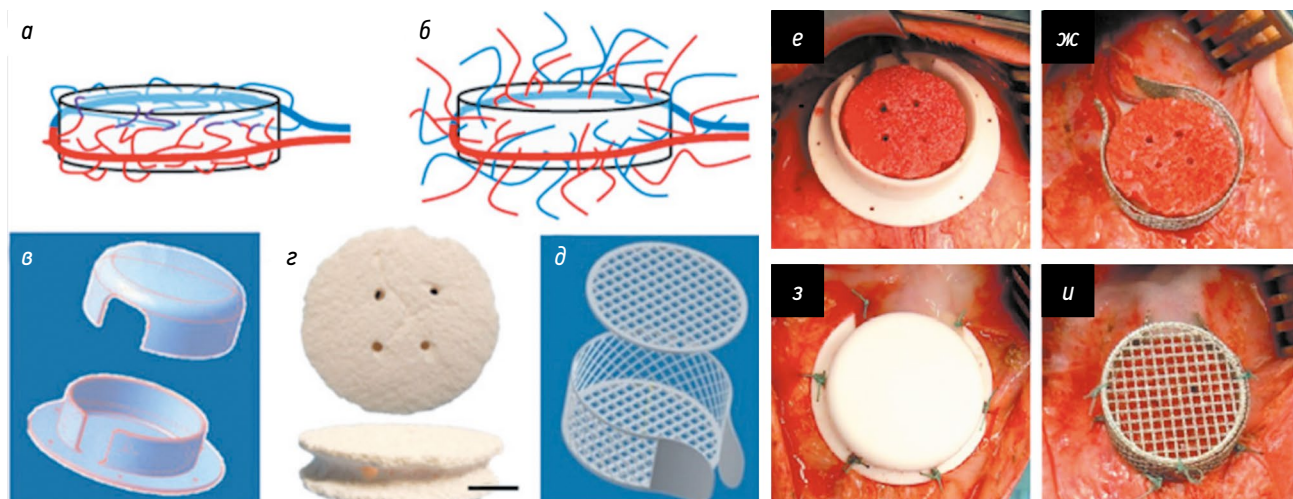


Рис. 2. Камеры, применявшиеся в работе Weigand и соавт. [38]: *а* — васкуляризация трансплантата из артериовенозной петли в полностью изолированной камере; *б* — васкуляризация трансплантата из артериовенозной петли и из окружающих тканей в перфорированной камере; *в* — общий вид сплошной полимерной камеры из тефлона; *г* — общий вид матрикса из материала NanoBone; *д* — общий вид перфорированной камеры из титана; *е* — общий вид сплошной камеры с размещенным внутри матриксом и артериовенозной петлей (крышка открыта); *жс* — общий вид перфорированной камеры с размещенным внутри матриксом и артериовенозной петлей (крышка открыта); *з* — общий вид сплошной полимерной камеры с размещенным внутри матриксом и артериовенозной петлей (крышка закрыта, камера фиксирована швами к окружающим тканям); *и* — общий вид перфорированной камеры с размещенным внутри матриксом и артериовенозной петлей (крышка закрыта, камера фиксирована швами к окружающим тканям)

заполненную композитом из керамических гранул, фибрина, гидроксиапатита и фосфата кальция. В ходе работы по данным компьютерной томографии и гистологического исследования было установлено, что к 12 нед. отмечалась активная васкуляризация композита, но без образования костной ткани [44]. Эти же авторы в 2014 г. представили успешное применение методики уже с добавлением аутогенной губчатой кости и факторов роста у двух пациентов с обширными дефектами большеберцовой и лучевой костей после остеомиелита. Через 36 и 72 мес. после операции у пациентов наблюдалось образование костной ткани на месте дефекта с полной проходимостью АВП [45].

Однако ни при одном из вышеперечисленных вариантов применения АВП в изолированной камере не образовывалась полноценная костная ткань [43, 44, 46]. Для индукции формирования костной ткани в камере применяли как остеобласты [43], так и мезенхимные стволовые клетки [45, 47], для дифференцировки которых в остеогенные клетки рекомендовали вводить различные факторы (например, bone morphogenetic protein-2, BMP-2) [46–48] с длительным высвобождением [49].

Получить полноценную губчатую костную ткань удалось группе ученых в 2012 г. в эксперименте на овцах. АВП была погружена в матрикс из гранул b-TCP-НА (β-трикальция фосфат в комбинации с гидроксиапатитом), инъецированный средой с мезенхимными стволовыми клетками и рекомбинантным BMP-2 [50]. Комбинацию МСК и BMP-2 применяли и ранее [Jones и соавт. (2006) в качестве матрикса использовали коллагеновую губку], однако из-за отсутствия изолирующей камеры новообразованная кость имела неправильную форму и срасталась с окружающими тканями, что создавало дополнительную травматизацию при ее выделении [51].

На данный момент существует еще один способ, успешно применяемый в клинической практике [14], не уступающий по эффективности АВП, — префабрикация костного имплантата. Будущий имплантат временно помещают в толщу мягких тканей для васкуляризации из окружающих тканей, затем, спустя определенное время, его извлекают и размещают уже в целевой зоне. После чего проросшие сосуды в толще имплантата сшивают с окружающими сосудами. Однако и этот метод не лишен недостатков: погруженный имплантат быстро обрастает соединительной тканью, что может препятствовать дальнейшему прорастанию целевой тканью [15]. Weigand и соавт. в эксперименте комбинировали эти методики, используя не сплошную полимерную камеру, а перфорированную титановую (рис. 2). В результате происходила более быстрая васкуляризация трансплантата без значительного прорастания соединительной тканью [38]. Для решения этой проблемы также была предложена модифицированная методика GBR (guided bone

regeneration), заключающаяся в создании временного механического барьера из биоразлагаемой мембраны (50 % PLA / 50 % PCL) между будущим имплантатом и окружающими тканями. Питание имплантата осуществлялось осевым кровоснабжением и частично диффузией сквозь мембрану. Далее имплантат прорастал новыми сосудами — ветвями осевого пучка, при этом не происходило замещения соединительной тканью извне [52].

В ходе экспериментальных исследований на кроликах Eweida и соавт. использовали подкожные сосуды [53], Dong и соавт. — подколенную артерию, анастомозируя ее с бедренной веной [13]. На других, более крупных животных, выбор локализации камеры с имплантатом более разнообразен [44, 48].

Наиболее частым осложнением, вне зависимости от животного или локализации камеры, является тромбоз АВП [54]. Для его профилактики и лечения ряд авторов рекомендует применение антикоагулянтов и антиагрегантов в послеоперационном периоде [41, 55].

Обобщая приведенные работы, можно выделить, что в большинстве работ предлагаются к использованию сплошные цилиндрические камеры из полимерного материала (тефлон [14], поликарбонат [33]). В некоторых работах применяли мембраны из ePTFE [56] и сополимера PLA/PCL [52]. В отдельных исследованиях камера не использовалась [15]. Часть авторов применяла перфорированные камеры из тефлона [37, 53] и титана [38] вместо сплошных. Материалами для изготовления матрицы в большинстве случаев служили натуральный коралл [56], b-TCP [15], PBCB [14, 42, 43] и композитные материалы [44, 50].

Результаты в большинстве случаев оценивали с помощью следующих методик: прижизненной магнитно-резонансной томографии камеры с АВП, посмертной микрокомпьютерной томографии с инъекцией Microfil, иммуногистохимического исследования и окраски гистологических срезов содержимого камеры [50], сканирующей электронной микроскопии [56], изготовления коррозионных препаратов, инъекции индийских чернил [43]. К сожалению, большая часть экспериментальных работ носила описательный характер, в ходе их проведения не была дана оценка количественным показателям и достоверности полученных результатов.

Таким образом, несмотря на дороговизну компонентов и требования к техническому оснащению, методика тканеинженерных имплантатов с осевым кровоснабжением может стать перспективной альтернативой ауто-трансплантации в силу меньшего травматизма и отсутствия ограничений в форме и размере трансплантата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые в описанных работах определенные успехи в развитии методики ауто-трансплантации кровоснабжаемых участков костной ткани,

данное направление может быть крайне актуальным для проведения дальнейших исследований. Методика представляет большой интерес в сфере детской ортопедии и травматологии вследствие особенностей детского организма, более широкого спектра заболеваний и высокой эффективности применения трансплантатов в зонах растущей кости.

Одновременно с этим необходимо отметить, что до настоящего времени отсутствуют единый подход и рекомендации по использованию данного метода, поэтому он остается полем творчества и экспериментов для практикующих врачей. По той же причине костная аутоотрансплантация на сосудистой ножке остается редкостью и в большинстве случаев недоступна основной массе пациентов, несмотря на перспективность ее применения.

Возможной альтернативой как традиционным методикам, так и васкуляризированным костным аутоотрансплантатам могут стать синтетические тканеинженерные конструкции с осевым кровоснабжением. Данный подход может позволить нивелировать и ряд недостатков аллотрансплантации, и ключевой недостаток аутоотрансплантации, а именно ограниченность материала для трансплантации. Проведенные рядом научных

коллективов исследования по реконструкции костных дефектов с помощью таких тканеинженерных материалов показали качественную возможность применения данной методики, что позволяет говорить о ее перспективности в практической медицине, требующей дальнейшего активного развития.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания № 1211031700123-3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А.С. Шабунин — написание статьи. М.С. Асадулаев — обработка литературных данных и написание статьи. С.В. Виссарионов — концепция и дизайн исследования. А.М. Федюк, Т.С. Рыбинских, А.Ю. Макаров, Д.А. Пушкарев, М.В. Согоян — сбор литературных данных. Е.Н. Маевская — перевод резюме и информации об авторах на английский язык, редактирование текста статьи. Н.Б. Фомина — сбор литературных данных и оформление списка литературы.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Богосьян А.Б., Мусихина И.В., Тенилин Н.А., и др. Хирургическое лечение детей с патологией опорно-двигательного аппарата // Медицинский альманах. 2010. № 2. С. 201–204.
2. Базаров Н.И., Нарзулов В.А., Усмонов Х.С., Курбанов Д.М. Некоторые аспекты костной аутоотрансплантации при костных новообразованиях и опухолеподобных процессах // Вестник Авиценны. 2009. № 4. DOI: 10.25005/2074-0581-2009-11-4-34-40
3. Roddy E., DeBaun M.R., Daoud-Gray A., et al. Treatment of critical-sized bone defects: clinical and tissue engineering perspectives // Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. 2018. Vol. 28. No. 3. P. 351–362. DOI: 10.1007/s00590-017-2063-0
4. Ананьева А.Ш., Бараева Л.М., Быков И.М., и др. Моделирование повреждений костных структур в экспериментах на животных // Инновационная медицина Кубани. 2021. № 1. С. 47–55. DOI: 10.35401/2500-0268-2021-21-1-47-55
5. Khalifeh J.M., Zohny Z., MacEwan M., et al. Electrical stimulation and bone healing: a review of current technology and clinical applications // IEEE Rev. Biomed. Eng. 2018. Vol. 11. P. 217–232. DOI: 10.1109/RBME.2018.2799189
6. Подгайский В.Н., Ладутко Д.Ю., Мечковский С.Ю., и др. Аутоотрансплантация васкуляризованных костных лоскутов как метод лечения дефектов костей различной этиологии // Хирургия. Восточная Европа. 2012. № 2. С. 102–113.
7. Khan S.N., Cammisa F.P. Jr, Sandhu H.S., et al. The biology of bone grafting // J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2005. Vol. 13. No. 1. P. 77–86.
8. Bracey D.N., Cignetti N.E., Jinnah A.H., et al. Bone xenotransplantation: A review of the history, orthopedic clinical literature, and a single-center case series // Xenotransplantation. 2020. Vol. 27. No. 5. P. e12600. DOI: 10.1111/xen.12600
9. Kubiak C.A., Etra J.W., Brandacher G., et al. Prosthetic rehabilitation and vascularized composite allotransplantation following upper limb loss // Plast. Reconstr. Surg. 2019. Vol. 143. No. 6. P. 1688–1701. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005638
10. Виссарионов С.В., Асадулаев М.С., Шабунин А.С., и др. Экспериментальная оценка эффективности хитозановых матриц в условиях моделирования костного дефекта *in vivo* (предварительное сообщение) // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2020. Т. 8. № 1. С. 53–62. DOI: 10.17816/PTORS16480
11. Frosch K.H., Drengk A., Krause P., et al. Stem cell-coated titanium implants for the partial joint resurfacing of the knee // Biomaterials. 2006. Vol. 27. No. 12. P. 2542–2549. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.11.034
12. Clem W.C., Chowdhury S., Catledge S.A., et al. Mesenchymal stem cell interaction with ultra-smooth nanostructured diamond for wear-resistant orthopaedic implants // Biomaterials. 2008. Vol. 29. No. 24–25. P. 3461–3468. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.045
13. Dong Q.S., Shang H.T., Wu W., et al. Prefabrication of axial vascularized tissue engineering coral bone by an arteriovenous loop: a better model // Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl. 2012. Vol. 32. No. 6. P. 1536–1541. DOI: 10.1016/j.msec.2012.04.039
14. Kneser U., Polykandriotis E., Ohnolz J., et al. Engineering of vascularized transplantable bone tissues: induction of axial vascularization in an osteoconductive matrix using an arteriovenous loop // Tissue. Eng. 2006. Vol. 12. No. 7. P. 1721–1731. DOI: 10.1089/ten.2006.12.1721
15. Ma D., Ren L., Cao Z., et al. Prefabrication of axially vascularized bone by combining β -tricalciumphosphate, arteriovenous loop, and

- cell sheet technique // *Tissue. Eng. Regen. Med.* 2016. Vol. 13. No. 5. P. 579–584. DOI: 10.1007/s13770-016-9095-0
- 16.** Myeroff C., Archdeacon M. Autogenous bone graft: donor sites and techniques // *J. Bone. Joint. Surg. Am.* 2011. Vol. 93. No. 23. P. 2227–2236. DOI: 10.2106/JBJS.J.01513
- 17.** Леонова С.Н., Данилов Д.Г., Рехов А.В. Применение костной аутотрансплантации при хроническом остеомиелите // *Acta. Biomedica Scientifica.* 2007. № 5. С. 125–126.
- 18.** Azi M.L., Aprato A., Santi I., et al. Autologous bone graft in the treatment of post-traumatic bone defects: a systematic review and meta-analysis // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2016. Vol. 17. No. 1. P. 465. DOI: 10.1186/s12891-016-1312-4
- 19.** Capanna R., Campanacci D.A., Belot N., et al. A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques // *Orthop. Clin. North Am.* 2007. Vol. 38. No. 1. P. 51–vi. DOI: 10.1016/j.jocl.2006.10.008
- 20.** Estrella E.P., Wang E.H. A comparison of vascularized free fibular flaps and nonvascularized fibular grafts for reconstruction of long bone defects after tumor resection // *J. Reconstr. Microsurg.* 2017. Vol. 33. No. 3. P. 194–205. DOI: 10.1055/s-0036-1594299
- 21.** Izadpanah A., Moran S.L. Pediatric microsurgery: A global overview // *Clin. Plast. Surg.* 2020. Vol. 47. No. 4. P. 561–572. DOI: 10.1016/j.cps.2020.06.008
- 22.** Yildirim S., Calikapan G.T., Akoz T. Reconstructive microsurgery in pediatric population – a series of 25 patients // *Microsurgery.* 2008. Vol. 28. No. 2. P. 99–107. DOI: 10.1002/micr.20458
- 23.** Aldekhayel S., Govshievich A., Neel O.F., Luc M. Vascularized proximal fibula epiphyseal transfer for distal radius reconstruction in children: A systematic review // *Microsurgery.* 2016. Vol. 36. No. 8. P. 705–711. DOI: 10.1002/micr.22521
- 24.** Boyer M.I., Bowen C.V. Microvascular transplantation of epiphyseal plates: studies utilizing allograft donor material // *Orthop. Clin. North Am.* 2007. Vol. 38. No. 1. P. 103–vii. DOI: 10.1016/j.jocl.2006.10.002
- 25.** McCullough M.C., Arkader A., Ariani R., et al. Surgical outcomes, complications, and long-term functionality for free vascularized fibula grafts in the pediatric population: A 17-year experience and systematic review of the literature // *J. Reconstr. Microsurg.* 2020. Vol. 36. No. 5. P. 386–396. DOI: 10.1055/s-0040-1702147
- 26.** Schwarz G.S., Disa J.J., Mehrara B.J., et al. Reconstruction of oncologic tibial defects in children using vascularized fibula flaps // *Plast. Reconstr. Surg.* 2012. Vol. 129. No. 1. P. 195–206. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318230e463
- 27.** Konttila E., Koljonen V., Kauhanen S., et al. Microvascular reconstruction in children—a report of 46 cases // *J. Trauma.* 2010. Vol. 68. No. 3. P. 548–552. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a5f42c
- 28.** Ozols D., Blums K., Krumins M., et al. Entire calcaneus reconstruction with pedicled composite fibular growth plate flap in a pediatric patient // *Microsurgery.* 2021. Vol. 41. No. 3. P. 280–285. DOI: 10.1002/micr.30691
- 29.** Taylor G.I., Corlett R.J., Ashton M.W. The evolution of free vascularized bone transfer: A 40-Year experience // *Plast. Reconstr. Surg.* 2016. Vol. 137. No. 4. P. 1292–1305. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002040
- 30.** Allsopp B.J., Hunter-Smith D.J., Rozen W.M. Vascularized versus nonvascularized bone grafts: what is the evidence? // *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2016. Vol. 474. No. 5. P. 1319–1327. DOI: 10.1007/s11999-016-4769-4
- 31.** Venkatesan J., Kim S.K. Nano-hydroxyapatite composite biomaterials for bone tissue engineering – a review // *J. Biomed. Nanotechnol.* 2014. Vol. 10. No. 10. P. 3124–3140. DOI: 10.1166/jbn.2014.1893
- 32.** Wen Y., Xun S., Haoye M., et al. 3D printed porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering: a review // *Biomater. Sci.* 2017. Vol. 5. No. 9. P. 1690–1698. DOI: 10.1039/c7bm00315c
- 33.** Lokmic Z., Stillaert F., Morrison W.A., et al. An arteriovenous loop in a protected space generates a permanent, highly vascular, tissue-engineered construct // *FASEB J.* 2007. Vol. 21. No. 2. P. 511–522. DOI: 10.1096/fj.06-6614com
- 34.** Santos M.I., Reis R.L. Vascularization in bone tissue engineering: physiology, current strategies, major hurdles and future challenges // *Macromol. Biosci.* 2010. Vol. 10. No. 1. P. 12–27. DOI: 10.1002/mabi.200900107
- 35.** Zheng L., Lv X., Zhang J., et al. Deep circumflex iliac artery perforator flap with iliac crest for oromandibular reconstruction // *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2018. Vol. 46. No. 8. P. 1263–1267. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.04.021
- 36.** Schreiber M., Dragu A. Free temporal fascia flap to cover soft tissue defects of the foot: a case report // *GMS Interdiscip. Plast. Reconstr. Surg DGPW.* 2015. Vol. 4. P. Doc01. DOI: 10.3205/ipsr000060
- 37.** Polykandriotis E., Arkudas A., Beier J.P., et al. Intrinsic axial vascularization of an osteoconductive bone matrix by means of an arteriovenous vascular bundle // *Plast. Reconstr. Surg.* 2007. Vol. 120. No. 4. P. 855–868. DOI: 10.1097/01.prs.0000277664.89467.14
- 38.** Weigand A., Beier J.P., Hess A., et al. Acceleration of vascularized bone tissue-engineered constructs in a large animal model combining intrinsic and extrinsic vascularization // *Tissue. Eng. Part. A.* 2015. Vol. 21. No. 9–10. P. 1680–1694. DOI: 10.1089/ten.TEA.2014.0568
- 39.** Tanaka Y., Sung K.C., Tsutsumi A., et al. Tissue engineering skin flaps: which vascular carrier, arteriovenous shunt loop or arteriovenous bundle, has more potential for angiogenesis and tissue generation? // *Plast. Reconstr. Surg.* 2003. Vol. 112. No. 6. P. 1636–1644. DOI: 10.1097/01.PRS.0000086140.49022.AB
- 40.** Yuan Q., Arkudas A., Horsch R.E., et al. Vascularization of the arteriovenous loop in a rat isolation chamber model—quantification of hypoxia and evaluation of its effects // *Tissue. Eng. Part A.* 2018. Vol. 24. No. 9–10. P. 719–728. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0262
- 41.** Schmidt V.J., Hilgert J.G., Covi J.M., et al. High flow conditions increase connexin 43 expression in a rat arteriovenous and angiointuctive loop model // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. No. 11. P. e78782. DOI: 10.1371/journal.pone.0078782
- 42.** Arkudas A., Tjiaw J., Bleiziffer O., et al. Fibrin gel-immobilized VEGF and bFGF efficiently stimulate angiogenesis in the AV loop model // *Mol. Med.* 2007. Vol. 13. No. 9–10. P. 480–487. DOI: 10.2119/2007-00057
- 43.** Arkudas A., Beier J.P., Heidner K., et al. Axial prevascularization of porous matrices using an arteriovenous loop promotes survival and differentiation of transplanted autologous osteoblasts // *Tissue. Eng.* 2007. Vol. 13. No. 7. P. 1549–1560. DOI: 10.1089/ten.2006.0387
- 44.** Beier J.P., Horsch R.E., Hess A., et al. Axial vascularization of a large volume calcium phosphate ceramic bone substitute in the sheep AV loop model // *J. Tissue. Eng. Regen. Med.* 2010. Vol. 4. No. 3. P. 216–223. DOI: 10.1002/term.229

45. Horch R.E., Beier J.P., Kneser U., Arkudas A. Successful human long-term application of *in situ* bone tissue engineering // *J. Cell. Mol. Med.* 2014. Vol. 18. No. 7. P. 1478–1485. DOI: 10.1111/jcmm.12296

46. Arkudas A., Lipp A., Buehrer G., et al. Pedicled transplantation of axially vascularized bone constructs in a critical size femoral defect // *Tissue. Eng. Part A*. 2018. Vol. 24. No. 5–6. P. 479–492. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0110

47. Buehrer G., Balzer A., Arnold I., et al. Combination of BMP2 and MSCs significantly increases bone formation in the rat arteriovenous loop model // *Tissue. Eng. Part A*. 2015. Vol. 21. No. 1–2. P. 96–105. DOI: 10.1089/ten.TEA.2014.0028

48. Eweida A.M., Nabawi A.S., Abouarab M., et al. Enhancing mandibular bone regeneration and perfusion via axial vascularization of scaffolds // *Clin. Oral Invest.* 2014. Vol. 18. No. 6. P. 1671–1678. DOI: 10.1007/s00784-013-1143-8

49. Kim H.Y., Lee J.H., Lee H.A.R., et al. Sustained release of BMP-2 from porous particles with leaf-stacked structure for bone regeneration // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2018. Vol. 10. No. 25. P. 21091–21102. DOI: 10.1021/acsami.8b02141

50. Boos A.M., Loew J.S., Weigand A., et al. Engineering axially vascularized bone in the sheep arteriovenous-loop model // *J. Tissue. Eng. Regen. Med.* 2013. Vol. 7. No. 8. P. 654–664. DOI: 10.1002/term.1457

51. Jones A.L., Bucholz R.W., Bosse M.J., et al. Recombinant human BMP-2 and allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects. A randomized, controlled trial // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006. Vol. 88. No. 7. P. 1431–1441. DOI: 10.2106/JBJS.E.00381

52. Hokugo A., Sawada Y., Sugimoto K., et al. Preparation of prefabricated vascularized bone graft with neoangiogenesis by combination of autologous tissue and biodegradable materials // *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2006. Vol. 35. No. 11. P. 1034–1040. DOI: 10.1016/j.jom.2006.06.003

53. Eweida A., Fathi I., Eltawila A.M., et al. Pattern of bone generation after irradiation in vascularized tissue engineered constructs // *J. Reconstr. Microsurg.* 2018. Vol. 34. No. 2. P. 130–137. DOI: 10.1055/s-0037-1607322

54. Polykandriotis E., Drakotos D., Arkudas A., et al. Factors influencing successful outcome in the arteriovenous loop model: a retrospective study of 612 loop operations // *J. Reconstr. Microsurg.* 2011. Vol. 27. No. 1. P. 11–18. DOI: 10.1055/s-0030-1267385

55. Weigand A., Boos A.M., Ringwald J., et al. New aspects on efficient anticoagulation and antiplatelet strategies in sheep // *BMC Vet. Res.* 2013. Vol. 9. P. 192. DOI: 10.1186/1746-6148-9-192

56. Dong Q.S., Lin C., Shang H.T., et al. Modified approach to construct a vascularized coral bone in rabbit using an arteriovenous loop // *J. Reconstr. Microsurg.* 2010. Vol. 26. No. 2. P. 95–102. DOI: 10.1055/s-0029-1243293

REFERENCES

1. Bogosyan AB, Musihina IV, Tenilin NA, et al. Surgical treatment of children with locomotor apparatus pathology. *Meditsinskii al'manakh*. 2010;(2):201–204.

2. Bazarov NI, Narzuloev VA, Usmonov HS, Kurbanov DM. Some aspects of bone autotransplantation during osteoneoplasms and tumourlike processes. *Vestnik Avitsenny*. 2009;(41). DOI: 10.25005/2074-0581-2009-11-4-34-40

3. Roddy E, DeBaun MR, Daoud-Gray A, et al. Treatment of critical-sized bone defects: clinical and tissue engineering perspectives. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28(3):351–362. DOI: 10.1007/s00590-017-2063-0

4. Ananeva ASH, Baraeva LM, Bykov IM, et al. Modeling of bone injuries in animal experiments. *Innovatsionnaya meditsina Kubani*. 2021;(1):47–55. DOI: 10.35401/2500-0268-2021-21-1-47-55

5. Khalifeh JM, Zohny Z, MacEwan M, et al. Electrical stimulation and bone healing: A review of current technology and clinical applications. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2018;11:217–232. DOI: 10.1109/RBME.2018.2799189

6. Podgaiskii VN, Ladut'ko DJu, Mechkovskij SJu. Autotransplantatsiya vaskulyarizovannykh kostnykh loskutov kak metod lecheniya defektov kostei razlichnoi etiologii. *Khirurgiya. Vostochnaya Evropa*. 2012;(2):102–113.

7. Khan SN, Cammisa FP Jr, Sandhu HS, et al. The biology of bone grafting. *J Am Acad Orthop Surg*. 2005;13(1):77–86.

8. Bracey DN, Cignetti NE, Jinnah AH, et al. Bone xenotransplantation: A review of the history, orthopedic clinical literature, and a single-center case series. *Xenotransplantation*. 2020;27(5):e12600. DOI: 10.1111/xen.12600

9. Kubiak CA, Etra JW, Brandacher G, et al. Prosthetic rehabilitation and vascularized composite allotransplantation following upper limb loss. *Plast Reconstr Surg*. 2019;143(6):1688–1701. DOI: 10.1097/PRS.0000000000005638

10. Vissarionov SV, Asadulaev MS, Shabunin AS, et al. Experimental evaluation of the efficiency of chitosan matrix esunderconditions of modeling of bone defect *in vivo* (preliminary message). *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta*. 2020;8(1):53–62. DOI: 10.17816/PTORS16480

11. Frosch KH, Drengk A, Krause P, et al. Stem cell-coated titanium implants for the partial joint resurfacing of the knee. *Biomaterials*. 2006;27(12):2542–2549. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.11.034

12. Clem WC, Chowdhury S, Cattedge SA, et al. Mesenchymal stem cell interaction with ultra-smooth nanostructured diamond for wear-resistant orthopaedic implants. *Biomaterials*. 2008;29(24–25):3461–3468. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.045

13. Dong QS, Shang HT, Wu W, et al. Prefabrication of axial vascularized tissue engineering coral bone by an arteriovenous loop: a better model. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2012;32(6):1536–1541. DOI: 10.1016/j.msec.2012.04.039

14. Kneser U, Polykandriotis E, Ohnolz J, et al. Engineering of vascularized transplantable bone tissues: induction of axial vascularization in an osteoconductive matrix using an arteriovenous loop. *Tissue Eng*. 2006;12(7):1721–1731. DOI: 10.1089/ten.2006.12.1721

15. Ma D, Ren L, Cao Z, et al. Prefabrication of axially vascularized bone by combining β -tricalciumphosphate, arteriovenous loop, and cell sheet technique. *Tissue Eng Regen Med*. 2016;13(5):579–584. DOI: 10.1007/s13770-016-9095-0

16. Myeroff C, Archdeacon M. Autogenous bone graft: donor sites and techniques. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93(23):2227–2236. DOI: 10.2106/JBJS.J.01513

17. Leonova SN, Danilov DG, Rekhov AV. Primenenie kostnoi autotransplantatsii pri khronicheskom osteomielite. *Acta Biomedica Scientifica*. 2007(5):125–126.

18. Azi ML, Aprato A, Santi I, et al. Autologous bone graft in the treatment of post-traumatic bone defects: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17(1):465. DOI: 10.1186/s12891-016-1312-4
19. Capanna R, Campanacci DA, Belot N, et al. A new reconstructive technique for intercalary defects of long bones: the association of massive allograft with vascularized fibular autograft. Long-term results and comparison with alternative techniques. *Orthop Clin North Am.* 2007;38(1):51-vi. DOI: 10.1016/j.jocl.2006.10.008
20. Estrella EP, Wang EH. A comparison of vascularized free fibular flaps and nonvascularized fibular grafts for reconstruction of long bone defects after tumor resection. *J Reconstr Microsurg.* 2017;33(3):194–205. DOI: 10.1055/s-0036-1594299
21. Izadpanah A, Moran SL. Pediatric microsurgery: A global overview. *Clin Plast Surg.* 2020;47(4):561–572. DOI: 10.1016/j.cps.2020.06.008
22. Yildirim S, Calikapan GT, Akoz T. Reconstructive microsurgery in pediatric population – a series of 25 patients. *Microsurgery.* 2008;28(2):99–107. DOI: 10.1002/micr.20458
23. Aldekhayel S, Govshievich A, Neel OF, Luc M. Vascularized proximal fibula epiphyseal transfer for distal radius reconstruction in children: A systematic review. *Microsurgery.* 2016;36(8):705–711. DOI: 10.1002/micr.22521
24. Boyer MI, Bowen CV. Microvascular transplantation of epiphyseal plates: studies utilizing allograft donor material. *Orthop Clin North Am.* 2007;38(1):103–vii. DOI: 10.1016/j.jocl.2006.10.002
25. McCullough MC, Arkader A, Ariani R, et al. Surgical outcomes, complications, and long-term functionality for free vascularized fibula grafts in the pediatric population: A 17-year experience and systematic review of the literature. *J Reconstr Microsurg.* 2020;36(5):386–396. DOI: 10.1055/s-0040-1702147
26. Schwarz GS, Disa JJ, Mehrara BJ, et al. Reconstruction of oncologic tibial defects in children using vascularized fibula flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(1):195–206. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318230e463
27. Konttila E, Koljonen V, Kauhanen S, et al. Microvascular reconstruction in children—a report of 46 cases. *J Trauma.* 2010;68(3):548–552. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a5f42c
28. Ozols D, Blums K, Krumins M, et al. Entire calcaneus reconstruction with pedicled composite fibular growth plate flap in a pediatric patient. *Microsurgery.* 2021;41(3):280–285. DOI: 10.1002/micr.30691
29. Taylor GI, Corlett RJ, Ashton MW. The evolution of free vascularized bone transfer: A 40-year experience. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(4):1292–1305. DOI: 10.1097/PRS.0000000000002040
30. Allsopp BJ, Hunter-Smith DJ, Rozen WM. Vascularized versus nonvascularized bone grafts: What is the evidence? *Clin Orthop Relat Res.* 2016;474(5):1319–1327. DOI: 10.1007/s11999-016-4769-4
31. Venkatesan J, Kim SK. Nano-hydroxyapatite composite biomaterials for bone tissue engineering – a review. *J Biomed Nanotechnol.* 2014;10(10):3124–3140. DOI: 10.1166/jbn.2014.1893
32. Wen Y, Xun S, Haoye M, et al. 3D printed porous ceramic scaffolds for bone tissue engineering: a review. *Biomater Sci.* 2017;5(9):1690–1698. DOI: 10.1039/c7bm00315c
33. Lokmic Z, Stillaert F, Morrison WA, et al. An arteriovenous loop in a protected space generates a permanent, highly vascular, tissue-engineered construct. *FASEB J.* 2007;21(2):511–522. DOI: 10.1096/fj.06-6614com
34. Santos MI, Reis RL. Vascularization in bone tissue engineering: physiology, current strategies, major hurdles and future challenges. *Macromol Biosci.* 2010;10(1):12–27. DOI: 10.1002/mabi.200900107
35. Zheng L, Lv X, Zhang J, et al. Deep circumflex iliac artery perforator flap with iliac crest for oromandibular reconstruction. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(8):1263–1267. DOI: 10.1016/j.jcms.2018.04.021
36. Schreiber M, Dragu A. Free temporal fascia flap to cover soft tissue defects of the foot: a case report. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW.* 2015;4:Doc01. DOI: 10.3205/iprs000060
37. Polykandriotis E, Arkudas A, Beier JP, et al. Intrinsic axial vascularization of an osteoconductive bone matrix by means of an arteriovenous vascular bundle. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(4):855–868. DOI: 10.1097/01.prs.0000277664.89467.14
38. Weigand A, Beier JP, Hess A, et al. Acceleration of vascularized bone tissue-engineered constructs in a large animal model combining intrinsic and extrinsic vascularization. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(9–10):1680–1694. DOI: 10.1089/ten.TEA.2014.0568
39. Tanaka Y, Sung KC, Tsutsumi A, et al. Tissue engineering skin flaps: which vascular carrier, arteriovenous shunt loop or arteriovenous bundle, has more potential for angiogenesis and tissue generation? *Plast Reconstr Surg.* 2003;112(6):1636–1644. DOI: 10.1097/01.PRS.0000086140.49022.AB
40. Yuan Q, Arkudas A, Horch RE, et al. Vascularization of the arteriovenous loop in a rat isolation chamber model—quantification of hypoxia and evaluation of its effects. *Tissue Eng Part A.* 2018;24(9–10):719–728. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0262
41. Schmidt VJ, Hilgert JG, Covi JM, et al. High flow conditions increase connexin 43 expression in a rat arteriovenous and angioinductive loop model. *PLoS One.* 2013;8(11):e78782. DOI: 10.1371/journal.pone.0078782
42. Arkudas A, Tjiaw J, Bleiziffer O, et al. Fibrin gel-immobilized VEGF and bFGF efficiently stimulate angiogenesis in the AV loop model. *Mol Med.* 2007;13(9–10):480–487. DOI: 10.2119/2007-00057
43. Arkudas A, Beier JP, Heidner K, et al. Axial prevascularization of porous matrices using an arteriovenous loop promotes survival and differentiation of transplanted autologous osteoblasts. *Tissue Eng.* 2007;13(7):1549–1560. DOI: 10.1089/ten.2006.0387
44. Beier JP, Horch RE, Hess A, et al. Axial vascularization of a large volume calcium phosphate ceramic bone substitute in the sheep AV loop model. *J Tissue Eng Regen Med.* 2010;4(3):216–223. DOI: 10.1002/term.229
45. Horch RE, Beier JP, Kneser U, Arkudas A. Successful human long-term application of *in situ* bone tissue engineering. *J Cell Mol Med.* 2014;18(7):1478–1485. DOI: 10.1111/jcmm.12296
46. Arkudas A, Lipp A, Buehrer G, et al. Pedicled transplantation of axially vascularized bone constructs in a critical size femoral defect. *Tissue Eng Part A.* 2018;24(5–6):479–492. DOI: 10.1089/ten.TEA.2017.0110
47. Buehrer G, Balzer A, Arnold I, et al. Combination of BMP2 and MSCs significantly increases bone formation in the rat arteriovenous loop model. *Tissue Eng Part A.* 2015;21(1–2):96–105. DOI: 10.1089/ten.TEA.2014.0028
48. Eweida AM, Nabawi AS, Abouarab M, et al. Enhancing mandibular bone regeneration and perfusion via axial vascularization of scaffolds. *Clin Oral Investig.* 2014;18(6):1671–1678. DOI: 10.1007/s00784-013-1143-8
49. Kim HY, Lee JH, Lee HAR, et al. Sustained release of BMP-2 from porous particles with leaf-stacked structure for bone

regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2018;10(25):21091–21102. DOI: 10.1021/acsami.8b02141

50. Boos AM, Loew JS, Weigand A, et al. Engineering axially vascularized bone in the sheep arteriovenous-loop model. *J Tissue Eng Regen Med*. 2013;7(8):654–664. DOI: 10.1002/term.1457

51. Jones AL, Bucholz RW, Bosse MJ, et al. Recombinant human BMP-2 and allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects. A randomized, controlled trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88(7):1431–1441. DOI: 10.2106/JBJS.E.00381

52. Hokugo A, Sawada Y, Sugimoto K, et al. Preparation of prefabricated vascularized bone graft with neoangiogenesis by combination of autologous tissue and biodegradable materials. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35(11):1034–1040. DOI: 10.1016/j.ijom.2006.06.003

53. Eweida A, Fathi I, Eltawila AM, et al. Pattern of bone generation after irradiation in vascularized tissue engineered constructs. *J Reconstr Microsurg*. 2018;34(2):130–137. DOI: 10.1055/s-0037-1607322

54. Polykandriotis E, Drakotos D, Arkudas A, et al. Factors influencing successful outcome in the arteriovenous loop model: a retrospective study of 612 loop operations. *J Reconstr Microsurg*. 2011;27(1):11–18. DOI: 10.1055/s-0030-1267385

55. Weigand A, Boos AM, Ringwald J, et al. New aspects on efficient anticoagulation and antiplatelet strategies in sheep. *BMC Vet Res*. 2013;9:192. DOI: 10.1186/1746-6148-9-192

56. Dong QS, Lin C, Shang HT, et al. Modified approach to construct a vascularized coral bone in rabbit using an arteriovenous loop. *J Reconstr Microsurg*. 2010;26(2):95–102. DOI: 10.1055/s-0029-1243293

ОБ АВТОРАХ

Антон Сергеевич Шабунин, научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8883-0580>;
eLibrary SPIN: 1260-5644;
Scopus Author ID: 57191623923;
e-mail: anton-shab@yandex.ru

***Марат Сергеевич Асадулаев**, аспирант;
адрес: Россия, 196603, Санкт-Петербург,
Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-2402>;
eLibrary SPIN: 3336-8996;
e-mail: marat.asadulaev@yandex.ru

Сергей Валентинович Виссарионов, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>;
Scopus Author ID: 6504128319;
eLibrary SPIN: 7125-4930;
e-mail: vissarionovs@gmail.com

Андрей Михайлович Федюк, студент 5-го курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2378-2813>;
eLibrary SPIN: 3477-0908;
e-mail: andrej.fedyuk@gmail.com

Тимофей Сергеевич Рыбинских, студент 5-го курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4180-5353>;
eLibrary SPIN: 7739-4321;
e-mail: timofey1999r@gmail.com

Александр Юрьевич Макаров, студент 5-го курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1546-8517>;
eLibrary SPIN: 1039-1096;
e-mail: makarov.alexandr97@mail.ru

Даниил Алексеевич Пушкарёв, студент 4-го курса;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1531-7310>;
e-mail: dan2402@mail.ru

Марина Ваниковна Согоян, научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-8851>;
eLibrary SPIN: 2856-3854;
e-mail: sogoyanmarina@mail.ru

AUTHOR INFORMATION

Anton S. Shabunin, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8883-0580>;
eLibrary SPIN: 1260-5644;
Scopus Author ID: 57191623923;
e-mail: anton-shab@yandex.ru

***Marat S. Asadulaev**, MD, PhD student;
address: 64–68 Parkovaya str.,
Pushkin, Saint Petersburg, 196603, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1768-2402>;
eLibrary SPIN: 3336-8996;
e-mail: marat.asadulaev@yandex.ru

Sergei V. Vissarionov, MD, PhD, D.Sc., Professor,
Corresponding Member of RAS;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4235-5048>;
Scopus Author ID: 6504128319;
eLibrary SPIN: 7125-4930;
e-mail: vissarionovs@gmail.com

Andrej M. Fedyuk, 5th year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2378-2813>;
eLibrary SPIN: 3477-0908;
e-mail: andrej.fedyuk@gmail.com

Timofey S. Rybinskikh, 5th year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4180-5353>;
eLibrary SPIN: 7739-4321;
e-mail: timofey1999r@gmail.com

Aleksandr Y. Makarov, 5th year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1546-8517>;
eLibrary SPIN: 1039-1096;
e-mail: makarov.alexandr97@mail.ru

Daniil A. Pushkarev, 4th year student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1531-7310>;
e-mail: dan2402@mail.ru

Marina V. Sogoyan, MD, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5723-8851>;
eLibrary SPIN: 2856-3854;
e-mail: sogoyanmarina@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Екатерина Николаевна Маевская, аспирант;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9316-7197>;
Scopus Author ID: 57203990196;
e-mail: ma.eka@yandex.ru

Наталья Борисовна Фомина, научный сотрудник;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6779-9740>;
eLibrary SPIN: 2251-4008;
e-mail: natal.fomi@gmail.com

AUTHOR INFORMATION

Ekaterina N. Maevskaia, MD, PhD student;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9316-7197>;
Scopus Author ID: 57203990196;
e-mail: ma.eka@yandex.ru

Natalya B. Fomina, Research Associate;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6779-9740>;
eLibrary SPIN: 2251-4008;
e-mail: natal.fomi@gmail.com