

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

儿童广泛性骨缺损的外科治疗(文献综述)

© 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

论证。骨组织广泛损伤的重建是骨科和创伤学的热点问题之一。尤其严重的是,在儿童患者骨组织缺乏的情况下,骨组织的修复问题。

目的是根据文献资料分析儿童广泛性骨损伤的现代外科治疗方法。

材料与方法。本文对广泛性骨缺损的外科治疗方法进行了综述。通过关键词在PubMed、ScienceDirect、eLibrary、GoogleScholar数据库中搜索2005年至2020年期间的文献。确定了105个国外来源和37个国内来源。排除后,对56篇文章进行了分析,所有提交的作品都是最近15年发表的。

结果。替换骨缺损的金标准仍然是使用自体移植,包括使用血管蒂技术。各种类型的异种骨组织移植和同种异体骨组织移植正日益被各种合成植入物所取代。

结论。迄今为止,对于广泛性骨缺损的手术治疗还没有单一的普遍接受的标准。使用具有轴向血液供应的组织工程骨植入物手术治疗广泛骨组织缺损的选择似乎非常有趣和有希望。

关键词: 广泛性骨损伤; 小儿创伤学; 自体骨移植; 儿童骨移植; 同种异体移植; 骨科; 创伤学。

To cite this article:

Shabunin AS, Asadulaev MS, Vissarionov SV, Fedyuk AM, Rybinskikh TS, Makarov AY, Pushkarev DA, Sogoyan MV, Maevskaya EN, Fomina NB. 儿童广泛性骨缺损的外科治疗(文献综述). *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2021;9(3):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>

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>

论证

肌肉骨骼系统的先天性和获得性病理是一个重要的医学和社会问题。目前,各种定位的骨缺损患者的数量有增加的趋势[1]。在儿童人口中,骨科病理学的患病率为每1000名儿童人口47至237例。大约30%的儿童残疾病例与先天性病理和下肢发育异常有关[2]。

骨组织缺陷的病因通常是外伤及其后果、先天性畸形、破坏性、感染性和对骨结构的肿瘤损伤。

严重尺寸的骨缺损是最困难的临床病例,可导致受伤肢体的不完全恢复或功能丧失,直至残疾。此类情况通常需要骨移植[3]。临界尺寸的缺陷被定义为在患者的一生中不具有自然愈合特征的病变。该指标取决于年龄、身体解剖面积、损伤类型等诸多因素,因此,尚未确定明确的量化界限,尤其是对儿童而言[4]。

对肌肉骨骼系统损伤患者进行手术治疗的方法之一,包括那些伴有皮肤和骨缺损完整性受损的患者,是病灶外接骨术。目前正在积极开展研究,将临时固定装置与有前景但研究较少的植入物和手术技术结合使用。

近年来,已经开展了使用电刺激修复骨痂形成区域的骨缺损的工作[5]。为此,使用了3种主要类型的电刺激器:侵入性、半侵入性和非侵入性。具有一定电流强度和频率范围的骨碎片融合部位的阴极刺激对组织再生具有有益作用。然而,今天对于在临床实践中使用电刺激没有明确的意见[5]。

作为填充骨骼广泛骨缺损的生物材料,可以使用异种、同种异体、自体和组织工程移植。

自体骨组织移植仍然是治疗肌肉骨骼系统缺陷的金标准[6, 7]。在没有免疫反应的情况下快速整合和巩固使自体骨最有吸引力。自体移植具有成骨性、骨传导性和骨诱导性。

异种移植可能能够解决具有广泛骨缺损的骨组织缺陷问题,但其主要缺点是受者对供体移植产生免疫反应的风险[3]。此外,还有一种用于异种移植血管化的技术。然而,应注意的是,尽管问题紧迫,并且在这方面进行了积极的研究,但迄今为止,在临床实践中尚未观察到此类移植的成功应用[8]。

与异种移植相比,同种异体移植物的应用更为广泛,直至上肢移植。然而,尽管采用了现代生物材料处理方法,但这种替代骨缺损的选择仍存在传播艾滋病毒感染以及乙型和丙型肝炎的风险。此外,在这种情况下,与接受者体内同种异体移植物的吸收和重塑相关的问题仍然存在[9, 10]。

考虑到骨组织重构和重塑的生理机制的合成材料的创造,以及组织工程的发展,导致了用作骨材料的新型合成植入物的开发,包括那些具有额外植入物定植的可能性的植入物干细胞[11, 12]。然而,迄今为止,这些作品在大多数情况下都是通过实验研究呈现的。

另外,值得强调的是基于各种材料的组织工程植入物,使用预制方法[13]或使用动静脉环进行血管化。这种植入物结合了血管化同种异体和自体移植以及人工植入物的一些优点[14, 15]。

目的是根据文献资料分析儿童广泛性骨损伤的现代外科治疗方法。

材料与方法

本文对广泛性骨缺损的外科治疗方法进行了综述。在PubMed、ScienceDirect、eLibrary、GoogleScholar数据库中对2005年至2020年期间的以下关键词进行了文献检索:“广泛性骨损伤”;“小儿创伤学”;“自体骨移植”;“儿童骨移植”;“同种异体移植”;“骨科”;“创伤学”。搜索结果发现了105个外国来源和37个国内来源。排除后,对56篇文章进行了分析,所有提交的作品都是最近15年发表的。

确定了研究中纳入来源的以下标准:是否存在全文来源或结构化注释;使用骨替代技术的临床或实验研究;资料来源应包含治疗结果、疗效和安全性评估的定量数据;注明了评定量表和测试的作者和名称。排除有“重复”迹象的研究(相似的研究方案、相似的组和患者数量、相似的作者组等);如果发现“重复”文章,则选择发布日期较晚的来源。

结果与讨论

海绵状和致密的自体移植是有区别的。海绵状自体移植最常用于临床实践,其特点是具有高成骨性、骨诱导性和骨传导性。由于其多

孔结构, 移植物可以在2天内完全血管化。愈伤组织的形成在8周后结束, 并且移植物在一年内完全重组。这个过程是由于逐渐替代而进行的, 定义为成骨细胞同时沉积新的类骨质和坏死供体小梁的破骨细胞吸收。这种类型的移植物提供了碎片的快速融合, 但不会产生快速的结构稳定性[7, 16]。在大多数情况下, 传统的非血管化骨移植就足够了。如果先前未成功移植非血管化骨, 尤其是感染性并发症, 则值得使用血管化骨移植[17]。松质自体移植最常用的供体部位是髂骨。自体移植物收集后发生的不良现象包括移植物移除区域的剧烈疼痛、大腿外侧皮神经损伤、血肿形成和感染并发症[3]。

自体致密骨皮质移植物提供具有最小骨诱导和成骨特性的骨传导性传导介质。它用于修复需要立即机械稳定性的结构缺陷。致密的基质导致相对缓慢的血运重建和结合, 因为在新骨沉积之前必须发生再吸收。该特征是此类移植物成骨性差的原因。在植入后的前6个月内, 这些非血管化自体移植物被吸收、变弱, 但仍保留其结构[3, 7]。自体松质致密骨移植物具有两种骨的优点: 致密骨的即时结构稳定性, 以及松质骨的骨诱导、骨传导和成骨特性。尽管如此, 用于自体移植的供体资源极其有限[16]。

自体骨的外科治疗不需要特殊设备。必须保证受者组织的无菌状态和接受床的足够血液供应。移植后最初几天移植碎片的营养来源是周围组织的营养物质扩散; 在后期, 由于血管从周围组织中萌发而进行血液供应。自体移植物执行骨导体的功能, 缓慢地血运重建。游离骨移植在重建手术中的效果不如血管化移植物, 因为骨细胞因供血不足而死亡, 而且移植物本身会发生部分吸收。取而代之的是在骨髓和周围组织的多能细胞的影响下形成新骨[16, 17]。

为了改善合并, 在某些情况下, 可以将自体移植物与血管蒂一起取出。游离血管化移植物可提供最有效的结果, 适用于大骨缺损[16, 18, 19]。

血管化移植物传统上取自具有回旋髂深动脉的髂嵴、具有腓动脉分支的腓骨、具有视网膜上动脉的桡骨远端或具有肋间后动脉的肋骨[6, 17]。超过90%的骨细胞可以存活, 这使得这种移植物最大程度地成骨[16]。应该指出

的是, 用于收集自体移植物的供体区域非常有限。在椎弓根上移植移植物时, 另一个限制因素是供应有限区域的动脉与骨骼的集合。如果骨骼没有获得足够的血液供应, 则会发生其部分吸收和移植物强度的降低[20]。在关于这个主题的主要评论中Roddy和合著者据报道血管化腓骨移植后骨融合的成功率为70%~100%, 平均融合时间约为6个月[3]。根据一项研究[3]负重和足够功能的恢复率通常也很高超过96%。与同种异体移植物相比, 带血管的自体移植物积极参与再生, 并提供更高的肥大率和组织融合率。与非血管化移植物相比, 血液供应组织的一个特点是对感染过程的高抵抗力[6, 17]。

在儿童治疗中, 自体骨组织供血区移植具有许多特点[7, 21, 22]。首先, 它们取决于骨骼在长度和宽度上进一步活跃生长的可能性[21, 22]。该领域的一个有希望的方向是在骨骺骨生长区域进行手术, 此时需要恢复关节功能, 同时保持四肢的轴向生长。在这种情况下, 经典方法有许多局限性, 因为它们没有考虑到骺板的营养紊乱, 这会随着年龄的增长导致四肢长度的逐渐差异[23, 24]。

因此, 在VFET (vascularized fibular epiphyseal transfer - 血管化腓骨骨骺的移植) 期间, 近端腓骨骨骺的一个区域被喂养腿隔离, 为骨膜和骨内膜提供血液供应, 支持骨骺生长[23]。大多数情况下, 腓动脉用作吻合腿(93%), 在更罕见的情况下, 胫前动脉[25]。

此外, 儿童骨组织供血区自体移植的特点包括对感染的抵抗力较高; 动脉痉挛增加[21, 22]; 喂养蒂并发症发生率低, 这是由于血管壁没有与年龄相关的动脉粥样硬化和小动脉硬化变化, 以及大多数患者没有静脉曲张[26, 27]。

腓骨的特征和解剖学特征使得使用基于它的血管化自体移植物来替换几乎任何受损骨骼成为可能。特别是, 孤立的腓骨头用于肩关节的重建[23, 25]。

骨生长板可适应椎弓根自体移植中不同骨骼的生长速度。这一判断基于早期对管状骨重建过程中腓骨自体移植物的生长速率的研究, 该速率为每年0.92厘米[23], 而当腓骨的血管化部分被移植到管状骨的部位时跟骨, 它是每年0.56厘米, 这说明增长率显著放缓[28]。

自体骨组织移植手术期间存在并发症的风险。本例术后早期不良事件包括吻合口瘘或血栓形成、腓深神经失用和浅表皮肤感染，延迟事件包括“晚期”吻合口瘘、健康和手术肢体长度不一致、移植骨折、屈曲挛缩。肢体，自体移植表面的破裂皮肤坏死[25]。

对血管化腓骨移植后并发症的系统评价显示，供区早期并发症（包括感染、裂开、伤口延迟愈合）的总体发生率对于主要闭合的伤口为9.9%，对于需要皮肤移植闭合的伤口为19.0%。晚期并发症包括慢性疼痛（6.5%）、步态障碍（3.9%）、踝关节不稳定（5.8%）、关节活动范围受限（11.5%）和感觉缺陷（7.0%）。一般而言，自体腓骨移植的缺点包括供体部位可能疼痛、手术时间增加、骨折风险（尤其是下肢骨折）以及复杂的显微外科技术[3]。

带血管的自体移植技术很难实施，需要外科医生的深入知识，以及肌肉皮瓣形成的特定计算。然而，似乎可以将所述技术称为儿科患者肌肉骨骼系统病理学治疗的最佳选择。只有这样，在这种情况下，移植骨才能实现长期和必要的生长，而不会被吸收——这是儿童最必要的参数。由于随着时间的推移，骨的适应性重塑，这种方法几乎可以用来替换骨结构中的任何缺陷。

手术后，评估移植物的生存能力很重要。为此目的使用血管造影的信息不足-即使完全的血管通畅也不能表明移植物的生存能力。一个更合适的选择是使用锝（Tc-99）进行闪烁扫描——放射性药物在移植区的活跃积聚表明有足够的血流量[29]。

文献中普遍认为，骨移植需要大于6厘米的血管化。在Allsopp的系统评价中，科学家们试图挑战这个论点[30]，但作为论据，他们引用了统计上不够可靠的结果，而且很少有关于这个问题的研究。这些研究并未揭示血管化自体移植与非血管化移植相比的优势[30]。然而，许多研究人员的工作未包括在本系统评价中，他们不同意。尤其是血管化自体移植在儿童治疗中的优势非常明显，因为骨骼持续生长的可能性很重要[7, 22]。

除了各种类型的移植外，还使用各种类型的植入物来治疗肌肉骨骼系统疾病：干细胞覆盖的合成材料[11, 12]、基于羟基磷灰石的复合材料[31]、基于多孔陶瓷的植入物[32]，以及钛和钛合金[11]。

使用此类植入物的积极方面是与受者组织的兼容性更好、创伤更小且相对易于使用[11, 31, 32]。然而，合成植入物不具备生物组织的特性，即生长发育的能力，这在儿科患者的治疗中尤为重要。此外，它们的理化特性与天然骨组织并不完全相同。

潜在地，可以使用促成这一点的因素来提高骨组织自体移植的成功率和并发症数量的减少（表1）[7]。因此，在许多工作中认为，在术后期间使用非甾体抗炎药和糖皮质激素是不可取的，并且放疗和化疗的并行施用显着增加了自体骨的结合时间[3, 7]。

另一个可以对自体骨移植产生积极影响的因素是一定水平的机械应力。根据沃尔夫定律，骨骼会适应它所承受的压力。随着负荷的增加，小梁首先参与重组，然后是皮

表 1 影响骨移植成功的局部和全身因素（根据Khan和合著者[7]）

因素	阳性	消极的
当地的	机械负载 机械稳定性 电刺激 接触面积大 生长因子	机械不稳定性 伤口感染 辐射 去神经支配
系统性	维生素A和D 甲状腺和甲状腺旁腺激素 生长激素 胰岛素	皮质类固醇 非甾体抗炎药 化疗 吸烟 败血症 糖尿病 营养不良 骨组织代谢疾病

质层, 这导致结构的压实和随后的骨强度增加。随着负荷的减少, 骨组织退化, 变得松散, 其强度降低[26]。

使用血管化移植时, 它们会经历与天然骨相同的适应和重塑[26]。由于骨组织的这种特性, 在移植上施加适当的负载时, 它的厚度可以增长到正常骨骼的大小(图1)[26, 29]。

使用各种组织工程材料重建组织缺损是一种很有前途的技术, 是自体和同种异体移植的替代方法[14]。已经描述了使用皮肤、尿道、血管、扁平骨和软骨组织的组织工程植入物的成功经验[33]。所有这些组织工程植入物都有一个共同点是它们很薄, 有利于营养和氧气的扩散供应。对于较大的植入物, 情况完全不同, 因为较大的植入物厚度不再那么有效[34]。此类植入物需要额外的轴向血液供应[14], 尤其是在植入目标区域后立即[35, 36]。这种血液供应的一种变体是用盲闭动静脉束、贯穿动静脉束或分流动静脉环供血[14, 37, 38](图2)。根据Tanaka和合著者进行的多项研究, 最有效的技术结果是动静脉环(AVP), 正是采用这种方法, 种植体血管化率最高[39]。新血管生成的关键因素是缺氧[33, 40]和吻合区域的湍流血流, 刺激连接蛋白43[41]的产生。

Erol和Spira(1980)首次提出了通过形成AVP来提供血液供应的技术。作者在实验中



图1 手术后立即和9个月后, 股骨缺损部位腓骨血管化自体移植物的X光片(红色箭头表示移植沿其植入的线)[29]

成功地使用了这种方法, 为游离皮瓣提供了营养[14]。Lokmic和Stillaert(2007)发表了在隔离的聚合物室中创建动静脉环的实验结果。结果在AVP周围形成了纤维蛋白凝块, 逐渐由小动脉和小静脉生长, 随后被有活力的结缔组织取代[33]。

Kneser和合著者(2006)发表了在隔离室中对来自PBCB(processed bovine cancellous bone - 加工牛松质骨)样品进行人工血液供应

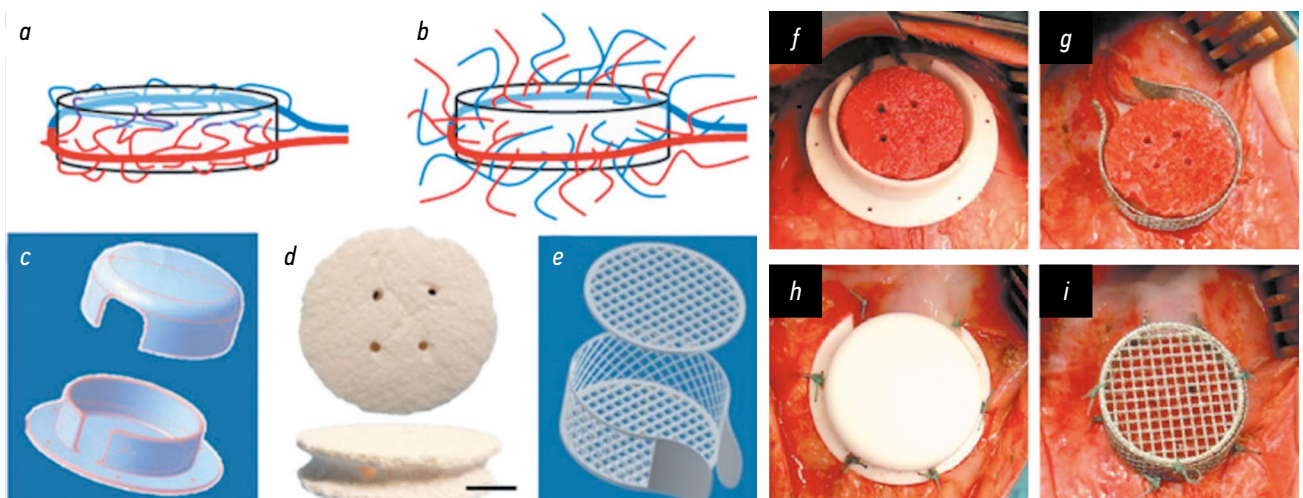


图2 Weigand和合著者使用的相机[38]: a - 来自动静脉环的移植在完全隔离的腔室中的血管化; b - 来自动静脉环和穿孔室中周围组织的移植物的血管化; c - 连续聚四氟乙烯聚合物室的总体视图; d - 由NanoBone材料制成的基体总体视图; e - 穿孔钛室的总体视图; f - 具有基质和位于内部的动静脉环的连续腔室的一般视图(盖子打开); g - 带有基质和内部放置的动静脉环的穿孔室的一般视图(盖子打开); h - 具有基质和内部放置的动静脉环的连续聚合物室的一般视图(盖子关闭, 室用缝合线固定到周围的缝线); i - 带有基质和内部放置的动静脉环的穿孔腔室的一般视图(盖子关闭, 腔室用缝合线固定到周围的缝线)

的实验结果。8周后,样品随血管发芽,并在孔隙中发现结缔组织[14]。其他作者描述了将含有成骨细胞的凝胶注射到PBCB基质中,以及将含有VEGF(vascular endothelial growth factor)和BFGF(basic fibroblast growth factor)的凝胶注射到纤维蛋白基质中的经验[42]。注射后,成骨细胞在PBCB基质中存活了一段时间,但很快就被结缔组织取代。作者通过对PBCB的外来结构的反应增加来解释这一点,并建议使用其他生物相容性材料,这些材料会导致结缔组织囊的形成较少,以及骨生长因子[43]。

Beier和合著者(2010)发表了一项实验的结果,其中将AVP浸入充满陶瓷颗粒、纤维蛋白、羟基磷灰石和磷酸钙复合材料的腔室中。在工作过程中,根据计算机断层扫描和组织学检查的数据,发现复合材料在12周时出现活跃的血管化,但没有形成骨组织[44]。2014年同一作者介绍了该技术在两名骨髓炎后胫骨和桡骨广泛缺损的患者中加入自体松质骨和生长因子的成功应用。36个月和72个月术后患者在缺损部位出现骨形成,AVP完全通畅[45]。

然而,上述在隔离室中使用AVP的选项都没有导致完整骨组织的形成[43, 44, 46]。成骨细胞[43]和间充质干细胞[45, 47]均用于诱导腔内骨组织的形成;对于它们的分化,建议将各种因子引入成骨细胞(例如,骨形态发生蛋白-2, BMP-2)[46-48]持续释放[49]。

2012年一组科学家通过绵羊实验成功获得了完整的松质骨组织。将AVP浸入b-TCP-HA颗粒(β -磷酸三钙与羟基磷灰石组合)的基质中,注入含有间充质干细胞和重组BMP-2的培养基[50]。MSC和BMP-2的组合以前曾被使用过[Jones和合著者(2006),使用胶原海绵作为基质];然而,由于没有隔离室,新形成的骨骼形状不规则并与周围组织融合,这在释放过程中造成了额外的创伤[51]。

目前,还有另一种成功应用于临床的方法[14],它在AVP的有效性方面并不逊色,骨植入物的预制。未来的植入物暂时放置在软组织的厚度中,以便从周围组织中形成血管,然后在一定时间后将其取出并放置在目标区域中。然后将植入物厚度中的发芽血管与周围血管缝合。然而,

这种方法并非没有缺点:浸入式植入物很快就会长满结缔组织,这会阻止目标组织的进一步生长[15]。Weigand和合著者实验中,这些技术结合使用穿孔钛而不是连续聚合物室(图2)。因此,移植物的血管化速度更快,而结缔组织没有明显侵入[38]。为了解决这个问题,还提出了一种改进的GBR(guided bone regeneration)技术,该技术包括在未来的植入物和周围组织之间用可生物降解的膜(50% PLA/50% PCL)创建临时机械屏障。植入物由轴向血液供应和部分通过膜扩散供给。此外,植入物随着新血管(轴束的分支)生长,而没有来自外部的结缔组织替代[52]。

在兔子的实验研究中Eweida和合著者使用皮下血管[53],Dong和合著者-腘动脉,与股静脉吻合[13]。在其他较大的动物中,带有植入物的腔室定位的选择更加多样化[44, 48]。

最常见的并发症,无论动物或腔室位置如何,都是AVP血栓形成[54]。为了预防和治疗,许多作者建议在术后使用抗凝剂和抗血小板剂[41, 55]。

总结上述工作,可以注意到,在大多数工作中,建议使用由聚合物材料(特氟龙[14]、聚碳酸酯[33])制成的连续圆柱形腔室。在一些工作中,使用了由ePTFE[56]和PLA/PCL共聚物[52]制成的膜。在一些研究中,没有使用相机[15]。一些作者使用由特氟龙[37, 53]和钛[38]制成的穿孔室代替实心室。在大多数情况下,天然珊瑚[56]、b-TCP[15]、PBCB[14, 42, 43]和复合材料[44, 50]被用作制造基质的材料。

大多数情况下的结果使用以下技术进行评估:带有AVP的相机的活体磁共振成像、使用Microfil注射的死后微计算机断层扫描、免疫组织化学检查和腔室内容物组织切片的染色[50]、扫描电子显微镜[56],制备腐蚀性制剂,注射印墨[43]。遗憾的是,大部分实验工作都是描述性的;在实施过程中,没有对所获得结果的定量指标和可靠性进行评估。

因此,尽管组件成本高且对技术设备有要求,但由于创伤小且对移植物的形状和尺寸没有限制,具有轴向血液供应的组织工程植入物技术可以成为自体移植的有前途的替代方案。

结论

尽管在骨组织供血区域自体移植技术的发展中所描述的工作取得了某些成功, 但该方向可能与进一步研究极为相关。由于儿童身体的特点、疾病范围更广以及在生长骨骼领域使用移植物的效率高, 该技术在儿科骨科和创伤学领域引起了极大的兴趣。

同时需要注意的是, 对于这种方法的使用, 至今还没有统一的方法和建, 因此它仍然是执业医生的一个创造性和实验领域。出于同样的原因, 血管蒂上的骨自体移植仍然很少见, 并且在大多数情况下, 大多数患者无法进行, 尽管其使用前景广阔。

具有轴向血液供应的合成组织工程结构可以成为传统方法和血管化骨自体移植物的可能替代方案。这种方法可以平衡同种异体移植的许多缺点和自体移植的主要缺点, 即移植材料有限。

多个研究团队利用这种组织工程材料进行骨缺损重建的研究表明, 使用这种技术具有定性的可能性, 这使我们可以谈论其在实用医学中的前景, 需要进一步积极发展。

附加信息

资金来源。这项研究是在国家任务的框架内进行的№ 1211031700123-3。

利益冲突。作者声明, 不存在与本文发布有关的明显和潜在利益冲突。

作者贡献。A. S. Shabunin - 写一篇文章。M. S. Asadulaev - 文学数据处理和文章写作。S. V. Vissarionov - 研究概念和设计。A. M. Feduk, T. S. Rybinskikh, A. Yu. Makarov, D. A. Pushkarev, M. V. Sogoyan - 收集文献数据。E. N. Maevskaya - 将作者的摘要和信息翻译成英文, 编辑文章的正文。N. B. Fomina - 收集文献数据并准备参考文献列表。

所有作者都对文章的研究和准备做出了重大贡献, 在发表前阅读并批准了最终版本。

REFERENCES

1. Bogosyan AB, Musihina IV, Tenilin NA, et al. Surgical treatment of children with locomotor apparatus pathology. *Meditinskii 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 Avitsennyy*. 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 AS, 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, Catledge 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, Tjiawi 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 Invest.* 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 ma-

- terials. *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

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 аутоотрансплантации 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.ocl.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.ocl.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/iprs000060
- 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., Horch 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 angioiductive loop model // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. No. 11. P. e78782. DOI: 10.1371/journal.pone.0078782
- 42.** Arkudas A., Tjiawi 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., Horch 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 arterio-venous 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. OralInvestig.* 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.ijom.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

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

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 Пушкарев, 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

Ekaterina N. Maevskaya, 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

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