

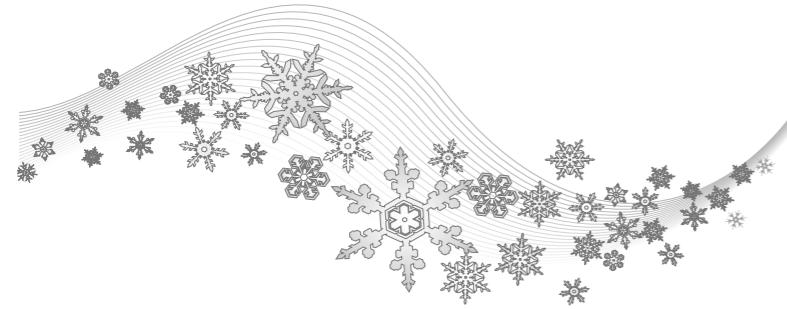
№15

2012

БИОМАТЕРИАЛЫ

Информационное издание для травматологов и ортопедов





Уважаемый коллега!

Поздравляем Вас с Новым Годом и рождеством Христовым!

Желаем Вам здоровья и счастья, исполнения желаний и побольше радостных и светлых дней в Новом Году.

Также рады Вам сообщить, что 15 февраля 2013 года в Международном информационно-выставочном центре ИнфоПространство состоится Всероссийская научно-практическая конференция «Применение композиционного материала КоллапАн в костной хирургии»

Адрес:

Россия 119034, Москва, 1-й Зачатьевский пер., 4

Организаторы:

ФГУ Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова
ГОУ ДПО Российской медицинской академии последипломного образования
ООО фирма «Интермедапатит»

Тезисы и заявки на участие просьба высыпать по электронной почте:

info@collapan.ru и rmapo-cito@mail.ru.

Все вопросы, касающиеся конференции, вы можете задать, позвонив по телефонам:
8 (495) 708-80-12, 8 (495) 319-79-27, 8 (495) 781 -79-77

Применение биокомпозиционного наноструктурированного материала «КОЛЛАПАН» в сочетании с концентрированными тромбоцитами в целях ранней профилактики и лечения несращений многооскольчатых переломов длинных трубчатых костей, ложных суставов и остеомиелитов

О. В. Кудашова, врач травматолог-ортопед*; А. Н. Тюрчин, С. А. Тарасов

*ГУЗ Рязанская областная клиническая больница,

В настоящее время рост и развитие мировой экономики зависит от применения инновационных высокотехнологичных, высокоэнергетических технологий, современной транспортной системы. Одновременно с их внедрением наблюдается рост травматических повреждений среди активных, работоспособных граждан. В связи с этим повышаются требования к здравоохранению (скорейшее восстановление работоспособности пострадавшего населения). Достигнуть этих задач позволяет использование современных, общедоступных, безопасных нанотехнологических разработок. Одним из таких новшеств является применение в травматологии-ортопедии материала «КоллапАн». Ключевые слова: «КоллапАн», ложный сустав, остеомиелит, тромбоциты, биоматериал.

At the present time the increasing and development of world economy depends on application of innovative highly technological, high-energy technologies, contemporary transportation system. At the same time, with their development, an increase in the traumatic damages among the active workable population is observed. In connection with this the requirements for public health are risen (fast restoration of fitness for injured people). Reaching these tasks comes possible with using contemporary, moderately-priced, safe nanotechnological developments. One of such innovations is application of KollapAn material in traumatology and orthopedics.
The keywords: KollapAn, false joint, osteomyelitis, thrombocytes, biomaterial.

Цель

Оценка результатов влияния биокомпозитных материалов «КоллапАн» и «КоллапАн»-гель, используемых интраоперационно и в отсроченном послеоперационном периоде, на сращение костной ткани при замедленной консолидации, ложных суставах и остеомиелитах в комбинации с тромбоцитарной массой.

Материалы

Переломы длинных трубчатых костей и их последствия занимают большой удельный вес среди всех травматических повреждений. Несмотря на определенные успехи, достигнутые за последние годы в травматологии — ортопедии, проблема восстановления при повреждениях опорно-двигательной системы все еще остается чрезвычайно актуальной в связи с увеличением количества и тяжести открытых и закрытых повреждений, с одной стороны, и частым развитием осложнений в процессе лечения с другой.

Открытые и закрытые оскольчатые переломы типа В и С [по классификации AO/ASIF] характеризуются значительным повреждением мягких тканей, наличием большого количества осколков и дефектов костной ткани. Последние возникают за счет невозможности точного сопоставления мелких костных фрагментов или при удалении свободно лежащих костных осколков во время первичной хирургической обработки при открытых переломах. Использование несовершенных методов пластики костных дефектов, а также стимуляции костной регенерации приводят к значительному

росту числа несращений и ложных суставов, несмотря на применение современных интрамедуллярных и накостных фиксаторов, а также аппаратов внешней фиксации. По данным разных авторов, от 6 до 51,8% случаев переломов длинных трубчатых костей в процессе лечения осложняются несращениями и развитием ложных суставов.

В хирургической практике необходимость замещения костных дефектов и полостей возникает очень часто. В настоящее время для пластики костных дефектов и полостей используются биоматериалы естественного происхождения (кортикальная губчатая часть подвздошной кости, аллоимплантаты лиофилизированной кости и декальцинированной лиофилизированной кости) и искусственные биоматериалы. К числу наиболее применяемых искусственных имплантантов относится материал на основе гидроксиапатита — «КоллапАн», в настоящее время широко доступный и недорогой. «КоллапАн» является биосовместимой, постепенно резорбируемой матрицей, на поверхности которой в условиях костных дефектов формируется новообразованная кость. Материал «КоллапАн» обладает антимикробными, остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами. Остеокондуктивность предполагает рост новой костной ткани из существующих костных балок в реорганизующейся ткани и при этом доказано, что новообразованная кость формируется непосредственно на поверхности «КоллапАна», причем между последним и костью никогда не формируется соединительнотканная прослойка, приводящая

к ложному суставу. Остеоиндуктивность — это рост новой костной ткани из изолированных областей внутри реорганизующейся ткани.

В нашей клинике, как и в большинстве клиник России, занимающихся специализированной помощью пострадавшим при травмах опорно-двигательного аппарата, нет возможностей введения материала «КоллапАн» в целях профилактики несращений и образования ложных суставов непосредственно во время проведения экстренных, а порой, при необходимости, и плановых операций из-за отсутствия последнего в имеющемся материально-техническом обеспечении. Поэтому нами применяется методика, разработанная и рекомендованная Центральным научно-исследовательским институтом травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. Она заключается в отсроченном введении материала «КоллапАн» к месту образовавшегося дефекта костной ткани. Во время оперативного вмешательства достигается максимальная адаптация костных фрагментов перелома и стабилизация их посредством погружного, на kostного или остеосинтеза аппаратами внешней фиксации. В ближайшем послеоперационном периоде, при возможности пациента приобрести препарат «КоллапАн», проводим имплантацию последнего к зоне образовавшегося костного дефекта. С этой целью используем «КоллапАн»-гель в шприце-контейнере. Оптимальным в данной ситуации является использование электронно-оптического преобразователя или Rq-скопического оборудования. Учитывая данные Rq-грамм, под местной анестезией вводим пункционную иглу d=1,4 к месту предполагаемого введения материала и контролируем это Rq-скопически. Производим имплантацию материала «КоллапАн-гель». Данная методика целесообразна и в случаях замедленной консолидации переломов.

Результаты

Статистика показывает, что замедленное или полное несращение переломов развивается в 5% случаев всех переломов и до 20% случаев высокоДенегетических переломов.

В нашей клинике на базе отделения травматологии [70-ти коекный фонд] с 1996 г. по настоящее время включительно пролечено 19 733 больных, из них остеосинтез различными способами произведен у 8 761 пациента. 339 пациентов в возрасте от 18 до 93 лет пролечены с использованием биоматериала «КоллапАн».

Всех больных, пролеченных в нашем отделении за последние 15 лет, мы распределили на три группы:

1. посттравматические и гематогенные остеомиелиты, обширные мягкотканые гнойно-воспалительные заболевания — 381 [6,8%] человек, с использованием «КоллапАна» прооперировано 180 [44%] больных; у 114 [63,3%] больных давность заболевания до 4 лет, у 66 [36,6%] — более 4 лет;
2. замедленная консолидация, несросшиеся переломы, ложные суставы — 234 человека [5% от общего количества всех переломов], с применением «КоллапАна»



Рисунок 1 а. Рентгенограмма плечевой кости в боковой проекции больного Ч., 24 лет. Диагноз: ложный сустав левой плечевой кости.

Рисунок 1 б. Рентгенограмма того же больного на 3 сутки после операции — введение КоллапАн-геля в зону ложного сустава.

Рисунок 1 в. Рентгенограмма в прямой проекции того же больного оперированного интрамедуллярным блокирующим штифтом, через 2 месяца после операции и имплантации КоллапАн-геля.



Рисунок 2 а. Рентгенограммы костей предплечья и бедренной кости больного А., 25 лет: Диагноз: тяжелая сочетанная травма. ЗЧМТ. Ушиб головного мозга. ТГК. Множественные переломы ребер. Гемоторакс. Разрыв печени, селезенки. Открытый фрагментарный перелом костей левого предплечья в с-н/3 со смещением. Закрытый многооскольчатый перелом левой бедренной кости в в-н/3 со смещением. Травм. шок 3-4 ст.

Рисунок 2 б. Рентгенограмма в передней-задней проекции того же больного, оперированного 4 раза за 2 года (дважды костная аутопластика и колапанопластика) — ложный сустав локтевой кости перелом металлоафициатора. В зону ложного сустава вводится КоллапАн-гель вместе с тромбоцитарной массой.

Рисунок 2 в. Рентгенограмма того же больного в передней-задней проекции через 4 месяца после введения материала и тромбоцитарной массы.

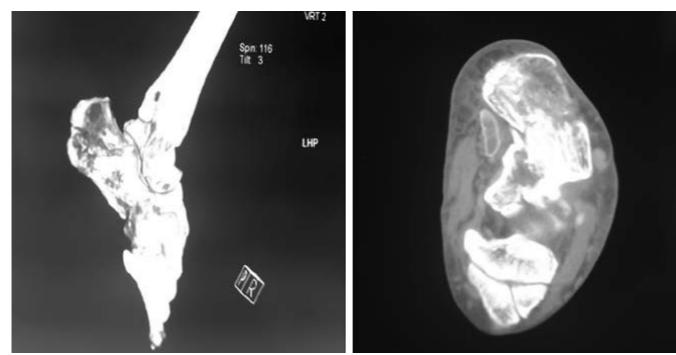


Рисунок 3 б. Магниторезонансная томография пятой кости той же больной. Через 1 месяц после травмы и введение КоллапАн-геля. Костная мозоль удовлетворительная.



Рисунок 3 в. Рентгенография той же больной через 3 месяца после травмы. Консолидация перелома.

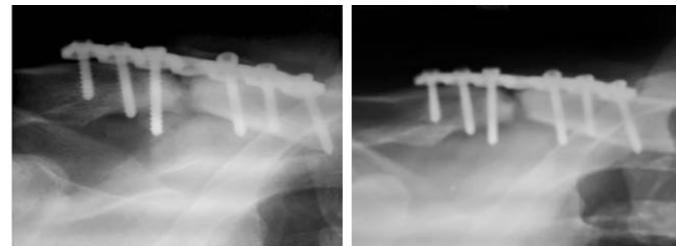


Рисунок 4 а. Рентгенограмма правой ключицы больного Ф. 39 лет. Диагноз: ложный сустав правой ключицы. Состояние после остеосинтеза. Через 6 месяцев после операции — несращение кости. В зону перелома введен КоллапАн-гель 2,0. Через 2 месяца после введения в зону консолидирующего перелома введено 4,0 тромбоцитарной массы.

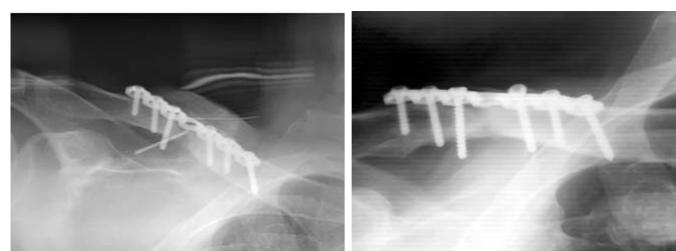


Рисунок 4 б. Рентгенограмма того же больного через 6 месяцев после введения КоллапАн-геля и 4 месяца после введения концентрированных тромбоцитов. Перелом консолидирован.

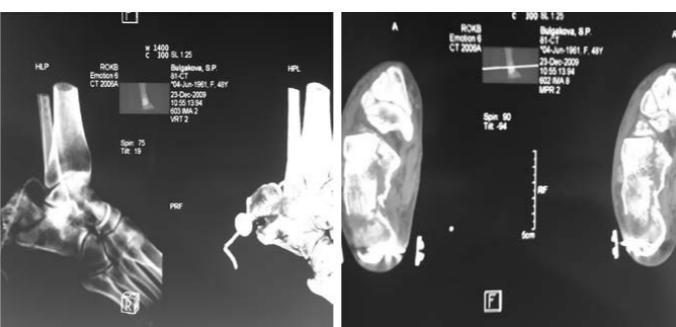


Рисунок 5 а. Магниторезонансная томография пятой кости больной Б., 49 лет. Диагноз: закрытый многооскольчатый перелом правой пятой кости со смещением. При поступлении наложено скелетное вытяжение за пятую кость. На 3 сутки сформировалася спицевой пролежень. Спica удалена. В зону перелома введен КоллапАн-гель 4,0.

прооперировано 154 [65,8%] больных. Консервативное введение материала «КоллапАн»-гель применено у 80 больных [из них: концентрированные тромбоциты + «КоллапАн»-гель — 59 человек];

3. у больных с многооскольчатыми переломами материал применен в 155 [21%] случаях (применяется с 2008 г.) [рис. 3 а, б, в.]

Для первой группы больных в 41 случае были применены «КоллапАн»-пластины [8 с костной пластикой], в 18 — гель, в 121 — гранулы. Для удержания костных отломков и иммобилизации конечностей при обширных мягкотканых гнойно-воспалительных заболеваниях использовались аппараты внешней фиксации или гипсовые лонгеты.

Для второй группы больных «КоллапАн»-пластины применялись в 47 случаях, гель — в 80, гранулы — в 107. Для фиксации применялись различные виды остеосинтеза. Консолидация наступила у 221 пациента, повторно оперировано 5 пациентов [«КоллапАн» имплантирован второй раз в среднем через 8 месяцев после первого оперативного вмешательства], достигнуто сращение кости, 8-пациентов оперированы повторно комбинировано с костной аутопластикой; повторное введение «КоллапАн-геля» потребовалось 8 пациентам.

Для третьей группы больных «КоллапАн»-пластины применялись в 53 случаях, гранулы — в 102. Для фиксации применялись различные виды остеосинтеза.

С 2002 г. в отделении стали применять «КоллапАн»-гель для профилактики несращений в раннем послеоперационном периоде [от 3-х недель и более] и в отдаленные сроки, через 1–2 года после оперативного лечения при формировании ложных суставов.

С 2008 г. начали применять концентрированные тромбоциты в сочетании с материалом «КоллапАн»-гель.

Простота и удобство этого метода имеет ряд преимуществ. Гель вводится в амбулаторных условиях больным под контролем рентгеноскопии. Первые результаты видны уже через 2 месяца после введения. В среднем сращение ложных суставов наступает через 6–8 месяцев [рис. 1 а, б, в].

В сочетании с концентрированными тромбоцитами сращение ложных суставов наступает через 3–5 месяцев, что позволяет исключить стационарное лечение больного и повторное оперативное вмешательство [рис. 2 а, б; 4 а, б].

Таким образом, применение «КоллапАн»-геля вместе с тромбоцитарной массой позволило привести к более быстрому развитию reparативных процессов в зоне ложных суставов, чем по отдельности.

Заключение и выводы

Динамическое наблюдение показало активизацию reparативных процессов в зоне введения «КоллапАна». Рентгенологические сроки образования первичной костной мозоли уменьшились, средние сроки консолидации сократились, снизилось число гнойных осложнений, функциональных расстройств, а также сократились

сроки лечения, что позволяет нам говорить о положительном эффекте материала. Простота и доступность метода, возможность его отсроченного применения позволяет широко применять его не только в стационаре, но и в амбулаторных условиях [при наличии рентгеновского аппарата].

Литература

1. Бялик Е.И./Особенности хирургического лечения открытых и осложненных переломов длин трубчатых костей в клинике сочетанной травмы с использованием материалов на основе гидроксиапатита — материалы научно-практической конференции — Москва 1998 г.
2. Проценко А.И., Германов В.Г., Бережной С.Ю., и др./Применение коллапана при стабилизации позвоночника после расширенной резекции тел позвонков — Вестн. травм.-ортопед. 1999 г. №3 стр. 49.
3. Берченко Г.Н., Уразгильдеев З.И., Бушуев О.М. и др./Пластика дефектов костной ткани комплексным гидроксиапатит-коллаген содержащим материалом (коллапан) в травм.-ортопед. практике — материалы научно-практической конференции- Московская мед. Акад. Им. И. М. Сеченова 29.10.1999 г.
4. Уразгильдеев З.И., Берченко Г.Н., Бушуев О.М., Раджеф Кумар//Использование гидроксиапатита содержащего препарата «коллапан» для заполнения остеомиелитических полостей и дефектов костей — ГУН ЦИТО им. Н.Н. Приорова г. Москва — VII съезд травматологов-ортопедов России — том 1 стр. 360.
5. Никитин Г.Д., Рак А.В., Линник С.А., и др./Хирургическое лечение остеомиелита — «Русская графика» СПб. 2000 г.
6. Shirtliff ME, Calhoun JH, Mader JT. Experimental osteomyelitis treatment with antibiotic-impregnated hydroxyapatite. *J. Clin. Orthop.* 2002 Aug; (401):239-47.
7. Solberg BD, Gutow AP, Baumgaertner MR. Efficacy of gentamycin-impregnated resorbable hydroxyapatite cement in treating osteomyelitis in a rat model. *J. Orthop. Trauma.* 1999 Feb;13 (2):102-6.
8. Itokazu M, Aoki T, Nonomura H, Nishimoto Y, Itoh Y. Antibiotic-loaded porous hydroxyapatite blocks for the treatment of osteomyelitis and postoperative infection. A preliminary report. *Bull Hosp Jt Dis.* 1998;57 (3):125-9.
9. Yamashita Y, Uchida A, Yamakawa T, Shinto Y, Araki N, Kato K. Treatment of chronic osteomyelitis using calcium hydroxyapatite ceramic implants impregnated with antibiotic. *Int Orthop.* 1998;22 (4):247-51.
10. Kawanabe K, Okada Y, Matsusue Y, Iida H, Nakamura T. Treatment of osteomyelitis with antibiotic-soaked porous glass ceramic. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1998 May;80 (3):527-30.
11. Itokazu M, Matsunaga T, Kumazawa S, Yang W. A novel drug delivery system for osteomyelitis using porous hydroxyapatite blocks loaded by centrifugation. *J. Appl. Biomater.* 1995 Fall;6 (3):167-9.
12. Goldman RS, Amato Filho G, Peres MP. Graft bone associated with hydroxyapatite and reconstructive plate as treatment in a case of mandibular Osteomyelitis. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 1994 May-Jun;49 (3):131-4.
13. Itokazu M, Matsunaga T, Kumazawa S, Oka M. Treatment of osteomyelitis by antibiotic impregnated porous hydroxyapatite block. *J. Clin Mater.* 1994;17 (4):173-9.
14. Cornell CN, Tyndall D, Waller S, Lane JM, Brause BD. Treatment of experimental osteomyelitis with antibiotic-impregnated bone graft substitute. *J. Orthop. Res.* 1993 Sep;11 (5):619-26.
15. Shinjo K, Nagaya I, Asai T, Tukamoto M. One stage operation for dead space of pyogenic and tuberculous osteomyelitis. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi.* 1993 Jul;67 (7):572-82.
16. Korkusuz F, Uchida A, Shinto Y, Araki N, Inoue K, Ono K. Experimental implant-related osteomyelitis treated by antibiotic-calcium hydroxyapatite ceramic composites. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1993 Jan;75 (1):111-4.



Применение Коллапана при лечении доброкачественных новообразований костей у взрослых

А. В. Балберкин, А. Ф. Колондаев, Д. А. Шавырин, Д. А. Снетков, Л. Г. Хохриков
ФГБУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова, Москва.



Рис. 1. Внешний вид гранул Коллапана.

Несмотря на прилагаемые в последние десятилетия значительные усилия химиков, биологов и медиков, замещение пострезекционных дефектов костей у взрослых в ходе хирургического лечения доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний по-прежнему остается во многом нерешенной проблемой.

Использование в этой возрастной группе, для замещения образующихся после удаления новообразований костных дефектов, аллогенных трансплантатов нередко сопряжено с задержкой перестройкой последних, повышенным риском нагноений и патологических переломов, а также — возможностью инфицирования вирусами (ВИЧ, гепатит) [2]. Определенные ограничения накладывают и религиозные убеждения ряда пациентов.

Забор аутологичных костных трансплантатов, особенно при существенных размерах пострезекционных дефектов, сопряжен с насыщением дополнительной травмы, а также весьма значимым риском осложнений (повреждение нервов, гематомы).

Нельзя отбрасывать также эстетическую составляющую — косметический дефект от многочисленных послеоперационных рубцов.

Потенциально высокая клиническая эффективность применения многих новых дорогостоящих имплантатов, содержащих разнообразные ростовые факторы, для замещения пострезекционных дефектов, пока окончательно не подтверждена современными методами доказательной медицины, а соотношение «цена-качество» часто остается неудовлетворительным [9, 10].

Доказана его высокая эффективность в ходе лечения пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями костей, как у детей, так и у взрослых [5, 7, 8].

Препарат с успехом применяется для лечения взрослых больных с длительно несрастающимися переломами и ложными суставами, в комбинации с обогащенной тромбоцитами плазмой, являясь в данном случае высокоеффективным носителем большого числа ростовых факторов, получаемых из собственной крови пациента [4].

Что касается использования коллапана для замещения пострезекционных дефектов у пациентов с новообразованиями костей, то имеющиеся в литературе данные весьма ограничены.

Цель работы

Оценить результаты использования коллапана для замещения различных по величине пострезекционных дефектов костей у больных с доброкачественными опухолями и опухолеподобными заболеваниями.

Материалы и методы

Коллапан (преимущественно с содержанием линкомицина, гентамицина или клафорана) применен для замещения пострезекционных дефектов у 215 больных в возрасте от 15 до 78 лет (мужчин 99, женщин 116).

Пациентам выполнялись оперативные вмешательства по поводу доброкачественных опухолей костей (у 96), кист различной этиологии (89), фиброзной дисплазии (18), болезни Олье (12).

Коллапан чаще использовался в виде гранул (в 171 случае), реже —

пластин (32) или геля (12). Средний объем использованных в ходе операций гранул коллапана составил 17,4+1,2 Ед (от 1 до 6 фланков гранул № 5).

Показанием к изолированному использованию коллапана в виде гранул или пластин служили небольшие и средние по размерам пострезекционные дефекты, не создающие высокого риска патологического перелома.

В неактивные кисты небольших размеров, с наличием минимальной по объему выстилки (по данным обследования, включающего МРТ или КТ), препарат вводился в ходе функционального лечения, в виде геля до заполнения их полости.

Дефекты средних и больших размеров замещались (у 39 больных) комбинацией коллапана и аллогенных трансплантатов (кортикальных или частично деминерализованных), при угрозе перелома сочетаясь с погружным металлоостеосинтезом. В 7 случаях коллапан использован для замещения пострезекционных дефектов при неудаче ранее выполненной костной аллопластики (нагноение в 5-и и наличие остаточных полостей, в двух).

Средством профилактики истечения гранул коллапана из раны вместе с гематомой в раннем послеоперационном периоде являлись интраoperative восстановление надкостницы и тщательное ушивание мягких тканей в зоне краевой резекции (при невозможности сохранить надкостницу, дефект кортикального слоя изолировался тонким слоем коллагеновой губки).

Сроки наблюдения составили от 3 месяцев до 5 лет.

Результаты

Во всех случаях через 2–6 месяцев после операции на контрольных рентгенограммах в зоне введенного коллапана обнаруживались признаки начинающегося замещения пострезекционного дефекта костью.

На КТ и МР-томограммах в эти сроки отмечены постепенная резорбция (полная — от 3 до 6 мес) гранул препарата и замещение его новообразованными костной и соединительной тканями (Рис. 2, Рис. 3).

В случае использования недостаточного количества препарата имела место неоднородная, часто слоистая, аппозиция новообразованных соединительной и костной тканей в области нахождения гранул, а также со стороны стенок пострезекционной полости, тогда как в остальной части имело место формирование резидуальных полостей, заполненных жидкостью.

В связи с этим нами в последнее время особое внимание уделялось адекватному заполнению дефекта коллапаном, с учетом расчетного объема полости.

Наиболее точно оценить объем новообразования представлялось возможным по данным измерений его размеров на КТ, однако в большинстве случаев было достаточно приблизительных расчетов по результатам рентгенологического обследования. При окружной или близкой к ней форме новообразования, нами использовалась формула для подсчета объема шара, $V=4/3\pi R^3$.

При последующем наблюдении в сроки от 1 года до 2 лет отмечалось частичное (чаще при неадекватном заполнении или больших размерах дефекта) либо полное (при тщательном соблюдении техники оперативного вмешательства) замещение дефекта костной тканью в участках введенного коллапана, которое сохранялось в последующем.

Признаки перестройки и частичного замещения собственной костью использованных одновременно с коллапаном аллогенных кортикальных трансплантатов возникали позже, чем через год после операции, и были выражены в слабой степени.

Рецидивы агрессивно протекавших аневризмальных кист отмечены в 2 случаях, в сроки от 1,5 до 2 лет после операции, что потребовало повторных оперативных вмешательств.

Как при изолированном применении коллапана, так и совместно с кортикальными аллотрансплантатами, послеоперационные раны зажили первичным натяжением, поздних нагноений также не было. В одном случае, на фоне массивной противотуберкулезной терапии, на-



Рис. 2. Пациентка А., 23 лет. Аневризмальная киста проксимального отдела плечевой кости, 1,5 мес после оперативного вмешательства с использованием кортикальных аллотрансплантатов и Коллапана. На срезе МРТ (T2 ВИ, fat sat) отмечается частичная резорбция гранул препарата с замещением пока еще бесструктурной новообразованной тканью.



Рис. 3. Та же больная, 4 мес после операции. На МРТ-срезах имеет место полное замещение коллапана неоднородной новообразованной тканью, с преобладанием очажков костеобразования на месте гранул препарата. Изменений в состоянии аллотрансплантатов не отмечено.

чай через 2 месяца после выписки больной, сформировался сегментарный дефект, рентгенологических признаков заполнения пострезек-

ционного дефекта пястной кости костной тканью в сроки до 1,5 лет после операции не отмечалось.

Аллергических реакций или индивидуальной непереносимости коллапана не было зафиксировано.

Заключение

Препарат «Коллапан» показал высокую эффективность при замещении пострезекционных дефектов костей небольших и средних размеров у взрослых больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными заболеваниями. В комбинации с различными видами костной пластики и остеосинтезом, он может применяться для заполнения значительных по объему пострезекционных дефектов. Сочетание остеокондуктивных и антибактериальных свойств коллапана способствует эффективному замещению костных дефектов, профилактике нагноений.

Список литературы

1. Арсеньев И. Г. Экспериментально-морфологическое обоснование клинического применения деградируемых биоимплантатов в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных костей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Москва, 2007. — 23 с.
2. Снетков А.И., Франтов А.Р., Батраков С.Ю., Морозов А.К., Берченко Г.Н. Применение коллапановых имплантатов в детской костной патологии. Медицинская технология. Рег. Уд. ФС № 2008/273 от 12 декабря 2008 г. — Москва, 2008.
3. Liu P, Smits J., Avers D. C., Song J. Surface mineralization of Ti6Al4V substrates with calcium apatites for the retention and local delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2//Acta Biomater. — 2011. — Vol. 7. — № 9. — P. 3488-3495.
4. Берченко Г. Н., Кесян Г. А., Микелашвили Д. С. Применение биокомпозиционного наноструктурированного препарата Коллапан и обогащенной тромбоцитами аутоплазмы в инжиниринге костной ткани//Травма. — 2010. — Том 11. — № 1. — С. 7-14.
5. Бушуев О. М. Использование Коллапана в комплексном лечении хронического остеомиелита. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Москва, 1991. — 21 с.
6. Ветриэ С. Т., Кулешов А. А., Колбовский Д. А. Применение мининвазивной секвестрэктомии и Коллапана в лечении неспецифического спондилита//Биоматериалы. — 2008. — № 9. — С. 5-6.
7. Жердев К. В. Применение имплантата Коллапан-гель в детской костной патологии. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Москва, 2007. — 23 с.
8. Снетков А.И., Франтов А.Р., Батраков С.Ю., Морозов А.К., Берченко Г.Н. Применение коллапановых имплантатов в детской костной патологии. Медицинская технология. Рег. Уд. ФС № 2008/273 от 12 декабря 2008 г. — Москва, 2008.
9. Ramazanoglu M., Lutz R., Ergun C., et. al. The effect of combined delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 and recombinant human vascular endothelial growth factor 165 from biomimetic calcium-phosphate-coated implants on osseointegration//Clin. Oral Implants Res. — 2011. — Vol. 22. — № 12. — P. 1433-1439.



Единственный остеопластический материал с разными антимикробными средствами, выпускается в виде гранул, пластин и гелей. Применяется в травматологии для хирургического лечения опухолей костей, абсцесса Броди и других форм остеомиелита, в том числе атипичных форм; в хирургии позвоночника при травмах и дегенеративных заболеваниях позвоночника, требующих расширенной резекции тел позвонков, при опухолях и опухолевидных заболеваниях, при гнойном спондилите.

Сохраняет антимикробную активность в ране до 20 суток, полностью замещается костной тканью.



ИНТЕРМЕДАПАТИТ

ООО фирма “Интермедапатит”
Россия, г. Москва
Тел: (495) 319-79-27;
(495) 781-79-77
www.collapan.ru



Применение гидроксиапатит-содержащего материала при остеосинтезе оскольчатых переломов бедренной кости

Д. м. н., проф. А.И. Проценко, А. Х. Гажев, к.м. н. Г.Г. Желтиков

The use of hydroxyapatite substance for the osteosynthesis after comminuted thigh fractures

A. I. Prosenko, A. Kh. Gazhaev, G.G. Gordeev, D. I. Zheltikov

Первый Московский государственный медицинский университет им. Сеченова

Анализируется тактика хирургического лечения 102 больных с оскольчатыми переломами бедренной кости, лечившихся в ГКБ №7 с 2007 по 2011 г. (клиническая база кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). Механизм травмы во всех наблюдениях прямой в результате автокатастрофы. В состоянии шока поступили 95 больных, в том числе у 48 больных присутствовали множественные и сочетанные повреждения. Все больные оперированы с применением современных металлоконструкций. Фиксацию костных фрагментов сегментов конечностей осуществляли либо шинирующим ($n=75$), либо адаптационным ($n=27$) способом остеосинтеза в сочетании с материалом «КоллапАн». Отличный результат отмечен в 64 наблюдениях, хороший — в 25, удовлетворительный — в 12, плохой — в 1 наблюдении. Отдаленные результаты через год после операции прослежены у 82 больных. Во всех наблюдениях констатирован результат, достигнутый в реабилитационном периоде.

Ключевые слова: бедро, перелом, остеосинтез, гидроксиапатит, «КоллапАн».

The surgical tactics was analyzed in 102 patients operated on the comminuted thigh fractures. 95 patients were administered in a state of shock; 48 patients had multiple and combined injuries. All patients were operated on with the use of modern metal constructions. Bone fragments' fixation was performed with the use of splint ($n=75$) or adaptive osteosynthesis ($n=27$), in aggregation with the «KollapAn» fixation substance. Excellent results were acquired in 64 patients, good — in 25 patients and satisfactory — in 12 patients. The long-term results after the year were obtained in 82 patients. The results of the follow-up coincided with those, achieved in postoperative rehabilitation period.

Key words: comminuted thigh fracture, osteosynthesis, hydroxyapatite.

Введение

Ввиду высокоэнергетического механизма травмы дорожные аварии сопровождаются увеличением тяжелых повреждений опорно-двигательного аппарата в целом и оскольчатых переломов в частности.

Хирургическое лечение оскольчатых переломов бедренной кости признается методом выбора [1, 12, 18]. Однако известные способы остеосинтеза при данных переломах не лишены недостатков. К ним относят замедленную консолидацию и псевдоартрозы, а способы открытого остеосинтеза чреваты развитием осложнений в виде раневой инфекции [3, 7, 9, 11, 13, 19]. Частота нарушений консолидации варьирует от 15 до 20% по причине угнетения ремодуляции костной ткани из-за высокоэнергетического механизма травмы, нарушения местного кровотока и оскольчатого характера перелома [2, 6]. Разработка и внедрение в практику способа закрытого шинирующего остеосинтеза штифтом с блокированием

практически исключают опасность раневой инфекции [4, 5, 15]. Однако этот способ лечения существенно не сказался на осложнениях, обусловленных угнетением остеогенеза, так как не обладает биологической активностью [3, 14, 17].

Последние десятилетия ознаменованы созданием гидроксиапатит (ГАП)-содержащих материалов («КоллапАн», «Остим», «Хронос», «Церосорб»), обладающих остеоиндуктивными свойствами [8, 10, 11, 16, 20]. Однако для хирургического лечения больных с оскольчатыми переломами бедренной кости данные материалы не использовались.

Цель исследования — повышение эффективности хирургического лечения оскольчатых переломов бедренной кости путем использования ГАП-содержащего материала «КоллапАн» в сочетании с различными способами остеосинтеза.

Материал и методы

Материалом для настоящего исследования служили клинические наблюдения за 102 больными с

© Коллектив авторов, 2012

Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2012

Khirurgia (Mosk) 2012; 1: 10

e-mail: gazhev-arsen@mail.ru

оскольчатыми переломами бедренной кости, находившимися на лечении в ГКБ №7 Москвы с 2007 по 2011 г. (клиническая база кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф Первого МГМУ им. И.М. Сеченова). Преобладали пациенты молодого возраста ($n=70$, $68,6\pm4,6\%$). Средний возраст больных составил 38 лет. Механизм травмы во всех наблюдениях прямой в результате автокатастрофы. В состоянии шока поступили 95 (93,1±2,5%) больных, в том числе у 48 (47,1±4,9%) имелись множественные повреждения. В 18 (17,6±3,8%) наблюдениях течение травматической болезни было осложнено жировой эмболией, преимущественно легочной формы ($n=14$, $77,8\pm9,8\%$). Генерализованная форма этого осложнения отмечалась реже ($n=4$, $22,2\pm9,8\%$).

Операцию выполняли после выведения пострадавших из шока, а также при стабилизации жизненно важных функций у больных с жировой эмболией. Продолжительность дооперационного периода составила в среднем 9 койко-дней. При выборе способа остеосинтеза принимали во внимание тяжесть травмы, наличие жировой эмболии и характер перелома. Учитывая, что в анализируемой группе больных высока вероятность угнетения остеогенеза из-за высокоэнергетического механизма травмы, во всех наблюдениях остеосинтез сочетали с использованием материала «КоллапАн» в целях стимуляции остеогенеза. Использовали все формы выпуска материала (гранулы, пластины, гель), но дифференцированно в зависимости от способа остеосинтеза. В целом хирургическая тактика предусматривала современные требования малой травматичности операции и выполнения ее в ранние сроки для профилактики гиподинамических осложнений. На этом основании предпочтение отдано закрытому шинирующему остеосинтезу стержнем с блокированием ($n=57$, $55,9\pm4,9\%$).

Коллапанопластику в этой ситуации выполняли гелем, вводимым функционально в место перелома. Открытый накостный шинирующий остеосинтез применен нами у 18 (17,6±3,8%) больных, течение травматической болезни которых отягощено возникновением жировой эмболии. Выбор этого метода продиктован необходимостью удаления гематомы и размозженных мягких тканей для предупреждения второй волны эмболии, так как мы отдаляем предпочтение резорбционному патогенезу этого осложнения. Для данного способа остеосинтеза «КоллапАн» применяли в форме пластин, которые внедряли между отломками. При этом старались не удалять сгустки крови между отломками для предупреждения кровотечения и вымывания кровью материала из зоны перелома. Гранулированный «КоллапАн» укладывали поднадкостнично по всей протяженности перелома. Необходимым условием считаем плотное ушивание надкостницы для профилактики

миграции материала. Дренажи располагали в межмышечном пространстве и эпифасциально.

Открытый адаптационный остеосинтез — накостный ($n=19$, $18,6\pm3,8\%$) или интрамедуллярный ($n=8$, $7,8\pm2,7\%$) считаем показанным лицам молодого возраста с изолированными переломами типа В по классификации AO/ASIF и неотягощенным течением травматической болезни. Для данного способа остеосинтеза избран метод коллапанопластики гранулами, которые вводили внутриканально по всей площади перелома непосредственно перед окончательной адаптацией свободно лежащих костных фрагментов. Дополнительно гранулы «КоллапАн» располагали поднадкостнично. Обязательными требованиями к такому способу коллапанопластики являются тщательный гемостаз и плотное ушивание надкостницы для профилактики миграции материала из зоны перелома.

Таким образом, шинирующие способы остеосинтеза применены в большинстве наблюдений ($n=75$, $73,5\pm4,4\%$), значительно реже использовали адаптационные методы ($n=27$, $26,5\pm4,4\%$).

Все больные находились под нашим наблюдением до наступления консолидации перелома. Рентгенологический контроль осуществляли через 2 мес после операции, а далее ежемесячно до наступления консолидации.

Статистическую обработку клинического материала проводили с использованием методов обработки данных исследований по С. Гланц, электронных таблиц MS Excel 2007. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Результаты использования изложенной хирургической тактики оценивали в ранний (до 10 дней) и поздний (реабилитационный) периоды (до консолидации перелома). Отдаленные результаты прослежены через год после операции.

В ближайшем послеоперационном периоде у 2 больных пожилого возраста отмечена гиповентиляционная пневмония из-за пассивного поведения больных. У 18 больных, перенесших жировую эмболию, не зарегистрировано легочных осложнений и рецидива эмболии. Раневая инфекция констатирована у 3 ($6,7\pm3,5\%$) из 45 больных, оперированных методом открытого остеосинтеза. Нагноение ран было поверхностным. После санации и наложения вторичных швов раны зажили. Распространения инфекции на зону перелома удалось избежать. Отек поврежденной конечности констатирован у 43 ($42,2\pm4,9\%$) больных преимущественно с многоскользчатыми переломами или локализацией перелома в нижней трети бедра. Ультразвуковое исследование сосудов у больных с отеками не выявило

наличия тромбоза магистральных вен. Это позволяет считать причиной венозной недостаточности травму, так как высокоэнергетический механизм сопровождается значительными повреждениями мягких тканей и нарушениями микроциркуляции.

Следовательно, специфических местных и общих осложнений от применения «КоллапАн» нами не установлено.

Патогенетическая связь нарушений венозного кровотока с перенесенной травмой подтверждена наблюдениями за больными в позднем послеоперационном периоде. По мере восстановления тонуса и силы мышц поврежденной конечности уменьшаются отеки. Через 2 мес после операции всего у 2 ($1,9 \pm 1,4\%$) больных сохранялись отеки, через 3 мес у всех больных купированы проявления венозной недостаточности. Реабилитационные мероприятия в позднем периоде предусматривали восстановление амплитуды движений в соседних суставах, силы мышц. По завершении реабилитационного периода восстановлена амплитуда движений в большинстве наблюдений ($n=96$, $94,1 \pm 2,3\%$). Всего у 6 ($5,9 \pm 2,3\%$) больных констатировано сохранение контрактуры в коленном суставе со сгибанием в нем до 90° . Однаково в 3 ($2,9 \pm 1,7\%$) наблюдениях сохраняющееся ограничение подвижности сустава не вызывало бытовых неудобств и не сказалось на профессиональной трудоспособности. Через 2 мес после операции рентгенологическим методом установлено наличие начальных признаков остеообразования у большинства больных ($n=77$, $75,5 \pm 4,3\%$), но в 25 ($24,5 \pm 4,3\%$) наблюдениях они отсутствовали. Поскольку у последних больных имелись преимущественно многооскольчатые переломы, особых требований состояния остеогенеза в этом периоде не вызвало. Однако через 3 мес у 19 ($76 \pm 8,5\%$) из 25 больных по-прежнему отсутствовали рентгенологические признаки костной мозоли. Мы расценили это как признак замедления консолидации и этим 19 больным провели повторную стимуляцию остеогенеза.

Так, из числа больных, оперированных с применением шинирующего остеосинтеза ($n=75$), консолидация переломов в сроки 5–8 мес наступила у 54 ($72 \pm 5,2\%$). В те же сроки после адаптационного остеосинтеза аналогичный результат получен у 19 ($70,1 \pm 8,8\%$) из 27 больных. Известно, что негативной стороной шинирующего остеосинтеза является отсутствие идеальной репозиции костных фрагментов, что отрицательно сказывается на остеогенезе. Применение «КоллапАн» ускоряет регенерацию костной ткани, нивелируя данный недостаток, и сроки консолидации перелома становятся идентичными для шинирующего и адаптационного остеосинтеза. Однако необходимо учитывать, что адаптационный остеосинтез при оскоольчатых переломах требует широкого скелетирования костных фрагментов. Это приводит к ишемии кости, поэтому неизбежно негативное влияние адаптационного остеосинтеза на процесс консолидации перелома. По нашему мнению, применение «КоллапАн» не ускоряет консолидацию перелома, но способствует ремодуляции кости в случае угнетения данного процесса.

казали, что консолидация перелома достигнута у большинства больных ($n=101$, $99,0 \pm 0,9\%$), в том числе у 19 больных, которым «КоллапАн» вводился повторно. Приводим наблюдение.

Больной И., 28 лет. Диагноз: закрытый оскольчатый перелом верхней трети правой бедренной кости со смещением фрагментов.

Механизм травмы прямой в результате автокатастрофы. Рентгенологически перелом типа С1 по классификации AO/ASIF (см. рисунок, а).

Больному произведена операция шинирующего остеосинтеза на рентгенограммах коллаганопластикой пластинами и гранулами. Через 3 мес после операции отсутствовали признаки консолидации (см. рисунок, б). Произведена повторная стимуляция остеогенеза функционально гелем «КоллапАн» в объеме 6 мл. Через 6 мес после операции достигнута консолидация перелома (см. рисунок, в).

Несращение перелома с разрушением металлической конструкции констатировано у одного больного. Причиной данного исхода является нарушение больным режима реабилитации — ранняя нагрузка на ногу при отсутствии консолидации перелома. Больной оперирован повторно. Продолжительность консолидации перелома у наблюдавшихся нами больных следующая: 4 мес — у 21 ($20,6 \pm 3,9\%$), 5–6 мес — у 25 ($24,5 \pm 4,3\%$), 7–8 мес — у 48 ($47,1 \pm 4,9\%$), более 8 мес — у 7 ($6,9 \pm 2,5\%$).

Анализируя полученные результаты, мы не отмечали зависимости сроков консолидации перелома от способа остеосинтеза. Примерно с равной частотой наблюдений консолидация переломов наступила в указанные выше сроки как после адаптационного, так и шинирующего остеосинтеза.

Так, из числа больных, оперированных с применением шинирующего остеосинтеза ($n=75$), консолидация переломов в сроки 5–8 мес наступила у 54 ($72 \pm 5,2\%$). В те же сроки после адаптационного остеосинтеза аналогичный результат получен у 19 ($70,1 \pm 8,8\%$) из 27 больных.

Известно, что негативной стороной шинирующего остеосинтеза является отсутствие идеальной репозиции костных фрагментов, что отрицательно сказывается на остеогенезе. Применение «КоллапАн» ускоряет регенерацию костной ткани, нивелируя данный недостаток, и сроки консолидации перелома становятся идентичными для шинирующего и адаптационного остеосинтеза. Однако необходимо учитывать, что адаптационный остеосинтез при оскоольчатых переломах требует широкого скелетирования костных фрагментов. Это приводит к ишемии кости, поэтому неизбежно негативное влияние адаптационного остеосинтеза на процесс консолидации перелома. По нашему мнению, применение «КоллапАн» не ускоряет консолидацию перелома, но способствует ремодуляции кости в случае угнетения данного процесса.



Рентгенограммы правой бедренной кости больного И. до операции (а), через 3 (б) и 6 (в) мес после операции.

Нами не отмечено преимуществ какого-либо формы выпуска «КоллапАн», что подтверждает заключение фирмы-производителя о равных остеоиндуктивных свойствах гранул, пластин и геля. В позднем послеоперационном периоде нами не отмечено местных и общих специфических осложнений применения «КоллапАн». Суммарную оценку результатов лечения больных мы проводили по шкале Оберга: отлично ($n=64$, $62,7 \pm 4,8\%$), хорошо ($n=25$, $24,5 \pm 4,3\%$), удовлетворительно ($n=12$, $11,8 \pm 3,2\%$), плохо — ($n=1$, $0,9 \pm 0,9\%$). Следовательно, в достоверном и существенном числе наблюдений получен отличный и хороший результат лечения ($n=89$, $87,3 \pm 3,3\%$). Удовлетворительный результат имел место у больных с полигравийной ($n=8$, $66,7 \pm 13,6\%$) и у 4 ($33,3 \pm 13,6\%$) больных по причине выраженной контрактуры коленного сустава из-за их негативного отношения к реабилитации. К неудачному результату лечения мы относим наблюдение рефрактуры с разрушением металлической конструкции у 1 ($0,9 \pm 0,9\%$) больного. Следовательно, нет причинной связи между негативным результатом и примененным способом лечения.

Отдаленный результат (через год после операции) изучен у 82 ($80,4 \pm 3,9\%$) больных. Во всех наблюдениях констатирован результат, достигнутый в реабилитационный период. Рентгенологически установлена консолидация переломов без вторичной деформации или рассасывания костной мозоли. В этот период удалены конструкции у 56 ($77,8 \pm 4,9\%$)

больных, в том числе у 12 ($21,4 \pm 5,5\%$) оперированных методом накостного шинирующего остеосинтеза. В этих наблюдениях при удалении пластин выполнена биопсия ткани с уровня перелома. Гистологическое исследование подтвердило наличие костной ткани с незначительными участками незавершенной регенерации. После удаления металлических конструкций 40 ($55,6 \pm 5,9\%$) больным выполнена компьютерная томография с оценкой прочности костной ткани на уровне перелома по относительной шкале Хоупсфилда. Во всех наблюдениях прочность новообразованной кости соответствовала показателям смежных здоровых участков бедренной кости.

Таким образом, применение «КоллапАн» при хирургическом лечении оскоольчатых переломов бедренной кости положительно сказывается на консолидации отломков, снижается риск замедленной консолидации, несращения и псевдоартроза. Однако в полной мере исключить замедленную консолидацию однократным интраоперационным введением «КоллапАн» затруднительно. Возможно, из-за технических ошибок при проведении коллаганопластики. В такой ситуации целесообразно повторить стимуляцию остеогенеза «КоллапАн» функциональным методом, вводя материал в виде геля в зону перелома. Материал «КоллапАн» отечественного производства дешевле зарубежных аналогов в несколько раз, что облегчает его внедрение в широкую клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхабиров М.А. Блокируемый интрамедуллярный остеосинтез. Травматология и ортопедия: современность и будущее: материалы международного конгресса. М 2003; 193–194.
2. Агаджанян В.В., Пронских А.А., Зобнин А.В. и др. Лечение диафизарных переломов бедренной кости у пациентов с политравмой. В кн.: Материалы IX съезда травматологов-ортопедов России. Саратов 2010; 74.
3. Анагуни А.Э. Особенности диафизарных переломов бедра, их лечение. Травматология и ортопедия России 2004; 3: 46–47.
4. Бейдик О.В., Киреев С.И., Трошкин Ю.В. и др. Закрытый интрамедуллярный блокирующий остеосинтез диафизарных переломов длинных трубчатых костей. В кн.: Материалы IX съезда травматологов-ортопедов России. Саратов 2010; 94–95.
5. Будников И.В., Докалин А.Ю., Мишустин В.Н. и др. Опыт применения блокируемого интрамедуллярного остеосинтеза в травматологическом отделении многопрофильной больницы. В кн.: Материалы IX съезда травматологов-ортопедов России. Саратов 2010; 104.
6. Воротников А.А., Анагуни А.Э. Новейшие технологии в травматологии и ортопедии. Ставрополь 2004; 76.
7. Волна А.А., Кавалерский Г.М., Сорокин А.А. Ошибки и осложнения применения пластин с угловой стабильностью. VII съезд травматологов-ортопедов России: сб. тез. докл. Самара 2006; 1115–1116.
8. Гордеев Г.Г., Германов В.Г., Сотиков К.В. Оперативное лечение костей голени с применением ГАП-содержащего материала. Биоматериалы 2009; 11: 8–9.
9. Гуркин Б.Е., Абрамчук Ю.А., Глыхина Г.В. Применение малоинвазивного остеосинтеза при многоскользящих и фрагментарных переломах длинных трубчатых костей. Конгресс ассоциации ортопедов-травматологов Южного федерального округа: материалы. Кисловодск 2006; 56–57.
10. Кавалерский Г.М., Проценко А.И., Германов В.Г. и др. Использование «КоллапАна» в хирургическом лечении повреждений и заболеваний позвоночника. Пособие для врачей. М 2004; 7.
11. Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Лазарев А.Ф. и др. Особенности репаративного остеогенеза в условиях применения различных биоимплантатов. Материалы II Всероссийского симпозиума с международным участием 2004; 19.
12. Ковкин М.И., Редько И.А., Копылова М.А. Выбор метода лечения переломов бедра. III науч.-обр. конф. травматологов и ортопедов: сб. тез. М 2007; 48.
13. Лавринов Т.В., Сумароков С.В. Современные технологии в травматологии, ортопедии: ошибки и осложнения — профилактика, лечение. Сб. тезисов. М 2004; 81.
14. Летников А.Н., Толстых А.Л., Логойда А.М. Сравнительная оценка осложнений при остеосинтезе диафизарных переломов бедренной кости массивными пластинами и стержнями в комбинации с мини-пластинами. Тезисы международного конгресса «Современные технологии в травматологии, ортопедии: ошибки и осложнения — профилактика, лечение». М 2004; 87.
15. Сергеев С.В., Джоджсуа А.В., Загородний Н.В. Блокируемый остеосинтез при переломах длинных костей: опыт применения и результаты лечения. М: Вестн травматол и ортопед 2005; 2: 40–46.
16. Barinov S., Maitz M., Sergeeva N. et al. In vitro and in vivo study of bi-phase calcium phosphate scaffolds of varying HA/TCP ratio. Int J Artif Organs 2005; 28: 4: 360.
17. Frulke J.P. Intramedullary reaming of long bones. Practice of intramedullary locked nails. Springer Verlag 2006; 43–57.
18. El-Sayed A., Said H.D., Abdel-Aal A. Locked plate fixation for femoral shaft fractures. Int Orthop 2001; 25: 4: 214–218.
19. Jaarsma R.L., Pakvis D.F., Verdonschot N. et al. Rotational malalignment after intramedullary nailing of femoral fractures. J Orthop Trauma 2004; 18: 7: 403–409.
20. Qu S.X., Guo X., Weng J. et al. Evaluation of the expression of collagen type I in porous calcium phosphate ceramics implanted in an extraosseous site. Biomaterials 2004; 25: 659–667.

Поступила 27.04.11



ISO 13485

ООО ФИРМА «ИНТЕРМЕДАПАТИТ», ВАРШАВСКОЕ ШОССЕ, 125
ТЕЛ./ФАКС (495) 319-79-27, ТЕЛ. (495) 781-79-77, 319-24-90, 319-56-45.
WWW.COLLAPAN.RU. E-MAIL: INFO@COLLAPAN.RU