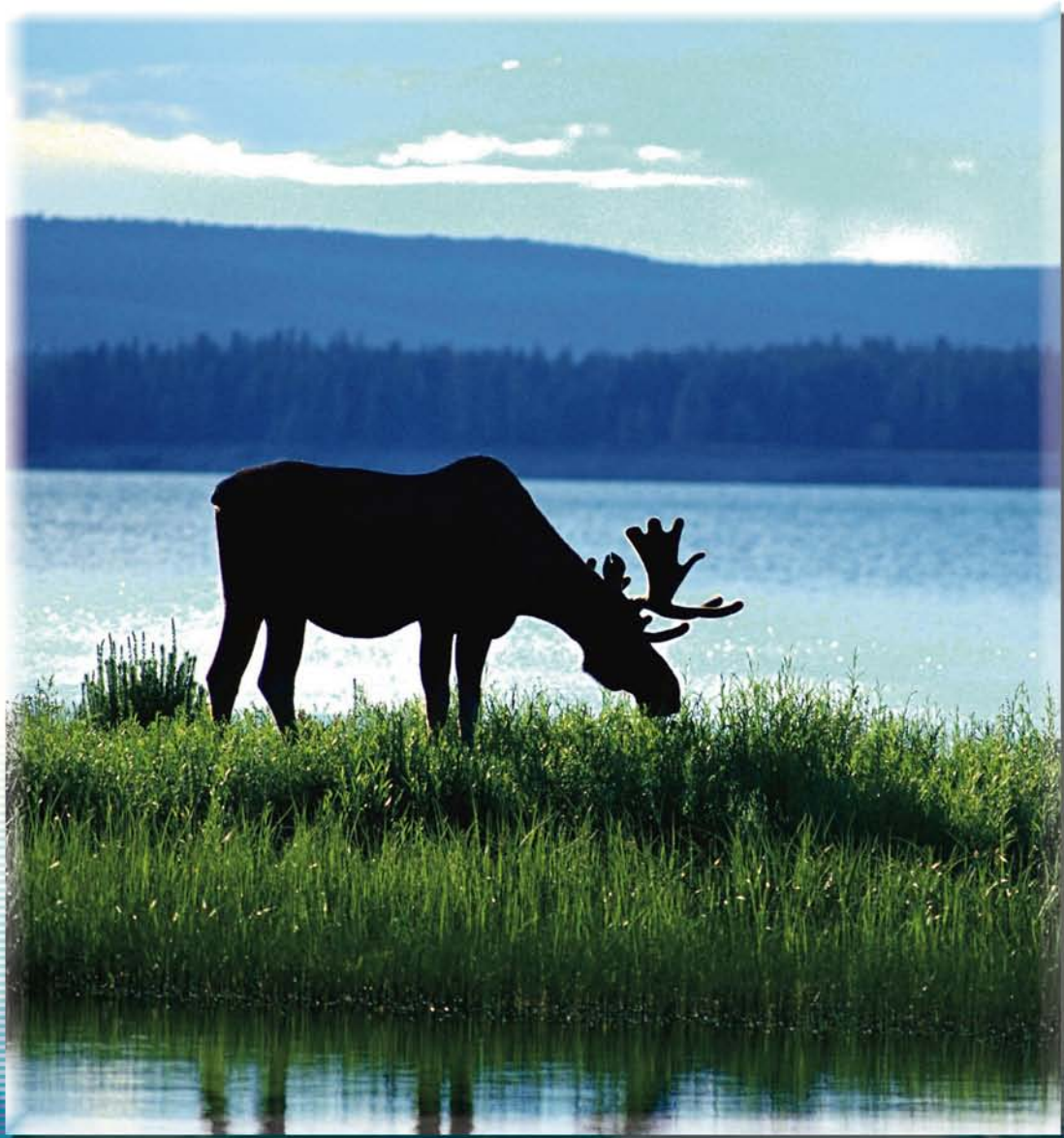


№ 12

2010 **БИОМАТЕРИАЛЫ**

Информационное издание для травматологов и ортопедов



## **Уважаемые коллеги!**

*В этом номере мы начинаем публикацию обзоров, посвященных разработкам кальцево-фосфатных материалов для костной пластики.*

*Обзор печатается с некоторыми сокращениями. Перевод выполнил Затвардницкий Д.А.*

# **НАНОРАЗМЕРНЫЕ И НАНОКРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ АПАТИТЫ И ДРУГИЕ ОРТОФОСФАТЫ КАЛЬЦИЯ В БИМЕДИЦИНСКОМ МОДЕЛИРОВАНИИ, БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ**

*Дорожкин С.В.*

## **Введение**

Живые организмы обладают удивительной способностью создавать различные высокоэффективные материалы. Было обнаружено более 60 различных неорганических минералов биологического происхождения. [1].

Особое значение среди них имеют ортофосфаты кальция, поскольку они являются самыми важными неорганическими составляющими твердых тканей позвоночных животных. [2,3]. В форме нестехиометрического, ионнозамещенного и кальцийдефицитного гидроксиапатита (обычно называемого "биологический апатит"), ортофосфаты кальция присутствуют в костях, зубах, сухожилиях млекопитающих, рогах оленей, придавая этим органам стабильность, твердость и функциональность. [2,4,5].

Биологическая минерализация - это процесс формирования неорганических минералов *in vivo* [1,2]. При протекании процессов биоминерализации организованные агрегаты органических макромолекул регулируют образование центров кристаллизации, рост, морфологию и агрегацию неорганических кристаллов. Биологически сформированные ортофосфаты кальция (биологический апатит) всегда являются наноразмерными, что является результатом их формирования *in vivo*. Согласно многочисленным сообщениям, размеры кристаллов биологического апатита в составе кальцийсодержащих тканей составляют от нескольких нанометров до сотен нанометров [2,4,5,10,11]. Например, нанокристаллы апатита в коллагеновой матрице объединяются в самоорганизующиеся структуры в процессе формирования костной ткани и зубов [2,4,5].

Установлено, что наноразмерные формы ортофосфатов кальция могут имитировать состав и размеры составляющих кальцийсодержащих тканей. Таким образом, они могут быть использованы в качестве биоматериалов благодаря своей отличной биосовместимости [13,14]. Очевидно, что дальнейшее развитие биоматериалов на основе ортофосфатов кальция будет проходить именно в области нанотехнологий [15].

Таким образом, наноразмерные формы искусственных биоматериалов представляют из себя многообещающий класс материалов для ортопедических и стоматологических имплантов с улучшенными биологическими и биомеханическими свойствами [17].

## **Основная информация об ортофосфатах кальция**

Основной причиной использования ортофосфатов кальция в качестве материалов для костной пластики является идентичность их химического состава минеральной составляющей костей и зубов млекопитающих [2,5,88,89]. Данные материалы биосовместимы и проявляют биоактивные свойства. Это приводит к физико-химической связи между имплантатами и костью, для которой принят термин остеоинтеграция [90]. Более того, известно, что ортофосфаты кальция способствуют адгезии и росту остеобластов [91,92]. В то же время, основными факторами, ограничивающими использование ортофосфатов кальция в качестве несущих нагрузку биоматериалов, являются их механические свойства, такие как высокая хрупкость и малая износостойкость [93–95]. Слабые механические характеристики наиболее очевидны при использовании высокопористой керамики, поскольку размер пор более 100 мкм считается необходимым условием для прорастания кровеносных сосудов и клеток костной ткани [96–98].

Поэтому в прикладной биомедицине ортофосфаты кальция используют в основном в качестве наполнителей и покрытий [88,89].

## **Основная информация о термине «нано»**

Префикс «нано» обозначает величину, порядок которой составляет  $10^{-9}$  условных единиц, нанометр –  $10^{-9}$  метра.

Предмет наноуки и нанотехнологии берет свое начало со знаменитой речи «На дне достаточно места», произнесенной Нобелевским лауреатом в области физики профессором Ричардом П. Фейнманом 26 декабря 1959 года на ежегодном съезде Американского Физического Общества, проходившем в Калифорнийском технологическом институте. Эта известная речь широко освещена в различной прессе (например, [107]).

В недавнем широком обсуждении, касавшемся рамок определений, представленном Европейской комиссии, был определен порядок наноскалы в пределах 100 нм и менее. Подобным образом, было дано определение наноматериала: [108] «любая форма материала, состоящая из отдельных

функциональных частей, многие из которых имеют одно или более измерений порядка 100 нм или менее» [110].

Другие определения, логически вытекающие из данного подхода: нанокристаллический материал это «материал, состоящий из множества кристаллов, большинство из которых имеют одно или более измерений порядка 100 нм или менее» (обычно без присутствия кристаллов с микронными размерами и соединительной аморфной фазы) и нанокомпозит это «многофазный материал, в котором большинство компонентов распределенной фазы имеют одно или более измерений порядка 100 нм или менее» [106].

Точно так же, наноструктурированные материалы считаются материалами, содержащими структурные элементы (например, кластеры, кристаллиты или молекулы) с измерениями в интервале от 1 до 100 нм [111], нанопокртия представляют собой одиночные слои или многослойные покрытия толщиной от 1 до 100 нм, нанопорошки представляют собой мелкодисперсные порошки со средним размером частиц от 1 до 100 нм, а нановолокна представляют собой волокна с диаметром от 1 до 100 нм [112,113].

Все наноматериалы, согласно их геометрии, можно разделить на три основные группы: равноосные, одномерные (или волокнистые) и двумерные (или плоские).

Важно отметить, что в литературе по фосфатам кальция встречаются примеры, когда префикс «нано» применяется к структурам с минимальными размерами, превосходящими 100 нм [42,70,117–123]. Как правило, моделируемые наноматериалы могут быть произведены практически из любого вещества. Наноматериалы обладают уникальными свойствами благодаря двум важнейшим характеристикам. Этими характеристиками являются квантовые эффекты, связанные с очень малыми размерами (в настоящее время это не применимо в области биоматериалов), и высокое соотношение поверхности к объему, которое связано с данными размерами.

Например, для частиц субмикронных размеров удельные поверхности обычно составляют 60–80 м<sup>2</sup>/г, в то время как уменьшение диаметра частиц до десятков нанометров увеличивает удельную поверхность в 5 раз, позволяя достигать огромных ее значений. Кроме того, все нанофазные материалы обладают уникальными поверхностными свойствами, такими как увеличенное количество связей между частицами и количество дефектов на поверхности, большой площадью поверхности и измененной электронной структурой, если сравнивать с материалами микронных размеров [106,124]. Высокое соотношение поверхности к объему, свойственное наноматериалам, обеспечивает значительную движущую силу для их растворения, особенно при повышенных температурах, в то же время вызывая самоагрегацию в более крупные частицы. Кроме того, растворимость многих веществ повышается с уменьшением размера частиц [126,127].

Более того, нанофазные материалы могут иметь поверхностные характеристики (например, большее количество наноразмерных пор), что влияет на тип и количество адсорбируемых протеинов – это может привести к увеличению специфической адгезии остеобластов [128].

И наконец, что не менее важно, наноразмерные и нанокристаллические материалы имеют другие механические, электрические, магнитные и оптические свойства по сравнению с материалами с большими размерами частиц, но того же химического состава [129–132].

Наноструктурированные материалы могут представлять из себя порошки, диспергирующие вещества, покрытия и сыпучие материалы. В основном, наноструктурированные материалы содержат значительную объемную фракцию (более 50%) дефектов, таких как связи между частицами, межфазные связи и нарушения кристаллической структуры, что сильно влияет на их химические и физические свойства.

Огромные преимущества наноструктурирования впервые были обнаружены в электронной промышленности с открытием процесса осаждения тонких пленок. Затем последова-

ли другие области применения. Например, было обнаружено, что наноструктурированная биокерамика решает проблемы, связанные с трением и износом при применении соединенных заместительных компонентов, так как она более твердая и прочная по сравнению с содержащей более крупные частицы биокерамикой [133]. Более того, наноструктурирование позволило достичь химической и структурной однородности в объеме, что считалось невозможным [111].

## Ортофосфаты кальция микронного и субмикронного размера по сравнению с наноразмерными

Хотя такие качества природных ортофосфатов кальция, входящих в состав зубов и костей, как наноразмерность и нанокристалличность были известны довольно давно [2,99,138–142], история систематических исследований в данной области началась только в 1994 году.

Наноразмерный (размер частиц около 67 нм) гидроксипатит, как обнаружено, имеет большую шероховатость поверхности – 17 нм по сравнению с 10 нм у гидроксипатита субмикронного размера (размер частиц около 180 нм), в то время как краевые углы смачивания (количественная характеристика смачиваемости твердого тела жидкостью) были значительно меньше для наноразмерного гидроксипатита по сравнению с гидроксипатитом субмикронного размера. Вдобавок, диаметр отдельных пор в плотно упакованном наноразмерном гидроксипатите в несколько раз меньше (диаметр пор ~6.6 А), чем в плотно упакованном гидроксипатите субмикронного размера (диаметр пор в пределах 19.8–31.0 А) [148].

Шероховатость поверхности, как известно, положительно влияет на функции остеобластов, в то время как пористая структура улучшает остеиндукцию по сравнению с гладкими поверхностями и непористой структурой, соответственно [128].

Более того, нанофазный гидроксипатит, как оказалось, абсорбирует на 11% больше телячьей сыворотки крови на 1 см<sup>2</sup> поверхности, чем гидроксипатит субмикронного размера [149]. Были изучены поверхностные взаимодействия между кристаллами гидроксипатита и различными субстратами, и оказалось, что на силу их связывания влияет не только природа функциональных групп субстрата, а также шероховатость поверхности между нанокристаллами и субстратом [150]. Также было обнаружено, что введение наночастиц гидроксипатита в полиакрилонитрильные волокна приводит к возрастанию уровня их кристалличности на 5% [151].

В общем, наноструктурированные биоматериалы обладают значительно лучшими эксплуатационными свойствами, чем их аналоги с большими размерами частиц, благодаря своему высокому соотношению поверхности к объему и необычным химическим синергическим эффектам [152].

Кроме того, механические свойства (а именно, твердость и прочность) гидроксипатитовой биокерамики, как оказалось, увеличиваются с уменьшением размера зерен от субмикронного до наноразмерного [163].

Наноразмерные кристаллы гидроксипатита также, как ожидается, будут иметь большую биоактивность, чем более крупные кристаллы [164–166]. А именно, Ким и др. обнаружили, что остеобласты прикреплялись к наноразмерным биокмползитами, соятоящим из гидроксипатита и желатина, быстрее чем к аналогам микронного размера [167]. Другими исследователями также были обнаружены повышенная адгезия остеобластов и пониженная адгезия фибробластов на нанофазной керамике [148,168–172], также как и на нанокристаллических гидроксипатитовых покрытиях по титану, по сравнению с традиционно используемыми гидроксипатитовыми покрытиями, нанесенными методом плазменного напыления [173–175].

По наблюдениям ученых, повышенные функции остеокластов (резорбирующих костную ткань клеток) замедляют рост здоровой кости на искусственной поверхности имплантата [165]. Кроме того, разрастание и дифференциация клеток периодонтальной связки увеличиваются при использовании нанофазного гидроксиапатита по сравнению с плотной гидроксиапатитовой биокерамикой [176]. Таким образом, основным свойством, отвечающим за повышенную функцию остеобластов, является шероховатость наноструктурированной поверхности [18]. Интересно, что увеличенная адгезия остеобластов была открыта при изучении наноразмерных ортофосфатов кальция с высокими соотношениями Ca/P [177], что указывает на некоторые преимущества апатитов по сравнению с другими ортофосфатами кальция. Кроме того, гистологический анализ показал биосовместимость и остеоинтеграцию костного трансплантата при использовании наноразмерного гидроксиапатита в биокомпозитах [178,179]. Хотя существует информация, что наноразмерный гидроксиапатит может ингибировать рост остеобластов в зависимости от дозы [180].

Очевидно, что объемная доля связей между зернами в наноразмерных фосфатах кальция существенно увеличена, что приводит к улучшенной адгезии остеобластов, а также их разрастанию и минерализации. Таким образом, наноструктура этих биоматериалов воспроизводит иерархическую организацию кости, что инициирует рост апатитового слоя и вызывает соответствующую реакцию тканей и клеток. Эти примеры демонстрируют, что нанофазные материалы заслуживают большего внимания при улучшении характеристик ортопедических имплантатов. Хотя, стремясь уменьшить свою поверхностную энергию, все наноразмерные материалы имеют склонность к агломерации и, для избежания самопроизвольной агрегации наночастиц ортофосфатов кальция [181–183], необходимо проводить специальные подготовительные процедуры [120,184–186].

В заключение следует отметить, что нанокристаллы кальцийдефицитного гидроксиапатита, полученные методами осаждения в водных растворах, как было показано, обладают физико-химическими свойствами, сходными со свойствами апатита костной ткани [187]. В особенности, их химический состав нестехиометричен за счет дефицита ионов кальция и гидроксид-ионов, что приводит к повышенной растворимости и, в свою очередь, повышенной скорости биорезорбции *in vivo* [88,89,99,100]. Нанокристаллы кальцийдефицитного гидроксиапатита также имеют свойство расти в растворах, как и находясь в костной ткани. А именно, свежесаженные кристаллы кальцийдефицитного гидроксиапатита аналогичны зародышам кристаллов костных минералов, в то время как более выдержанные осадки имеют сходство с костными кристаллами старых позвоночных [187].

## Наноразмерные и нанокристаллические ортофосфаты кальция в нормальных содержащих кальций тканях млекопитающих

### КОСТИ

Кость - это наиболее распространенная содержащая кальций ткань млекопитающих, она может иметь множество видов и размеров для выполнения различных функций защиты и механической поддержки тела. Основным неорганическим компонентом минеральной составляющей кости является биологический апатит, который является слабоструктурным (практически аморфным), нестехиометричным и ионнозамещенным кальцийдефицитным гидроксиапатитом [2–5,88,89,188].

С точки зрения материалов, кость можно считать сочетанием структурных единиц семи иерархических уровней от ма-

кро- и микро- до наношкалы (рис 1), каждый из которых нужен для выполнения ряда функций [2,5,124,189–191]. Более того, все эти костные уровни постоянно взаимодействуют с клетками и биологическими макромолекулами. На наноструктурном уровне, крошечные пластинчатые кристаллы биологического апатита находятся в полых пространствах между коллагеновыми волокнами и растут ориентированно осям, параллельным длинным осям коллагеновых волокон [192].

Молекулы коллагена I типа самопроизвольно собираются в виде волокон с периодичностью расположения ~67 нм и разрывами ~40 нм между концами молекул, в которых находятся нанокристаллы гидроксиапатита. Композит из этих двух составляющих формирует минерализованные волокна. Волокна также могут пересекаться, что позволяет образовывать высокодинамичную систему, способную изменяться посредством выбора различных аминокислот, придающих различные механические свойства для различных применений биоматериала [193]. Поэтому кость обычно определяют как усиленный волокнами композит биологического происхождения, в котором наноразмерные твердые включения погружены в мягкую протеиновую матрицу [194]. Размеры кристаллов биологического апатита приблизительно находятся в пределах наношкалы и составляют: 30-50 нм длина, 15-30 нм ширина, 2-10 нм толщина [195].

Почему наношкала является настолько важной для костей? Недавно было показано, что нанокompозиты обладают универсальной механической структурой, в которой наноразмеры минеральных частиц необходимы для достижения оптимальной прочности и максимальной устойчивости к появлению дефектов [196,197]. Более того, наноразмерный апатит обладает еще одной ключевой для организмов характеристикой. Он является вместительным хранилищем ионов кальция и фосфат-ионов, необходимых для широкого ряда метаболических процессов, при которых выделяются или поглощаются данные ионы (в так называемом процессе «ремоделирования») из-за постоянной резорбции и образования наноразмерного апатита остеокластами и остеобластами соответственно, находящимися в четком равновесии [2,5,88,89].

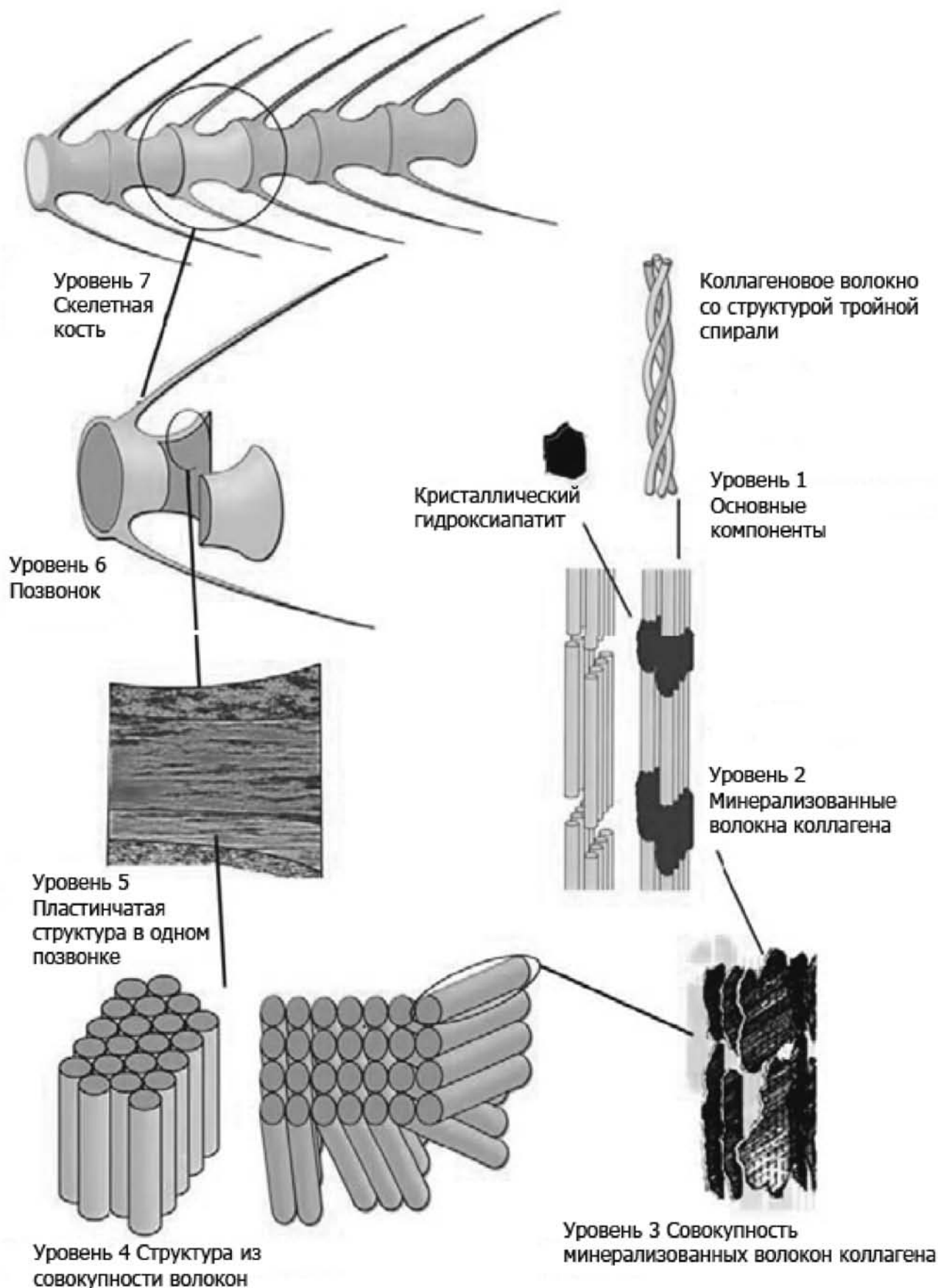
### ЗУБЫ

Зубы являются другой распространенной содержащей ортофосфаты кальция тканью позвоночных. В отличие от кости, зубы состоят по крайней мере из двух различных биоминералов: эмаль (вершина, часть над линией десен) и дентин (корень, часть ниже линии десен) [199]. Зубная эмаль содержит до 98% биологического апатита, около 1% биоорганических компонентов и до 2% воды.

Как и в костной ткани, в зубной эмали человека были обнаружены семь уровней структурной иерархии, более того, анализ структурной иерархии эмали и костей показал идентичность распределения размеров на каждом уровне [206]. В эмали нанокристаллы биологического апатита сначала образуют минеральные нановолокна (фибриллы); нановолокна всегда выстраиваются продольно, соединяясь в нити, а затем в более крупные призмь. Призмь соединяются в пучки, расположенные различным образом по толщине слоя эмали. Эти характеристики состава и структуры придают эмали особые свойства, такие как анизотропия модуля упругости, необходимые вязкоупругие характеристики, гораздо большая трещиностойкость, соотношение напряжения и деформации, более близкие к металлам, чем к керамике [207].

Дентин содержит около 50% биологического апатита, около 30% биоорганических компонентов и около 20% воды. Наноразмерные строительные блоки (~25 нм шириной, ~4 нм толщиной и ~35 нм длиной) биологического апатита в дентине меньше чем в эмали. Дентин аналогичен костной ткани по многим аспектам, например, имеет тот же состав и иерархическую структуру до уровня костных пластинок [88,89].

Продолжение в следующем номере.



**Рисунок 1.** Семь иерархических уровней строения скелетной кости рыбы-зебры. Уровень 1: Изолированные кристаллы и часть коллагенового волокна со структурой тройной спирали. Уровень 2: Минерализованные волокна коллагена. Уровень 3: Совокупность минерализованных волокон коллагена с периодичностью пересечения приблизительно 60-70 нм. Уровень 4: структура из совокупности двух волокон. Уровень 5: пластинчатая структура в одном позвонке. Уровень 6: Позвонок. Уровень 7: Скелетная кость.

Серия АА



0001714

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

# РАЗРЕШЕНИЕ

НА ПРИМЕНЕНИЕ НОВОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ  
ФС № 2008/273 от «12» декабря 2008 г.

«Применение коллапановых имплантатов в детской  
костной патологии»

**Выдано:** Федерального государственного учреждения Центрального научно-исследовательского института травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. (127299, г.Москва, ул. Приорова, д. 10).

**Показания к использованию медицинской технологии:**

- для замещения пострезекционных дефектов после санации очагов хронического остеомиелита;
- для замещение обширных пострезекционных дефектов костей при опухолях и опухолеподобных заболеваниях в сочетании с аллоимплантатами и погружными металлоконструкциями;
- для замещения дефектов костей после секвестрнекрэктомий;
- для лечения резидуальных полостей и эозинофильной гранулемы;
- для лечения очагов хронического воспаления диаметром не более 20 мм, особенно очагов труднодоступной локализации.

**Противопоказания к использованию медицинской технологии:**

Противопоказаниями являются: тяжелое соматическое состояние пациента, индивидуальная непереносимость антибиотиков, входящих в пластический материал.

**Возможные осложнения при использовании новой медицинской технологии и способы их устранения:**

Воспалительные процессы - прием антибиотиков до 2 недель с момента операции. Аллергические реакции - прием антигистаминных препаратов в течении 2 недель.

Руководитель



Н.В. Юргель

# ПРИМЕНЕНИЕ КОЛЛАПАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ В ДЕТСКОЙ КОСТНОЙ ПАТОЛОГИИ

## Аннотация

Представлены технологии применения Коллапановых имплантатов при хирургическом лечении опухолеподобных и воспалительных заболеваний костей у детей. Разработаны показания и методы имплантации различных форм КоллапАна в виде гранул и геля в зависимости от характера процесса и необходимого объема резекции.

Рассмотрены возможные осложнения и меры по их предупреждению.

Медицинская технология предназначена для врачей травматологов-ортопедов, онкологов, занимающихся лечением костной патологии у детей.

Заявитель: ФГУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологий».

Авторы: д.м.н., профессор А.И. Снетков; к.м.н. А.Р. Франтов; к.м.н. С.Ю. Батраков; д.м.н., профессор А.К. Морозов; д.м.н., профессор Г.Н. Берченко.

Рецензенты:

1. д.м.н., профессор кафедры детской хирургии РГМУ Е.П. Кухнечихин;
2. д.м.н., профессор кафедры ортопедии и реабилитации ГОУ ДПО «РМАПО Росздрава» А.А. Очкуренко.

## Введение

В современной ортопедии, несмотря на достаточный выбор биологических имплантатов, широко применяемых в детской патологии, все чаще для заполнения костных дефектов используются искусственные материалы, обладающие остеоиндуктивными свойствами. Это связано с желанием исследователей не зависеть от относительно дорогих аллотканей, а также от возможного инфицирования реципиентов ВИЧ инфекцией при аллотрансплантации.

Наибольшее внимание в группе синтетических материалов заслуживают композитные материалы на основе фосфатов кальция (гидроксиапатит) [1]. Гидроксиапатит представляет собой аналог минерального вещества кости млекопитающих, что обуславливает его биологическую активность. Экспериментальные и клинические исследования позволили сделать вывод, что данный материал обладает как остеокондуктивными, так и остеоиндуктивными свойствами (1).

В настоящее время гидроксиапатит применяется в клинике как в чистом виде, так и в виде различных комбинаций. Наиболее привлекательным среди различных комбинаций является материал КоллапАн, состоящий из искусственно-гидроксиапатита, коллагена и антибиотиков. Основное преимущество, отличающее данный материал от других имплантатов, состоит в том, что все его составляющие утилизируются в организме пациента, т.е. биодеградируют, при этом создавая необходимые условия для усиления репарации костной ткани в области дефекта кости (1). Существуют различные формы выпуска имплантатов КоллапАн: гранулы, пластины и гель.

В ортопедической практике с конца 90-х годов XX века используется КоллапАн в виде гранул. В дефекте КоллапАн создает антибактериальную среду в течение 2-3 недель, что делает обоснованным его применение при хронических воспалительных заболеваниях костей.

В последнее десятилетие активно развиваются методи-

ки малоинвазивной хирургии, позволяющие при минимальных оперативных вмешательствах достичь максимальной эффективности.

Появление на рынке материала КоллапАн в виде геля открыло новые возможности в реконструктивной костной патологии детского возраста. Имплантат хорошо зарекомендовал себя при заполнении дефектов костей у детей. Применение принципов малоинвазивной хирургии сводит к минимуму объем и риск оперативных вмешательств. Особенно это актуально при локализации патологических очагов вблизи зоны роста или с поражением ее, в труднодоступных участках скелета (кости таза, позвоночник), а также вблизи сосудисто-нервных пучков и др., где открытые оперативные вмешательства представляют определенную опасность для пациента (2, 3, 4).

## Показания к использованию коллапановых имплантатов

Коллапановые имплантаты показаны:

- для замещения пострезекционных дефектов после санации очагов хронического остеомиелита;
- для замещения обширных пострезекционных дефектов костей при опухолях и опухолеподобных заболеваниях в сочетании с аллоимплантатами и погружными металлоконструкциями;
- для замещения дефектов костей после секвестрнекрэктомий;
- для лечения резидуальных полостей и эозинофильной гранулемы;
- для лечения очагов хронического воспаления диаметром не более 20 мм, особенно очагов труднодоступной локализации.

## Противопоказания к использованию данной медицинской технологии

Противопоказаниями являются: тяжелое соматическое состояние пациента, индивидуальная непереносимость антибиотиков, входящих в материал КоллапАн.

## Материально-техническое обеспечение медицинской технологии

1. Томограф рентгеновский компьютерный «СТ Aura» (без источников ионизирующего и радиоактивного излучения) в комплектации) фирмы Филипс Медицинские Системы, ФРГ (регистрационное удостоверение МЗ РФ № 2000/105).
2. Оборудование эндоскопическое «Smith & Nephew» для травматологии и ортопедии (регистрационный номер: ФС 2005/179 от 03.02.05 г.)
3. Комплекты изделий из гидроксиапатита с коллагеном и лекарственными средствами для заполнения костных полостей, стерильные «КоллапАн» (регистрационный номер: ФС 01034437/4437-06 от 06.12.06г.)

## Описание медицинской технологии

Имплантация КоллапАна в виде гранул показана для заполнения: пострезекционных дефектов после «санации» очагов первично-хронического остеомиелита; дефектов костей после секвестрнекрэктоми; обширных пострезекционных дефектов (более  $\frac{1}{2}$  поперечника кости) при оперативном лечении опухолей и опухолеподобных заболеваний костей в сочетании с аллоимплантатами и погружными металлоконструкциями.

Предоперационное планирование при хирургическом лечении хронического остеомиелита включает в себя клинико-рентгенологическое обследование. Рентгенограммы пораженного сегмента выполняются в двух стандартных проекциях, что позволяет локализовать воспалительный очаг и определить его размеры. Подбор вида антибиотика, входящего в состав КоллапАна, при отсутствии функционирующих свищей затруднен. Поэтому во всех случаях нами использован КоллапАн, содержащий линкомицин, так как этот антибиотик обладает остеотропными свойствами.

Методика оперативного вмешательства при данной патологии заключается в радикальном удалении воспалительного очага путем краевой резекции кости. Образовавшийся дефект кости тщательно промывается растворами антисептиков, после чего производится имплантация гранул КоллапАна (Рис. № 1). Так как при пропитывании кровью гранулы КоллапАна увеличиваются в объеме, то дефект заполняется на  $\frac{2}{3}$  его объема. На рану послойно накладываются швы и оставляется трубчатый дренаж на сутки с момента операции. Послеоперационная фиксация пораженного сегмента осуществляется циркулярной гипсовой повязкой с фиксацией двух смежных суставов сроком до 3 месяцев, в зависимости от величины резекции (более  $\frac{1}{2}$  поперечника кости).

При различных гнойных осложнениях после костно-пластических операций предоперационная подготовка, помимо общепринятых исследований, включает выполнение контрастной фистулографии в 2-х стандартных проекциях. Подбор антибиотика, входящего в состав КоллапАна, и для внутримышечного введения до и после операции осуществляется заранее, путем определения чувствительности флоры свищевого отделяемого к антибиотикам.

Оперативное лечение данной группы пациентов включает выполнение секвестрнекрэктоми, удаление аллоимплантатов, а при наличии металлоконструкции и металлического фиксатора проводится тщательная санация раны растворами антисептиков. Гранулы КоллапАна равномерно засыпаются в костную полость. Учитывая большие размеры дефекта, обычно возникающие после данных вмешательств, количество гранул имплантата берется на 50% меньше объема полости.

Исходя из вышесказанного, показанием к комбинированному применению КоллапАна с аллопластикой является массивная аллопластика в сочетании с металлоконструкцией.

Сочетанное применение КоллапАна с аллопластикой используется у больных с полиоссальной формой фиброзной дисплазии и у пациентов с патологическими переломами длинных костей из-за костных кист. При хирургическом лечении данной группы пациентов отмечается наибольший риск нагноения, связанный с продолжительностью оперативного вмешательства, повышенной интраоперационной кровопотерей, массивной аллопластикой и металлостеосинтезом.

Методика операции заключается в выполнении всех этапов стандартных реконструктивных пластических операций в сочетании с накостным металлостеосинтезом и заполнением пространства между пластинами имплантатов и металлоконструкцией гранулами КоллапАна. Обычно используют КоллапАн с гентамицином и линкомицином (антибиотики широкого спектра действия).

Имплантация КоллапАн-геля при малоинвазивных оперативных вмешательствах может осуществляться с помощью следующих методик:

1. Внутриочаговая пункционная пластика дефектов костей КоллапАн-гелем под контролем стандартной рентгенографии или электроннооптического преобразователя (ЭОП);
2. Внутриочаговая пункционная пластика дефектов костей КоллапАн-гелем с использованием КТ навигационных технологий;
3. Эндоскопическая резекция кист костей с пластикой дефекта КоллапАн-гелем.

При лечении остаточных и резидуальных полостей кист костей обходимо придерживаться следующей тактики. Для точного введения трепана вначале рекомендуется оценить рентгенограммы пораженного сегмента в 2-х стандартных проекциях. При помощи костной иглы Дюффо определяется остаточная полость. Далее вводится вторая аналогичная игла на расстоянии 2-3 см от первой для создания санации очага. При помощи шприца производится промывание полости 0,9% физиологическим раствором до чистой струи. Вторая игла после промывания полости удаляется, и в место вкола последней вводится трепан со стилетом. После ощущения провала стилет извлекается и на основание трепана навинчивается шприц с КоллапАн-гелем. Пластический материал медленно вводится в полость. После завершения введения трепан и костная игла удаляются, накладывается асептическая повязка и пораженный сегмент фиксируется гипсовой лонгетой сроком на 4 недели (Рис. № 3).

Лечение очагов хронического воспаления труднодоступной локализации осуществляется под контролем КТ-навигационных технологий. Метод внутриочагового введения КоллапАн-геля включает несколько этапов: гностическое КТ-сканирование срезами, шаг и толщина которых варьируется в зависимости от протяженности патологического процесса (5-10 мм), что позволяет определить топографо-анатомические взаимоотношения очага, выбор среза, оптимального с точки зрения выраженности рентгенологических признаков заболевания и минимальной травматичности вмешательства. Закрепляют на выбранном уровне рентгеноконтрастные маркеры и повторно сканируют для уточнения наиболее удобного положения трепана: расчёт точки его введения, угла наклона и глубины проникновения. Трепан вводится чрескожно под общим обезболиванием непосредственно в интересующий участок патологического очага. Контроль за месторасположением инструмента в операционном поле обеспечивается серией томограмм, производимых на уровне конца трепана: промежуточная томограмма с определением его хода в мягких тканях, затем вторая промежуточная томограмма при достижении кости – для подтверждения правильности точки контакта с костью. После этого трепан продвигают вращательными движениями внутрь очага поражения до достижения расчетной глубины, затем производят томограмму, документирующую расположение трепана в патологическом очаге. После этого стилет трепана удаляется и осуществляется введение КоллапАн-геля с антибиотиком широкого спектра действия. Далее выполняется контрольное сканирование с целью оценки состояния области поражения (Рис. № 4).

В зависимости от локализации кисты доступ к последней осуществляется через два кожных разреза длиной по 10 мм, по наружной поверхности плеча, бедра или передней поверхности голени при расположении кисты в большеберцовой кости. Острым торакаром перфорируется кортикальная пластинка кости в проксимальном и дистальном отделе полости кисты. Через одно трепанационное отверстие вводится эндоскопическая шахта с последующим введением оптики. Шахта обеспечена системой для промывания полости кисты. Через другое трепанационное отверстие вводится инструментарий, предназначенный для манипуляции в очаге.

Первым этапом проводится промывание кисты 0,9% физиологическим раствором и 5% раствором аминокaproновой кислоты с целью уменьшения кровотечения и получения четкого визуального изображения.



Следующим этапом под оптическим контролем через другой доступ вводится механический шейвер, посредством которого производится удаление оболочек и мелких костных перегородок до здоровой кости. В непосредственной близости от зоны роста проводится щадящая деструкция оболочек с помощью аблятора. Сосуды, питающие оболочку кисты, и зоны активной кровоточивости коагулируются. Затем дефект кости заполняется через эндоскопическую шахту пластическим материалом (аллошпон и КоллапАн-гель в соотношении 2:1). Эндоскопические шахты удаляются и накладываются швы на кожу (Рис. № 5).

Послеоперационное ведение больных после применения КоллапАна в гранулах заключается в регулярных с интервалом в один день сменах асептических повязок и снятием швов через 2 недели с момента операции. В течение 5-7 суток проводится антибактериальная терапия с учетом результатов посева. Через 2 недели больные выписываются под амбулаторное наблюдение с рекомендациями продолжения иммобилизации пораженного сегмента в течение 2 месяцев, с последующим рентгенконтролем через 3-6-9-12 месяцев.

## Возможные осложнения:

Воспалительные процессы в области операционной раны (купировались более длительным приемом антибиотиков до 2 недель с момента операции), аллергические реакции на пластический материал (купировались приемом антигистаминных препаратов в течение 2 недель).

## Эффективность использования медицинской технологии

Приведенные выше методики имплантации КоллапАна при лечении доброкачественных опухолей, опухолеподобных и воспалительных заболеваний костей применены у 89 пациентов. В данную группу входили пациенты со следующими нозологиями: хронический остеомиелит, эозинофильная гранулема, неостеогенная фиброма, кисты костей.

Результаты лечения оценивались в зависимости от нозологии, распространенности процесса, сроки наблюдения составили от 2-х месяцев до 3-х лет.

Использование КоллапАна в гранулах (42 случая) при лечении воспалительных и опухолевых процессов кости показало, что послеоперационный период протекал без особенностей. Сроки перестройки имплантатов зависели от локализации и размера очага, объема резекции и составили в среднем 10 месяцев. В отдаленные сроки (до 3-х лет) отмечалось стойкое купирование воспалительного процесса, полная органотипическая перестройка имплантатов.

При использовании комбинации – аллопластика, металлоостеосинтез, КоллапАн, ни в одном из 10 случаев в раннем и позднем послеоперационном периоде нагноения не отмечено. Сроки перестройки аллоимплантатов практически соответствовали срокам перестройки данных аллоимплантатов, применяемых при изолированной пластике, и составили 14-16 месяцев.

Результаты использования КоллапАн-геля у детей с опухолеподобными и воспалительными заболеваниями костей с применением малоинвазивных методов лечения прослежены нами у 37 пациентов в сроки от 3 месяцев до 6 лет.

Во всех наблюдениях использования КоллапАн-геля с применением малоинвазивных оперативных вмешательств была отмечена репарация патологической полости в разные сроки (от 3 месяцев до 1 года) и отсутствие функциональных нарушений.

С кистами костей оперировано 20 пациентов, которым выполнено 24 малоинвазивных оперативных вмешательства.

С неактивными кистами и остаточными полостями кист

костей оперировано 10 пациентов, которым выполнено 12 оперативных вмешательств. Хороший результат на этапах лечения отмечен у 8 больных после выполнения однократной имплантации материала. У 2 больных с активными кистами, отнесенных в группу с неудовлетворительными этапными результатами лечения, проводилась повторная функциональная имплантация КоллапАн-геля с последующей внутриочаговой эндоскопической резекцией кист и комбинированной пластикой, с конечным положительным результатом. Средние сроки репарации патологической полости при неактивных кистах и остаточных полостях кист составили 3-6 месяцев.

Применение малоинвазивных методик оперативного лечения при эозинофильных гранулемах с имплантацией КоллапАн-геля показало хорошие результаты во всех наблюдениях и сокращение сроков репарации патологической полости (в среднем 3 месяца) у всех больных.

Имплантация КоллапАн-геля при хронических воспалительных заболеваниях костей с помощью малоинвазивных методик применялась у 14 пациентов. В 12 клинических наблюдениях результат лечения расценен как хороший на этапах лечения, что объясняется также тем, что в состав КоллапАн-геля входит антибиотик. У 1 больного с первичнохроническим рецидивирующим многоочаговым остеомиелитом и у 1 больного с хроническим гематогенным остеомиелитом, отнесенных в группу с удовлетворительными результатами лечения, отмечалось замедленное восстановление костной ткани после однократной имплантации КоллапАн-геля. Средние сроки репарации патологической полости при хронических воспалительных заболеваниях составило 3-6 месяцев.

Применение методик малоинвазивных оперативных вмешательств с использованием КоллапАн-геля прослежены у 37 пациентов в сроки от 3 месяцев до 4 лет, которым выполнено 42 операции. Группу с хорошими результатами составил 31 пациент (83,78%), группу больных с удовлетворительными этапными результатами лечения – 4 пациента (10,81%) и группу с неудовлетворительными результатами на этапах лечения – 2 (5,40%) больных. Конечные результаты оценены как положительные во всех наблюдениях, так как у всех больных в разные сроки происходила репарация патологического очага, отмечалось отсутствие рецидивов и функциональных нарушений в поздние сроки наблюдения (более 1 года).

Анализ применения КоллапАн-геля с использованием малоинвазивных оперативных вмешательств выявил следующие преимущества: сокращение продолжительности операции, снижение риска и объема хирургического вмешательства, сокращение сроков пребывания больного в стационаре в 2 раза, сокращение сроков иммобилизации оперированного сегмента, ранняя реабилитация больного, косметический эффект.

## Список литературы

4. Жердев КБ. Применение имплантата коллапан-гель в детской костной патологии: Автореф. Дис...кандидат, мед. наук. – Москва, 2007.
5. Снетков А.И., и др. Первый опыт эндоскопического лечения кист костей у детей. //Ортопед., травмат. и протезирование. – 2006. – N 2. – С. 91-93.
6. Снетков А.И., и др. Современный взгляд на малоинвазивную хирургию в детской костной патологии. // Материалы IV съезда травматологов и ортопедов Армении. г. Цахкадзор, Республика Армения. – 2006 – С. 49-50.
7. Снетков А.И., и др. Опыт применения инновационных технологий в детской костной патологии. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 2007, № 2, с. 3-9.
8. Uncludetem num. Conequis num orudemquam deessul tortiae que publienat vide adductorii intes inatiling Etratin te ata eroximisqui pore, niu vilis dum nondam Rompra, cles vita, nonsum cotiqui dericupere, con se te tabenium, atemque

confitienit. Erris hocastret vo, quit, cus latem intifenictum  
atiamperi fatuamq uodiis acchice rficons certiameris.

9. Quonsuppli seditat ienat.

10. Lius, cupervi gnoximilius in pervic viverdi esinati, con intistr  
aetora mil unum quam. Abit.

11. Mus, plici cons mus huconsignos res bon dinam eo, sendam  
prit? Fatil hin sa L. Quam, vidiciis, cupicup ericulum ta,  
convereis ariocata tiliquas consularei comequam sentemque  
am tam ipsenatus audela rei sunum perobsendii public tus  
vicae nonoste culi, Catumus sperime incessit? iusquemquit  
videm. Upplinat, quam mo tus hocto te, nostius conit interi  
fue haecernum di in tercessin pretraet ia? Hostisquitis aritide  
nestabu licasta atum ordienario moena, vivemno nsimisq

uonsuam Palerfex mendi, C. Satiu medo, signa, Catquos  
consultorum, tebununtes inam tampra nostrisum ari publium  
sta me niam dendieme vis. Ridet gravo, vidit. Ro ideliem  
omnox merfecto ia molum pubis? O tanum es sentis imus re  
consultus, P. Unum fachuci vastiactus, mantum pli ingultist  
vignorum convem, tem nostrit, consulicid confecr evivast  
eatus, tem, ventia reviviris ina, cit vid nondam hae cone  
nostrei termihi nirit. Hilique con dit. Ex simis. Sere nesimov  
ivaste tus, omnimuliqui intiquit. C. Ditaliem acchui simusulutus,  
destritus talem testerid crei tatimov emquamp licaelis esti, note  
intem, mora, Catifecrei cupio, oc, usus At auctumusum se rei  
perfenicus hocaes ses ocasta

## Приложение

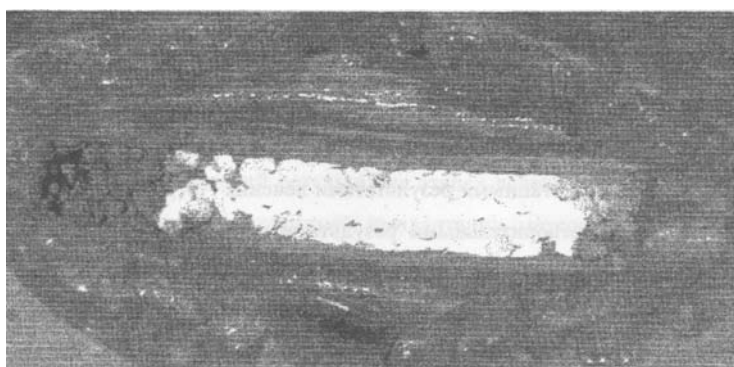


Рис. 1

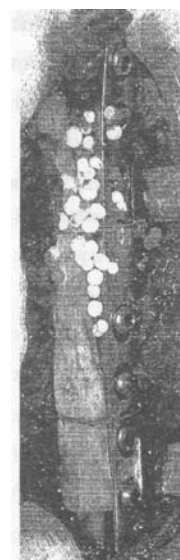


Рис. 2



Рис. 3а



Рис. 3б

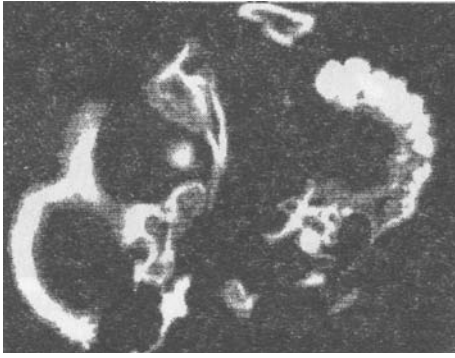


Рис. 4а

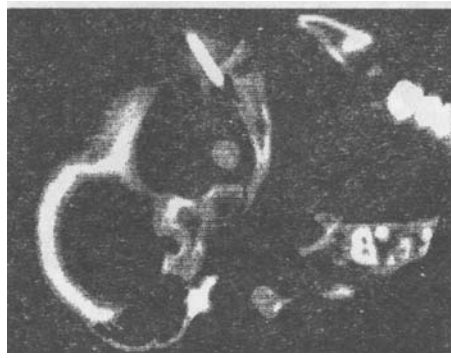


Рис. 4б



Рис. 4в



Рис. 5а

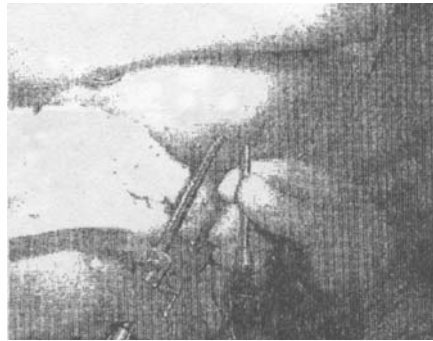


Рис. 5б

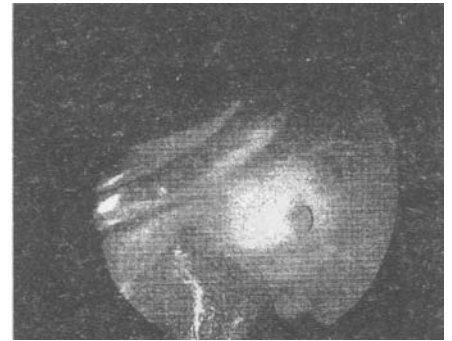


Рис. 5в



Рис. 5г



Рис. № 1. Имплантация в пострезекционный дефект гранул коллапана.

Рис. № 2. Комбинация коллапана с массивной аллопластикой в сочетании с металлоостеосинтезом.

Рис. № 3. Диагноз: Аневризмальна киста верхньої треті правої плечової кістки, стан після оперативного лікування, залишкова порожнина.

а) Рентгенограми верхньої треті правої плечової кістки в прямої проекції в момент введення коллапан геля.

б) Інтраопераційний знімок розташування пункційних игл і шприця з коллапан-гелем

Рис. № 4. Диагноз: Эозинофильная гранулема С1 позвонка. КТ. а) до операции; б) внутрочаговая пластика коллапан-гелем под контролем КТ; в) репарация костной ткани в области очага через 6 месяцев.

Рис. №5. Диагноз: Аневризмальна киста верхньої треті лівої плечової кістки: а) рентгенограми лівої плечової кістки в 2-х проекціях до операції; б) розташування ендоскопічних шахт при оперативному втручанні; в) введення коллапан-геля в костну порожнину після видалення кисти; г) рентгенограми правої плечової кістки після введення коллапан-геля.



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](http://WWW.COLLAPAN.RU). E-MAIL: [INFO@COLLAPAN.RU](mailto:INFO@COLLAPAN.RU)