

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОСТЕОСИНТЕЗА ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТАТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОКРЫТИЯМИ

В.П. Попов¹, В.Д. Завадовская¹, И.А. Хлусов¹, Т.В. Дружинина²

¹ГОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

²Федеральное государственное унитарное предприятие "Экспериментально-производственные мастерские" ФМБА, Москва
E-mail: ortopvp@mail.ru

EFFICACY OF OSTEOSYNTHESIS OF TUBULAR BONE FRACTURES WITH THE USE OF IMPLANTS WITH DIFFERENT COATINGS

V.P. Popov¹, V.D. Zavadovskaya¹, I.A. Khlusov¹, T.V. Druzhinina²

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Unitary Enterprise "Experimental-Industrial Workshops" of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow

В статье представлена оценка темпов консолидации у больных с переломами, леченных с применением биоактивных и биоинертных конструкций. Исследовано 110 человек, в том числе с переломами бедренной кости (n=31), голени (n=58), плеча (n=21). Из них 51 (46,4%) пациенту операция выполнена с применением имплантатов с биоактивным кальций-фосфатным (КФ) покрытием. Другие 59 пациентов (53,6%) пролечены биоинертными пластинами, несущими покрытие из оксида титана. Показано преимущество биоактивных пластин в процессе консолидации переломов. Дана гистологическая оценка биологической ткани, образующейся на КФ поверхностях в системе *in vivo*.

Ключевые слова: перелом, ультразвук, консолидация, пластина, кальций-фосфат.

The paper presents data on assessment of the fracture consolidation times in patients with bone fractures treated by using the biologically active and inert implants. The study included 110 individuals with fractures of the femur (n=31), tibia (n=58), and humerus (n=21). Among these subjects, 51 patients (46.4%) received surgery performed with the use of implants with biologically active calcium phosphate coating; 59 patients (53.6%) were treated with the biologically inert plates coated with titanium oxide. Histological evaluation of the developing biological tissue *in vivo* adherent to the surfaces coated with calcium phosphate was performed. The study provided evidence for the advantage of the use of biologically active plates in the fracture consolidation.

Key words: fracture, ultrasound, consolidation, plate, calcium phosphate.

Введение

Несмотря на безусловный прогресс, достигнутый в лечении повреждений трубчатых костей в связи с использованием различных имплантатов и технологий, совершенствованием аппаратов внешней фиксации, многие вопросы консолидации переломов еще остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения [2, 4]. Продолжается поиск средств, способных активно влиять на интенсивность остеогенеза. Направить потенциал стромальных клеток по остеогенному пути во многих случаях позволяет scaffold-технология, включающая, в частности, КФ материалы [5]. В этом процессе важным является наличие таких компонентов, как гидроксилapatит и трикальцийфосфат в соотношении 7:3. Если оно меняется, то формирование кости не происходит [3].

Влияние КФ структур на кость нередко сопровождается локальным или системным остеопорозом, однако клиническая и прогностическая значимость снижения минерализации кости на темпы образования мозоли при лечении переломов неизвестна. Между тем оценка степени остеопенического синдрома, установление его патогенетической связи с особенностями васкуляризации, интенсивностью темпов остеогенеза имело бы фундамен-

тальное значение для исследования костной репарации при применении биоактивного остеосинтеза.

Внедрение в клинику КФ покрытий, позволивших улучшить стабильность аппаратов внешней фиксации, создает предпосылки для применения таких материалов при других видах остеосинтеза. Все эти разработки помогут снизить количество неудовлетворительных результатов лечения.

Цель работы: оценить состояние костной прочности у больных с переломами длинных трубчатых костей при накостном остеосинтезе имплантатами с оксидными и КФ покрытиями.

Материал и методы

В экспериментальной части работы использовались 15 мышей-самцов линии СВА/СаЛас. Животным под эфирным наркозом подкожно вводили по 1 имплантату с нанесенным столбиком костного мозга (средняя площадь мозга – 7–8 мм²), взятого из бедренной кости сингенных мышей. Органную культуру костного мозга на титановой подложке с КФ микродуговым покрытием, нанесенным в ИФПМ СО РАН (лаборатория Ю.П. Шаркеева), предварительно помещали на 45 мин в среду из 95%



Рис. 1. Вид тканевых пластинок, выросших в тесте эктопического костеобразования на мышах

Таблица 1

Характеристика исследуемых групп

Критерии формирования групп пациентов		Используемые имплантаты	
		БИП	БАП
Пол	мужчины (n)	27	24
	женщины (n)	32	27
Локализация перелома	бедро (n)	16	15
	голень (n)	31	27
	верхняя конечность (n)	12	9
Средний возраст, лет		36,15±12,2	36,49±12,9

RPMI-1640 (ICN) и 5%-й эмбриональной телячьей сыворотки (ICN). Через 45 дней имплантаты извлекали (рис. 1) и проводили гистологические исследования.

Клиническая часть работы состоит из анализа результатов оперативного лечения 110 больных (51 муж. и 59 жен., ср. возр. – 36,3±12,5 лет). Критериями включения являлись: информированное согласие больных, закрытый перелом длинной трубчатой кости, применение для остеосинтеза пластин из титана марки ВТ-6 с биоактивным (БАП) или биоинертным покрытием (БИП). В исследование не попали пациенты, страдающие сопутствующими заболеваниями, влияющими на костный метаболизм (эндокринные, ревматические, онкологические, гематологические заболевания, аменорея, бесплодие, алкоголизм, курение и другие).

Оперативное лечение выполнено в сроки от 2 до 12 дней после травмы. Одной группе, состоящей из 51 (46,4%) больного, остеосинтез проведен конструкциями с БАП на бедре (n=15; 29,4%), голени (n=27; 52,9%), плече

(n=9; 17,7%). Другая группа состояла из 59 чел. (53,6%), отломки фиксированы пластинами с БИП при локализации перелома на бедре (n=16; 27,1%), голени (n=31; 52,6%), плече (n=12; 20,3%), таблица 1. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и локализации переломов. Результаты лечения оценивали как хороший, удовлетворительный или плохой, используя критерии С.А. Muller et al. (1999). Консолидацию определяли на основании клинических данных, рентгенографии и ультразвукового исследования области перелома (датчик 7,5 МГц, Sonoline-SL450, Siemens). Всем пациентам проводилась ультразвуковая остеометрия пяточной кости ("Achilles Express" – Lunar). Были выбраны диапазоны исследования: первый, приходящий на активную фазу сращения, – через 60–90 дней после операции и, при возможности, дополнительный – через 120–180 дней. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, диагностика нормы, остеопении и остеопороза осуществлялась при помощи Т-критерия. Снижение плотности костной ткани на стороне перелома в сочетании с нормальными показателями на здоровой конечности расценивалось как проявление локального остеопенического синдрома (ОПС). Пониженная плотность костной ткани на двух конечностях трактовалась как системный ОПС.

Уровни остеокальцина (ОК), CrossLaps (CL), кортизола, соматотропного гормона (СТГ) определяли на автоматическом анализаторе "Elecsys 1010" ("Roche Diagnostics", Германия). Содержание общей фракции щелочной фосфатазы (ЩФ) и кальция выявляли ферментно-колориметрическим способом на биохимическом анализаторе Hitachi.

При оценке полученных данных были использованы методы статистического описания, а также методы проверки статистических гипотез, использующиеся в стандартных пакетах программ STATISTICA (версия 6.0). Полученные результаты выражали как среднее арифметическое (X) и ошибка среднего значения (m). Для анализа имеющихся выборок данных использовали гипотезу нормальности распределения (критерий Колмогорова–Смирнова). Результаты обработаны с использованием критериев Стьюдента, Хи-квадрат и Фишера.

Результаты

Исследование реакции биологических тканей, окружающих имплантат, показало, что через 45 сут после подкожного введения подложек, несущих сингенный костный мозг, не отмечалось признаков воспалительной реакции. Следует указать на высокую биосовместимость имплантатов, вызывающих только слабую инкапсуляцию, говорящую о незначительной реакции подкожной клетчатки на их введение.

Способность образования тканевых пластинок из костного мозга для всех пластин с КФ покрытием составила 100%. На гистологических срезах выявлялась в основном костная ткань с лакунами, заполненными красным костным мозгом (рис. 2, см. 3-ю сторону обложки). Однако в случае КФ покрытий, не содержащих в своем составе трикальцийфосфат или гидроксилapatит, в 7 из 9 случаев (78%) была обнаружена соединительная ткань.

Таблица 2

Результаты наконстного остеосинтеза при лечении переломов

Результаты лечения	Группы больных/число больных		Всего, %
	БАП	БИП	
Хорошие	38 (74,5%)	37 (62,7%)	75 (68,2%)
Удовлетворительные	11 (21,7%)	15 (25,4%)	26 (23,6%)
Неудовлетворительные	2 (3,9%)	7 (11,9%)	9 (8,2%)
Всего, %	51 (100%)	59 (100%)	110 (100%)

Для определения фазового состава покрытий использовался рентгенофазовый анализ, выполненный на дифрактометре Shimadzu XRD-7000 (Япония). Полученные результаты во многом совпадают с ранее описанными данными для такого рода покрытий [1].

В ходе операции у 87,0% пострадавших удалось полностью устранить смещения отломков и восстановить длину конечности. У 1 больного сращение перелома было с укорочением более 2 см. Использование имплантатов с БАП позволило получить сращение перелома у всех пострадавших (табл. 2).

При остеосинтезе конструкциями с БИП 35,6% пациентов имели нарушение функций в смежных суставах. Ложный сустав образовался у одного больного, который потребовал дополнительных оперативных вмешательств. Причиной неудовлетворительных результатов явились 2 случая нагноения (по одному в каждой группе) и стойкие контрактуры суставов.

Положительное влияние пластин с БАП на процесс консолидации в раннем периоде до оссификации подтверждено при ультразвуковом мониторинге зоны перелома. Регистрируемая картина характеризовалась уменьшением диастаза отломков и глубины щели перелома с увеличением количества тонких линейных эхопозитивных включений, продольно ориентированных по оси конечности, что отражало формирование остеоидной ткани новообразованных сосудов. Ультразвуковые признаки формирования ложного сустава у пациентов с переломами, леченными пластинами с БАП, также свидетельствуют в пользу более эффективного действия на репаративный процесс конструкций с КФ покрытием.

Анализ костной прочности по данным ультразвуковой остеометрии пяточной кости показал достоверное отличие ($p=0,029$) результатов в двух исследуемых группах (рис. 3).

Обращает на себя внимание высокая доля пациентов с системным ОПС при использовании пластин с БИП – 59,3% против 35,3% с вариантом остеосинтеза с БАП в первые сроки исследования. Нормальные показатели костной прочности, а также двукратное превалирование локального ОПС в период интенсивного формирования костной мозоли у пациентов с биоактивным остеосинтезом свидетельствуют о более благополучном течении репаративного процесса в данной группе.

В повторном исследовании ультразвуковой остеометрии, проведенной значительно меньшему количеству больных, результаты не достигли статистической значи-

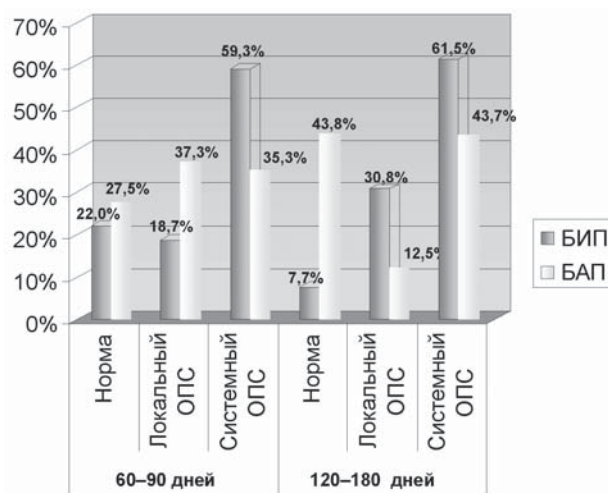


Рис. 3. Показатели ультразвуковой остеометрии исследуемых групп

Таблица 3

Показатели гормонального статуса и маркеров остеогенеза после наконстного остеосинтеза (% от исходного уровня), $\bar{X} \pm m$

Показатели	Биоинертный остеосинтез (n=23)	Биоактивный остеосинтез (n=24)
СТГ	119,04±5,13	238,33±52,06
Остеокальцин	108,81±2,69	126,18±6,36
CL	166,83±32,53	129,96±11,39
ЩФ	102,93±2,43	111,95±5,72
Кальций	99,38±0,83	105,40±1,61*
Кортизол	81,02±2,20	77,76±3,46

Примечание: исходный уровень – показатели у пациентов на 2–12-й дни после травмы; * – статистически значимые различия с соответствующим маркером в группе биоинертного остеосинтеза; n – число обследованных пациентов.

мости ($p=0,083$). Однако тенденции, замеченные вначале, отчетливо проявились в последующем. Так, нормальные показатели костной прочности выявлены у 43,8% человек, оперированных с применением биоактивных КФ пластин, и у 7,7% с биоинертным вариантом остеосинтеза. Доля пациентов, имеющих системный ОПС, возросла при втором исследовании в обеих группах. Так как системный ОПС, как правило, сопровождается замедленной консолидацией или ее отсутствием, то причиной этого, вероятно, являлась высокая мотивация пострадавших лиц на повторное исследование.

Наблюдение за динамикой изменения биохимических маркеров остеогенеза в эти же сроки наблюдения дает основание утверждать, что КФ покрытие способствует насыщению периферической крови кальцием (скорость изменения содержания кальция в сыворотке крови составила $0,017 \pm 0,007$ усл.ед./мес., $p < 0,011$) и торможению резорбции костей, зафиксированному по уровню CL (скорость изменения содержания CL в сыворотке крови со-

ставила $0,027 \pm 0,017$ усл.ед./мес., $p < 0,049$), таблица 3. В случае биоинертного остеосинтеза уровень кальция в крови убывал со скоростью $0,010 \pm 0,003$ усл.ед./мес., а маркер, показывающий уровень резорбции, напротив, возрастал со скоростью $0,026 \pm 0,009$ усл.ед./мес.

Заключение

Проведенные исследования показали, что при имплантации мышам титановых пластин, несущих искусственные КФ покрытия, формируется грубоволокнистая костная ткань с полостями, заполненными красным костным мозгом. Вероятность ее образования на 22% выше на покрытиях, в состав которых входят гидроксилapatит или трикальцийфосфат, по сравнению с аморфными фосфатами кальция.

Использование в клинике пластин, покрытых оксидом титана, привело к сращению перелома у 98,3% больных. Однако при наступлении консолидации 35,6% пациентов имели нарушение функций в смежных суставах. Накостный остеосинтез имплантатами с КФ покрытием помог снизить количество неудовлетворительных результатов на 8% по сравнению с биоинертными материалами и позволил получить сращение у всех пациентов.

У пострадавших через 2–3 мес. после перелома происходят изменения прочности костной ткани в виде остеопенического синдрома, который по распространенности подразделяется на системный и локальный. Локальный остеопенический синдром и нормальные показатели костной прочности, свидетельствующие о положительной динамике консолидации, преобладали у больных после операции с использованием имплантатов с биоактивными КФ покрытиями. Системный остеопенический синдром чаще встречается при замедленной консолидации, а также несросшихся переломах и преобладает при биоинертном остеосинтезе.

Основной механизм позитивного действия биоактивных имплантатов связан с увеличением депо кальция в крови и снижением маркеров резорбции кости в первые месяцы после их установки.

Литература

1. Хлусов И.А., Карлов А.В., Шаркеев Ю.П. и др. Остеогенный потенциал пула мезенхимальных стволовых клеток костного мозга *in situ*: роль физико-химических свойств искусственных поверхностей // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2005. – № 3. – С. 164–173.

2. Швед С.И., Сысенко Ю.М., Новичков С.И. и др. Роль чрескостного остеосинтеза по Илизарову в системе реабилитации травматологических больных с множественными переломами костей // Гений ортопедии. – 2000. – № 2. – С. 5–9.
3. Ayers R.A., Simske S.J., Mumes C.R. et al. Long-term bone ingrowth and residual microhardness of porous block hydroxyapatite implants in humans // J. Oral Maxillofac. Surg. – 1998. – Vol. 56. – P. 1297–1301.
4. Sackett D.L., Straus S.E., Richardson W.S. Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM?. – 2nd ed. – London: Churchill Livingstone, 2000. – P. 37–38.
5. Li Y. Synthesis and characterisation of bone-like minerals: macroscopic approach and microscopic emulation. – Leiden, 1994. – 119 p.
6. Muller C.A., Strohm P., Morakis Ph. et al. Intramedullary nailing of the tibia: current status of primary unreamed nailing. Part 1: Results for closed fractures // Injury. – 1999. – Vol. 30 (3). – P. 39–43.

Поступила 02.12.2012

Сведения об авторах

Попов Владимир Петрович, канд. мед. наук, ассистент кафедры травматологии, ортопедии и ВПХ ГБОУ СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: ortopvp@mail.ru.

Завадовская Вера Дмитриевна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: radiology@ssmu.ru.

Хлусов Игорь Альбертович, докт. мед. наук, профессор, научный руководитель НОЦ “Бисовместимые материалы и биоинженерия”, профессор кафедры морфологии и общей патологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

E-mail: khlusov63@mail.ru.

Дружинина Татьяна Валентиновна, канд. мед. наук, начальник отдела биомедицинских технологий Федерального государственного унитарного предприятия “Экспериментально-производственные мастерские” ФМБА.

Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, 5, стр. 2.

E-mail: drujininat@mail.ru.