



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МНОГОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ УГЛЕРОДНЫХ ИМПЛАНТАТОВ В ХИРУРГИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЗВОНОЧНИКА

М.В. Беляков¹, В.Н. Гусева¹, А.Ю. Мушкин¹, Т.И. Виноградова¹, О.А. Маничева¹, С.К. Гордеев²

¹Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии

²Центральный НИИ материалов, Санкт-Петербург

Цель исследования. Анализ результатов доклинических испытаний и клинического применения новых имплантатов из углерода при переднем спондилодезе у больных туберкулезом и остеомиелитом позвоночника.

Материал и методы. Экспериментально и клинически изучена возможность применения новых углеродных имплантатов, изготовленных с применением наномолекулярного синтеза, для переднего спондилодеза при воспалительных заболеваниях позвоночника.

Результаты. Имплантаты обладают высокой прочностью, обеспечивают сохранение операционной коррекции кифоза и предотвращают его нарастание после операции, ускоряют сращение костных трансплантатов, предотвращают их резорбцию и перелом. Применение имплантатов в виде депо лекарственных средств поддерживает терапевтические концентрации антибиотика непосредственно в зоне пластики в течение четырех недель без побочных эффектов.

Заключение. Проведенное исследование является первым этапом изучения углеродных наноматериалов в хирургической вертебрологии. Весьма перспективной представляется возможность изготовления таких имплантатов не только с заранее заданной формой и пористостью, но и со способностью управляемой адсорбции и десорбции лекарственных препаратов.

Ключевые слова: углеродные наноматериалы, передний спондилодез, имплантат, туберкулезный спондилит, остеомиелит позвоночника.

MULTIFUNCTION CARBON IMPLANTS IN SURGICAL TREATMENT OF INFLAMMATORY SPINAL DISEASES

M.V. Beljakov, V.N. Guseva, A.Y. Mushkin,
T.I. Vinogradova, O.A. Manicheva, S.C. Gordeev

Objective. To analyze results of preclinical tests and clinical application of new carbon implants for fusion in patients with spinal tuberculosis and osteomyelitis.

Material and Methods. Experimental and clinical study was performed to assess the opportunity of application of new carbon implants produced by nanomolecular synthesis for anterior fusion in inflammatory spinal diseases.

Results. The implants have high strength, maintain the achieved kyphosis correction, prevent postoperative deformity increase, promote union of bone grafts and preclude their resorption and fracture. Application of the implant as a drug delivery depot provides the maintenance of therapeutic antibiotic concentration directly in the fusion zone without adverse effects during four weeks.

Conclusion. The performed study is the first stage of investigation into the properties of carbon nanomaterials used in spine surgery. Manufacturing of such implants with not only predetermined shape and porosity but also with controlled drug adsorption and desorption is rather promising.

Key Words: carbon nanomaterials, anterior spinal fusion, implant, tuberculous spondylitis, spinal osteomyelitis.

Hir. Pozvonoc. 2010;(1):57–61.

М.В. Беляков, ст. науч. сотрудник отделения хирургии туберкулеза позвоночника; В.Н. Гусева, ведущ. науч. сотрудник того же отделения; А.Ю. Мушкин, д-р мед. наук, проф., рук. отдела внелегочного туберкулеза; Т.И. Виноградова, д-р мед. наук, проф., рук. экспериментальной лаборатории; О.А. Маничева, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории микробиологии туберкулеза; С.К. Гордеев, д-р техн. наук, начальник лаборатории углеродных и карбидных материалов.

Публикуемая работа — дань памяти лауреату Государственной премии Российской Федерации, профессору А.Е. Гарбузу (1938–2003), впервые предложившему при воспалительных заболеваниях позвоночника использовать углеродные имплантаты для переднего спондилодеза, в том числе в качестве контейнера лекарственных средств

Полноценное замещение обширных межтеловых диастазов остается одной из актуальных проблем современной хирургии воспалительных заболеваний позвоночника. Использование традиционных костных трансплантатов и ряда небиологических имплантатов в 5,9–40,0 % случаев сопровождается их резорбцией, псевдоартрозами, несрастанием с донорским ложем [1, 4, 12, 13], что мотивирует поиск новых материалов для переднего спондилодеза.

В начале 90-х гг. XX в. руководителем отдела внелегочного туберкулеза СПбНИИФ проф. А.Е. Гарбузом было сформулировано техническое задание, ставившее целью создать материал для переднего спондилодеза, приближенный по физико-техническим свойствам к губчатой кости. На его основе в Центральном НИИ материалов с использованием технологии наномолекулярного синтеза был создан углерод-углеродный композиционный материал

марки 4d, состоящий из волокнистого армирующего каркаса, сформированного ориентированными относительно друг друга под углом 60° вертикальными и горизонтальными слоями углеродных стержней (рис. 1), и пироуглеродной матрицы. Технология изготовления материала позволила обеспечить разные уровни его прочности, жесткости, пористости (размеры пор от 100 до 1000 мкм при общей пористости от 5 до 20 об.%), электропроводности и других свойств, а высокая температура изготовления (около 1000 °С) — стерильность технологического процесса, химическую и термическую стойкость, позволяющую проводить последующую стерилизацию разными способами [2].

Из созданного углеродного композита были изготовлены предназначенные для компенсации костных дефектов имплантаты, получившие название «Гарго» (регистрационное удостоверение ФСП № 2008/03617 от 19 нояб-

ря 2008 г.). Санитарно-химические исследования и оценка биологического действия материала, проведенные по ГОСТ, установили его соответствие требованиям безопасности, предъявляемым к медицинским изделиям, контактирующим с кровью и мягкими тканями человека, — отсутствию цитотоксичности, гемолитического, пирогенного, раздражающего и sensibilizing действия, в том числе при длительной имплантации.

Новый пластический материал, приближенный по структуре к губчатой кости, был использован для изготовления углерод-углеродных имплантатов (УУИ) различной величины и формы, максимально приспособленных к задачам замещения межтеловых диастазов (рис. 2). Однако до внедрения в хирургическую практику требовалось изучить возможность его использования при воспалительных заболеваниях позвоночника, а также выявить исходно неизвестные свойства, которые позволили бы прог-

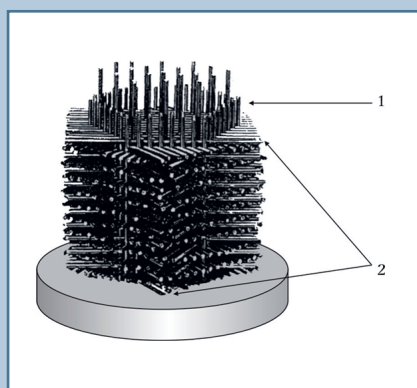


Рис. 1

Структура армирующего каркаса углерод-углеродного материала:
1 – вертикальные стержни; 2 – стержни в горизонтальных слоях



Рис. 2

Общий вид фигурных углеродных имплантатов «Гарго», моделированных для переднего спондилодеза

нозировать перспективные направления применения.

Цель исследования — анализ результатов доклинических испытаний и клинического применения новых имплантатов из углерода при переднем спондилодезе у больных туберкулезом и остеомиелитом позвоночника.

Материал и методы

Изучение свойств УУИ и возможностей его применения для переднего спондилодеза проведено в ходе технологических испытаний и экспериментального исследования.

Прочностные свойства при сжатии и изгибе изучены на четырех образцах УУИ размером 40 х 10 х 10 мм в сравнении с 12 образцами костных трансплантатов аналогичной длины — по четыре образца из тела ребра, угла ребра и крыла подвздошной кости. Испытания на сжатие выполнены в соответствии с ГОСТ 25.503-80, на изгиб — с ГОСТ 14019-80 по трехточечной схеме.

Возможность применения УУИ как контейнера лекарственных средств определена на 55 животных в четырех сериях опытов. Изучена фармакокинетика рифампицина при введении его в контейнере в дозах 120, 60 и 30 мг с определением уровня препарата в сыворотке крови, кости и окружающих область имплантации мягких тканях. Исследование проведено микробиологическим способом с построением калибровочной кривой на основании анализа задержки роста тест-культуры *Staphylococcus aureus* [8].

В клинике УУИ применены для переднего спондилодеза у 51 пациента с туберкулезным и остеомиелитическим поражением позвонков на протяжении от С₅ до S₁. Основу хирургического лечения всех больных составили ранее детально разработанные радикально-восстановительные операции, включающие абсцессотомию пре-, паравертебральных и эпидуральных абсцессов, резекцию тел пораженных позвонков и реконструкцию передней колонны позвоночника [9, 11]. В 23 случаях УУИ использован в варианте монокомпонентной пластики, в 28 — в сочетании с костными аутоотрансплантатами (КАТ). В группу сравнения вошел 61 пациент с передним спондилодезом, выполненным традиционным костным аутоотрансплантатом (табл.).

У 28 больных (18 — с туберкулезным спондилитом, 10 — с гематогенным остеомиелитом) имплантат «Гарго» использован как контейнер рифампицина (идея проф. А.Е. Гарбуза). В торцевых отделах имплантата, соприкасающихся с остатками тел резецированных позвонков, создавали цилиндрические полости, заполнявшиеся интраоперационно 150 мг рифампицина. Имплантат внедряли в передние отделы диастаза, дополнительно устанавливая в его центрально-задние отделы аутоотрансплантаты. В контрольной группе 20 пациентов получали рифампицин традиционными способами (перорально или парентерально) в суточной дозе 10 мг/кг.

Состояния больных и эффективность их лечения оценивали по общеклиническому, ортопеди-

ческому и неврологическому состоянию, длительности операции и периоперационной кровопотере, сохранению температурной реакции в первые 7 сут при измерении в 18.00 ч (учитывали подъемы температуры более 37,5 °С), ранним (первые 10 сут) и отсроченным (1,5 мес.) послеоперационным осложнениям, наличию обострений или рецидивов в отдаленном (1 год и более) периоде, нормализации основных лабораторных показателей крови (абсолютное число лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ) и функции печени (АЛТ, АСТ, общий билирубин) с учетом побочного действия рифампицина [3].

Рентгенологическую оценку результатов операции проводили методами рентгенотомографии (оценивали распространенность и глубину деструкции, наличие абсцессов, формирование и состоятельность костного блока в зоне реконструкции); рентгенометрии (определяли величину кифоза по Cobb, длину трансплантатов, высоту переднего вертикального линейного размера тел позвонков до операции и формирующегося костного блока; рентгенометрию проводили перед операцией, через 1 мес. и через 1 год после нее; при наличии более отдаленных данных — и в более поздние сроки); КТ (оценивали отношение площади сечения аутоотрансплантата или имплантата к площади тела блокируемого позвонка).

Результаты

В ходе механических испытаний установлено, что имплантаты выдерживают существенно более высокие нагрузки, чем костные трансплантаты. Так, средняя предельная величина нагрузки при их сжатии в пять раз превышала аналогичный показатель у трансплантатов из угла и тела ребра и в три раза — из крыла подвздошной кости. При изгибе УУИ выдерживали нагрузку в 3,0, 11,0 и 1,8 раза выше, чем фрагменты из угла ребра, его тела и крыла подвздошной кости соответственно.

Таблица

Распределение пациентов по группам наблюдения, n

Группы	Этиология заболевания	
	туберкулезный спондилит	гематогенный остеомиелит
Основная (УУИ, УУИ + КАТ)	36	15
Контрольная (КАТ)	46	15

УУИ — углерод-углеродный имплантат; КАТ — костный аутоотрансплантат.

Экспериментальное мониторирование биодоступности помещенного в имплантат рифампицина установило, что общее среднее время присутствия антибиотика в системном кровотоке в бактериостатических для микобактерий концентрациях составляет 24 ч, в окружающих имплантат мягких тканях — 7 сут, в костной ткани прилежащих позвонков — 30 сут.

Анализ клинических результатов выявил недостоверное укорочение длительности операции и интраоперационной кровопотери при использовании имплантатов, обусловленное отсутствием необходимости выкраивания и моделирования костных ауто-трансплантатов при монокомпонентной пластике.

Использование УУИ обеспечило увеличение площади соприкосновения реципиентной кости и пластического материала до 80 % поперечного сечения, в то время как использование монокомпонентного КАТ, как правило, сопровождается заполнением его не более чем на 50 %.

Между группами не отмечено различий по течению послеоперационного периода: на фоне затихания воспалительного процесса в телах позвонков наступало значительное улучшение общего состояния, регрессировали или значительно уменьшались спинно-мозговые расстройства. Показатели периферической крови нормализовались в сроки от трех до пяти недель, не различалась частота ближайших осложнений, отсутствовали летальные исходы. Вместе с тем использование имплантатов, обладающих в сравнении с костью более высокими прочностными свойствами, позволило начать реабилитационные мероприятия и вертикализировать больных в среднем на 9,7 дней раньше, чем в контрольной группе.

Частота достижения операционной коррекции кифоза достоверно в группах не различалась ($P > 0,05$): при крайне незначительной абсолютной величине исправления ($2-11^\circ$) она отмечена у 66,7 и 65,6 % пациентов основной и контрольной групп соответственно, чаще — в грудном

отделе позвоночника (72,0 и 67,6 %), чем в поясничном (68,7 и 60,0 %). Выявленный результат лишь подтверждает неэффективность ручной реклинации как самостоятельного метода коррекции ригидных деформаций [6, 10].

Вместе с тем в группах выявлены существенные различия в ближайшем и отдаленном периодах течения восстановительных процессов в зоне спондилодеза. Начальные признаки сращения концов ауто-трансплантата при поликомпонентной пластике через 1 мес. после операции отмечены у 70,6 % пациентов (в контрольной группе — только у 47,5 %), костеобразование, исходящее из надкостницы передних отделов тел позвонков и из остатков резецированных позвонков, — в 64,7 % случаев через 1 мес. после операции и в 88,2 % — через 1 год (в группе контроля эти показатели составили соответственно 50,8 и 75,4 %).

Сращение трансплантатов с ложем через 1 год после операции при использовании имплантатов отмечено у 94,1 % больных, с одновременным уменьшением длины — лишь в 5,9 % случаев (в контрольной группе эти показатели составили

соответственно 77,1 и 91,8 %). Если в основной группе длина ауто-трансплантатов в грудном и поясничном отделах уменьшилась в пределах ошибки измерения (в среднем на 0,1 см), то в группе контроля она составила $0,7 \pm 0,02$ см в грудном отделе и $1,0 \pm 0,06$ см — в поясничном. Естественно, что в отдаленном периоде у пациентов основной группы в большинстве случаев (64,0 %) отмечена стабилизация величины кифоза, при монокомпонентной костной пластике она выросла у 75,0 % больных в среднем на $8,7^\circ$ в грудном и на $6,1^\circ$ — в поясничном отделах.

Необходимость повторной операции при использовании УУИ возникла у 1 (1,9 %) пациента и была обусловлена обострением туберкулезного процесса. В группе контроля при одном случае обострения процесса еще в шести случаях повторные операции выполнены в связи с переломом или резорбцией ауто-трансплантатов и развившейся нестабильностью позвоночника; частота повторных операций составила 11,5 %.

Введение рифампицина в имплантате-контейнере (рис. 3) по сравне-

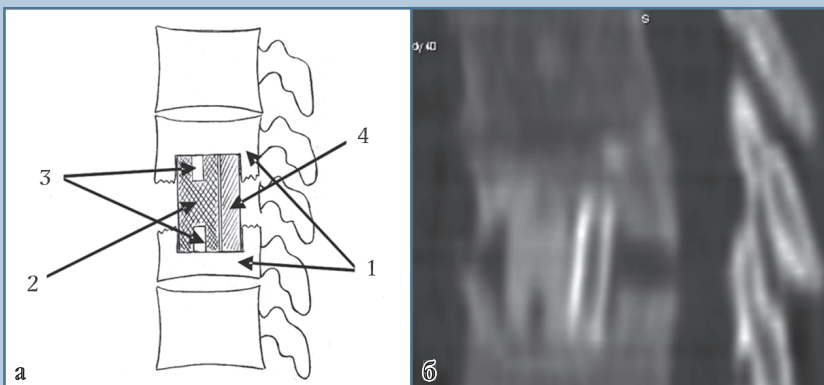


Рис. 3

Передний спондилодез имплантатом-контейнером и аутокостью по А.Е. Гарбузу [1]:

а — схема способа: 1 — остатки тел резецированных позвонков; 2 — имплантат; 3 — контейнеры с рифампицином; 4 — ауто-трансплантат;

б — КТ больного К., 43 лет, оперированного по предложенному способу: диастаз в телах Th₈–Th₉ в передних отделах замещен имплантатом «Гарго», в центрально-задних — ауто-трансплантатом из ребра

нию с его применением перорально или парентерально позволило уменьшить частоту сохранения общей температурной реакции на 7-е сут после операции с 80,0 до 44,4 %, воспалительных изменений в клиническом анализе крови к концу третьей недели — с 90,0 до 61,0 % (в обоих случаях различия достоверны; $P < 0,05$). При этом использование препарата не сопровождалось токсическими реакциями, а показатели печеночных проб АЛТ и АСТ оказались ниже регистрируемых при стандартном применении ($32,4 \pm 3,8$ и $24,6 \pm 2,38$ U/е против $45,6 \pm 2,9$ и $38,6 \pm 3,2$ U/е) без достоверных различий.

Заключение

При поиске современных методов лечения наиболее тяжелой категории пациентов с воспалительными поражениями позвоночника, связанными

с внедрением стабильной инструментальной фиксации [5–7, 10], оптимизация способов переднего спондилодеза не теряет своей актуальности. Использование с этой целью небиологических материалов представляется весьма перспективным.

Проведенное комплексное экспериментальное и клиническое исследование показало возможность применения для этого углеродных имплантатов «Гарго», изготовленных с использованием наномолекулярного синтеза. Преимуществами их использования, в сравнении с традиционной монокомпонентной костной пластикой, явились раннее обеспечение опорной функции позвоночника и предотвращение ряда неблагоприятных отдаленных последствий, связанных с биологическими свойствами кости.

Принципиально новой явилась возможность использования имплан-

тата в качестве носителя (депо) лекарственных препаратов, что не только обеспечило длительное сохранение их лечебных концентраций в исходно труднодоступных для направленного действия зонах патологии, но и позволило снизить риск побочных эффектов, связанных с возможным системным действием препарата.

Проведенное исследование является первым этапом возможности изучения углеродных наноматериалов в хирургической вертебрологии. Весьма перспективной представляется возможность изготовления таких имплантатов не только с заранее заданной формой и пористостью, но и со способностью управляемой адсорбции и десорбции лекарственных препаратов [2]. Возможности использования этих свойств имплантатов в клинической практике находятся в стадии исследования.

Литература

1. **Гарбуз А.Е., Тиходеев С.А., Олейник В.В.** Костная пластика при туберкулезном спондилите // Проблемы туберкулеза. 1991. № 4. С. 38–41.
2. **Гордеев С.К.** Трехмерные углеродные наноматериалы: получение, свойства, перспективы применения // Нанотехника. 2005. № 2. С. 3–11.
3. **Елькин А.В.** Гепатотропная терапия у больных туберкулезом легких с заболеваниями печени в пред- и послеоперационном периоде // Туберкулез как объект научных исследований. СПб., 1994. С. 110–116.
4. Костно-суставной туберкулез от П.Г. Корнева до наших дней / Под ред. Ю.Н. Левашева, А.Е. Гарбуза. М., 2003.
5. **Куклин Д.В., Мушкин А.Ю.** Задняя инструментальная фиксация позвоночника при туберкулезном спондилите и остеомиелите тел позвонков // Проблема туберкулеза и болезней легких. 2006. № 11. С. 29–35.
6. **Мушкин А.Ю., Куклин Д.В., Беляков М.В.** Задняя инструментальная фиксация позвоночника при туберкулезном спондилите // Хирургия позвоночника. 2006. № 2. С. 49–54.
7. **Никитин Г.Д., Салдун Г.П., Корнилов Н.В. и др.** Костная и металлическая фиксация позвоночника при заболеваниях, травмах и их последствиях. СПб., 1998.
8. **Поляк М.С.** Теория и практика определения чувствительности микроорганизмов к противомикробным препаратам диск-диффузионным методом // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 1. С. 25.
9. Руководство по легочному и внелегочному туберкулезу / Под ред. Ю.Н. Левашева, Ю.М. Репина. СПб., 2008.
10. **Хашин Д.Л., Редкоборода В.Г., Пошеченков А.П.** Транспедикулярная фиксация в хирургическом лечении туберкулезного спондилита и хронического гематогенного остеомиелита позвоночника // Хирургия позвоночника. 2008. № 4. С. 52–57.
11. Хирургическое лечение костно-суставного туберкулеза / Под ред. Ю.Н. Левашева, А.Ю. Мушкина. СПб., 2008.
12. **Шаламов А.М., Лавруков А.М., Журавлев А.А.** О новом подходе к лечению туберкулезного спондилита // Высокие технологии в травматологии и ортопедии: Организация, диагностика, лечение, реабилитация, образование: Тез. докл. I съезда травматологов-ортопедов Уральского федерального округа. Екатеринбург, 2005. С. 178–179.
13. **Hodgson A.R., Stock F.E.** The Classic: Anterior spinal fusion: a preliminary communication on the radical treatment of Pott's disease and Pott's paraplegia. 1956 // Clin. Orthop. Relat. Res. 2006. Vol. 444. P. 10–15.

Адрес для переписки:

Беляков Михаил Викторович,
193318, Санкт-Петербург,
ул. Подвойского, 14, корп. 1, кв. 610,
dr_bmv@mail.ru

Статья поступила в редакцию 05.07.2009