

Перспективы патогенетического лечения больных несовершенным остеогенезом с использованием элементов нанотехнологий

**А.В. Попков, А.В. Карлов, А.Я. Коркин, А.А. Свешников, Е.В. Осипова,
Н.Ф. Обанина**

The outlooks of pathogenetic treatment of patients with the imperfect osteogenesis using elements of nano-technologies

A.V. Popkov, A.V. Karlov, A.Ya. Korokin, A.A. Sveshnikov, E.V. Osipova, N.F. Obanina

Федеральное государственное учреждение

«Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росмедтехнологий», г. Курган
(генеральный директор — заслуженный деятель науки РФ, член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор В.И. Шевцов)

В процессе исправления деформаций костей нижних конечностей у 15 больных несовершенным остеогенезом определяли массу минеральных веществ и их плотность на рентгеновском двухэнергетическом костном денситометре фирмы «GE/Lunar Corp.» (США). Биоактивное покрытие спиц кальцийфосфатным соединением осуществляло локальную коррекцию нарушений минерального обмена. Применение интрамедуллярного биоактивного армирования способствует консолидации костных фрагментов при корригирующей остеотомии длинных костей. Уровень минерализации возрастает не только в месте перелома, но и во всем скелете. Результаты обследований показали, что в процессе устранения деформаций во всех костях скелета происходило увеличение минеральной плотности на 15-20 %. Эффект достигался за счет выпрямления оси скелета, положительных нейрогуморальных изменений и большей двигательной активности. Кальцийфосфатная биокерамика обладает высокой биосовместимостью и способностью к интеграции с костной тканью.

Ключевые слова: несовершенный остеогенез, количество минералов, исправление деформаций.

Mineral mass and density have been determined in the process of lower limb bone deformity correction in 15 patients with imperfect osteogenesis using the X-ray double-energy bone densitometer of "GE/Lunar Corp." firm (USA). Wire bioactive coating with calcium-phosphate compound contributes to local correction of mineral metabolism disorders. The use of intramedullary bioactive reinforcement contributes to consolidation of bone fragments for correcting osteotomy of long bones. Mineralization level increases not only in the zone of fracture, but in the whole skeleton as well. The results of examination have demonstrated that 15-20% increase of mineral density was observed for all skeletal bones in the process of deformity correction. The effect was achieved at the expense of skeletal axis straightening, positive neurohumoral changes and greater motor activity. Calcium-phosphate bioceramics has high biocompatibility and the ability of integration with bone tissue.

Keywords: imperfect osteogenesis, mineral amount, deformity correction.

Несовершенный остеогенез является врожденным пороком костеобразования со склонностью к частым переломам костей. Он относится к системным заболеваниям соединительной ткани и передается от родителей к детям по аутосомно-доминантному типу [2], в силу чего генерализованно поражается соединительная ткань. Традиционно выделяют две формы забо-

левания – врожденную и позднюю. Учитывая, что врожденная форма (множественные внутриутробные переломы костей) встречается редко (дети, как правило, не выживают), ортопеды в своей практике наблюдают позднюю форму заболевания, когда переломы костей появляются в разное время постнатального периода. Множественные переломы и отсутствие адекватной врачебной помощи приводит к развитию выраженных деформаций конечностей, стойких контрактур суставов и полному отсутствию функциональной активности ребенка.

До настоящего времени паллиативное лечение несовершенного остеогенеза было направлено на профилактику переломов и деформаций (консервативное лечение) или коррекцию выраженных деформаций и ликвидацию псевдоартрозов длинных трубчатых костей (оперативное лечение).

А.В. Карлов – директор Томского филиала ФГУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова», д.м.н.;

А.В. Попков – д.м.н., профессор;

А.А. Свешников – главный научный сотрудник отдела рентгеновских, ультразвуковых и радионуклидных методов диагностики, д.м.н., профессор;

А.Я. Коркин – старший научный сотрудник лаборатории коррекции деформаций и удлинения конечностей, к.м.н.;

Е.В. Осипова – старший научный сотрудник экспериментального отдела травматологии и ортопедии, к.б.н.

Считается, что переломы костей при данном заболевании срастаются в обычные сроки, характерные для данного возраста больного, поэтому при лечении больного преобладают консервативные

методы [1]. Современные методы остеосинтеза (накостный, внутрикостный, чрескостный аппаратами наружной фиксации), как правило, не эффективны ввиду выраженного остеопороза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Под нашим наблюдением находилось 15 человек в возрасте от 4 до 27 лет: взрослых (18-27 лет) было четверо, детей до 16 лет – 11 человек. Всем пациентам исправление деформаций осуществляли методом полисегментарного компрессионно-дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова. Одновременно осуществляли напряженное интрамедуллярное армирование спицами с биоактивным покрытием кальцийфосфатными наночастицами [3, 4]. Имплантаты имеют регистрационное удостоверение и сертификат соответствия ГОСТ РФ. Цель армирования заключа-

лась в изучении возможности усовершенствования остеосинтеза методом активного воздействия на формирование костной ткани, ее минерализацию, изучение локального и системного влияния на процессы костного ремоделирования в условиях несовершенного остеогенеза.

В процессе лечения контролировали изменение массы минеральных веществ и их плотность в костях нижних конечностей, во всем скелете и позвоночнике на рентгеновском двухэнергетическом костном денситометре фирмы «GE/Lunar Corp.» (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Все больные до лечения отмечали многочисленные переломы в возрасте после 1 года, которые привели к сложным деформациям бедра и голени, стойким контрактурам смежных суставов. Чаще всего формировались варусно-антекурвационные деформации бедер и антекурвационные деформации голени. Деформации были симметричны для обеих конечностей и, как правило, исключали возможность самостоятельного передвижения пациента на ногах. Большинство детей не ходили даже с помощью костылей, некоторые вообще не вставали с постели, боясь повторных переломов. Угол деформации длинных трубчатых костей колебался от 25 до 90 градусов с выраженной рекурвационной контрактурой коленных суставов и сгибательно-отводящей контрактурой тазобедренных суставов.

Рентгенологическая картина костных изменений во многом зависела от возраста пациента и степени деформаций конечности. Прежде всего, обращал на себя внимание выраженный остеопороз всех костей скелета, что свидетельствует о системном характере заболевания. Диафиз длинных трубчатых костей значительно уменьшен в поперечнике, резко истончены кортикальные слои. В метафизах длинных костей наблюдался диффузный остеопороз, повышенная прозрачность костной ткани, нередко исчезновение трабекулярного рисунка губчатого вещества.

У взрослых пациентов после многочисленных переломов диафиза кости, сопровождающихся формированием угловой деформации, отмечен остеосклероз кортикальной пластинки внутренней поверхности угловой деформации.

Операция по интрамедуллярному армированию кости технически возможна только при резекции кости на вершине угла деформации и одномоментном ее исправлении. Всем больным осуществили билокальный компрессионно-

дистракционный остеосинтез бедра и голени аппаратом Илизарова. Срок фиксации бедра аппаратом Илизарова составил в среднем $65,5 \pm 8,0$ дня, а голени – $66,8 \pm 5,6$ дня. Минимальный срок фиксации аппаратом Илизарова был 27 дней на бедре и 49 дней на голени. Максимальный срок фиксации – 111 и 89 дней соответственно. Консолидация костей наступила у всех пациентов.

Большую часть суток больные проводили в постели, а передвигались в кресле-коляске. Дважды в день с ними проводили функциональное лечение в отделении реабилитации, где нагрузки на конечность и продолжительность ходьбы постепенно увеличивали до ощущения усталости. Остеосинтез аппаратом Илизарова при наличии интрамедуллярного армирования обеспечивал стабильное положение отломков кости несмотря на выраженный остеопороз. Интерес представляют изменения минеральной плотности костей в процессе лечения и после снятия аппарата.

Бедренная кость. Проксимальный метафиз. До операции в проксимальном метафизе, где планировали проведение спиц, величина МП составляла 53,6 % ($p < 0,001$) от величины у здоровых людей (табл. 1). В течение 15 дней после проведения спиц МП уменьшалась на незначительную величину (2,1 %, $p > 0,1$). На 30-й день оказалась выше исходной величины на 9,6 % ($p < 0,05$). Через 45 дней прирост МП составлял 16,5 % ($p < 0,05$). К моменту удаления спиц (60 дней) прирост плотности составлял 19,5 % ($p < 0,001$).

В конце первого месяца после удаления спиц МП несколько уменьшалась (на 2,2 %, $p > 0,1$). В течение трех последующих месяцев возвращалась к величине, бывшей накануне удаления спиц. Далее до года МП изменялась очень мало.

В кортикальном слое метафиза (вне зоны проведения спиц) у этих больных в исходном состоя-

нии МП была снижена на 24 % ($p < 0,001$, табл. 1). В течение первых 15 дней после введения спиц плотность не изменялась. К концу 30-го дня прирост МП был равен 12,2 % ($p < 0,05$). Через 45 дней прирост МП достиг 16,6 % ($p < 0,01$), на 60 дней – 19 % ($p < 0,01$).

Удаление спиц не привело к изменению МП, плотность не изменялась и в последующий период наблюдения (табл. 1).

Таблица 1

Изменение минеральной плотности (МП, г/см²) в проксимальном метафизе бедренной кости, где были введены спицы для исправления деформации (M±SD)

	МП, г/см ²	
	во всем метафизе	в кортикальном слое метафиза
У здоровых людей	1,570±0,108	1,680±0,101
До операции	0,841±0,059	1,277±0,102
После введения спиц (дни)		
15	0,824±0,066	1,270±0,076
30	0,922*±0,054	1,433*±0,086
45	0,980*±0,074	1,489*±0,109
60	1,005*±0,080	1,519*±0,106
После удаления спиц (месяцы)		
1	0,984*±0,069	1,512*±0,091
3	1,035*±0,083	1,167*±0,093
6	1,051*±0,079	1,289*±0,104
12	1,062*±0,069	1,340*±0,094

Примечание: здесь, а также в табл. 2-4, знаком * обозначены величины статистически достоверно ($p < 0,05$) отличающиеся от величин до операции/

Дистальный метафиз. Здесь величина МП составляла всего лишь 45 % ($p < 0,001$) от значения у здоровых людей (табл. 2). Через 15 дней после введения спиц МП уменьшилась еще на 5,1 % ($p > 0,05$). На 30-й день МП была уже выше исходного значения на 11,8 % ($p < 0,01$), а через 45 дней увеличение достигло значения 14,0 % ($p < 0,01$). К моменту удаления спиц (60 день) прирост плотности составлял 23,8 % ($p < 0,01$).

Таблица 2

Изменение минеральной плотности (МП, г/см²) в дистальном метафизе бедренной кости, где были введены спицы, в процессе лечения (M±SD)

	МП, г/см ²	
	во всем метафизе	в кортикальном слое метафиза
У здоровых людей	1,410±0,098	1,546±0,106
До операции	0,635±0,051	0,983±0,079
После введения спиц (дни)		
15	0,603±0,045	0,976±0,068
30	0,710*±0,046	1,079*±0,086
45	0,724*±0,051	1,090*±0,065
60	0,786*±0,044	1,167*±0,070
После удаления спиц (месяцы)		
1	0,765*±0,052	1,164*±0,093
3	0,777*±0,062	1,170*±0,070
6	0,785*±0,058	1,168*±0,064
12	0,797*±0,048	1,174*±0,094

Через месяц после снятия аппарата МП уменьшилась 3,2 % ($p > 0,05$), на втором месяце эта убыль восстановилась, а через 6 месяцев МП была выше исходного значения на 23,8 % ($p < 0,001$), а через 12 месяцев увеличение МП по сравнению с исходным

состоянием, составляла 25,6 % ($p < 0,001$).

В кортикальной кости дистального метафиза МП была снижена по сравнению со здоровыми людьми на 36,4 % ($p < 0,001$). Через 15 дней после проведения спиц плотность минералов не изменялась. К концу 30-го дня прирост МП составил 9,8 % ($p < 0,05$). Через 45 дней плотность минералов была больше на 10,9 %, а через 60 дней – на 18,7 %. После удаления спиц изменений МП не произошло. В последующие сроки наблюдения МП не изменялась.

Большеберцовая кость, проксимальный метафиз. До операции МП составляла 44,9 % от показателя у здоровых людей (табл. 3). На 15-й день после проведения спиц отмечена существенная прибавка плотности – 5,0 % ($p < 0,05$). Через 30 дней эта величина уже составила 21,1 % ($p < 0,01$). Через 45 дней – 22,0 % ($p < 0,01$). В период до 60 дней общая прибавка плотности составила 24,0 % ($p < 0,001$).

Таблица 3

Изменение минеральной плотности (МП, г/см²) в проксимальном метафизе большеберцовой кости, где были введены спицы, в процессе лечения (M±SD)

	МП, г/см ²	
	во всем метафизе	в кортикальном слое метафиза
У здоровых людей	1,571±0,094	1,736±0,127
До операции	0,705±0,049	1,043±0,073
После введения спиц (дни)		
15	0,740±0,050	1,126±0,090
30	0,854*±0,068	1,172*±0,082
45	0,860*±0,060	1,199*±0,096
60	0,874*±0,070	1,211*±0,073
После удаления спиц (месяцы)		
1	0,842*±0,059	1,196*±0,084
3	0,880*±0,053	1,214*±0,097
6	0,885*±0,071	1,218*±0,085
12	0,890*±0,053	1,215*±0,079

В течение первого месяца после удаления спиц МП уменьшилась на 3 % ($p > 0,05$). К концу третьего месяца прирост МП вновь стал равным 24 % ($p < 0,001$) и в дальнейшем она оставалась на этой величине.

В кортикальной кости (вне зоны проведения спиц) МП составляла 60,0 % ($p < 0,001$) от величины у здорового человека (табл. 3). В течение 15 дней после проведения спиц МП увеличилась на 8,0 % ($p > 0,05$). На 30-й день прибавка МП была статистически достоверной – 12,4 % ($p < 0,05$). К 45-му дню МП постепенно увеличивалась до 15,0 %, а к 60-му – на 16,1 % ($p < 0,01$). Удаление спиц не привело к уменьшению МП. В последующий срок наблюдения изменения МП не отмечено.

Изменение суммарной величины минеральных веществ в процессе лечения.

Масса минеральных веществ (ММВ) у больных несовершенным остеогенезом составляла 54,8 % ($p < 0,001$) от величины у здорового человека (табл. 4). На 15-й день ММВ было больше исходной величины на 9,5 % ($p = 0,05$), на 30-й

день – на 11,4 % ($p < 0,05$), на 45 день – 13,7 % ($p < 0,05$). Через 60 дней ММВ составила 14,2 % ($p < 0,01$). В последующий период наблюдений изменений не отмечено.

Величина минеральной плотности в позвоночнике в процессе лечения. Суммарное количество минеральных веществ в сочетании позвонков L_{II-IV} у больных было ниже на 20 % ($p < 0,01$), чем у здоровых людей. (табл. 4). На 15-й день отмечена незначительно выраженная тенденция (2,1 %, $p > 0,05$), более заметная через 30 дней (3,8 %, $p > 0,05$). Данные были статистически достоверными (8,7 %, $p = 0,05$) на 45-й день. Через 60 дней эта величина была равна 12,1 % ($p < 0,05$). Удаление спиц не отразилось на количестве минералов в позвоночнике. На протяжении последующего года наблюдения количество минералов не изменялось.

Таблица 4
Изменение массы минералов (г) во всем скелете и в поясничном отделе позвоночника в процессе лечения (M±SD)

	Во всем скелете	Всего в L _{II-IV}
Норма	2618,2±133,40	59,1±4,10
До операции	1435,1±89,06	47,3±2,84
После операции (дни)		
15	1572,0±110,04	48,3±2,46
30	1598,7*±95,92	49,1±2,71
45	1632,1*±114,25	51,4*±3,24
60	1639,3*±109,75	53,0*±2,82
После удаления спиц (месяцы)		
1	1628,0*±112,96	53,1*±2,56
3	1633,2*±97,99	54,3*±2,84
6	1644,6*±123,56	54,6*±2,64
12	1639,9*±114,79	54,8*±3,12

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

С помощью метода двухэнергетической абсорбциометрии нам удалось провести количественную оценку массы и плотности минеральных веществ (МП) у больных несовершенным остеогенезом. Оказалось, что во всем скелете масса минералов уменьшена в два раза по сравнению со здоровыми людьми. В проксимальном метафизе бедренной кости минеральная плотность больше, чем в большеберцовой кости. После операции и проведения спиц мы не отметили снижения МП, в то время как при использовании обычных спиц этот процесс отмечается в течение 1-2 месяцев [4]. Такое различие обусловлено тем, что спицы покрыты кальцийфосфатной биокерамикой и происходит ускоренное накопление этих соединений в трабекулярной кости. Через месяц уже констатируется статистически достоверная прибавка минеральной плотности, в то время как при обычных спицах она становится заметной через 2-3 месяца.

В процессе исправления деформаций несколько быстрее накопление минералов происходило в дистальном метафизе бедренной кости и проксимальном метафизе большеберцовой кости, так как здесь много трабекулярной кости, лучше кровообращение и активнее протекают обменные процессы. В кортикальной кости МП оказалась на несколько процентов меньше. Увеличение массы минералов мы наблюдали не только в нижней конечности, но и во всем скелете и, в частности, в позвоночнике. Такое увеличение минералов, по нашему мнению, возникает в связи с тем, что выпрямляется ось приложения нагрузки массы тела, стимулируются нервно-эндокринные реакции, снижается уровень тревожности у больных, которые видят, что произошли положительные изменения, и повышается двигательная активность.

Наибольшую деминерализацию костей у больных мы наблюдали в метафизах бедра и голени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биоактивная керамика осуществляет локальную коррекцию нарушений минерального обмена. Уровень минерализации возрастает не только в месте перелома, но и во всем скелете. Стимулирующее влияние на минеральный обмен происходит путем включения адаптивных механизмов стимуляции минерализации костной ткани. Применение интрамедуллярного биоактивного армирования способствует консолидации костных фрагментов при корригирующей остеотомии длинных костей у больных несовершенным остеогенезом и изменению минеральной плотности костей. В то же время интрамедуллярное армирование на длительное время можно считать и своеобразной профилактикой возможных переломов костей. Поэтому дальнейшие исследования следует направлять

на активное выяснение причин изменения метаболизма остеогенных клеток, формирования полноценного костного матрикса и его минерализацию. Биоактивное нанопокрывание имплантатов, несущее регуляторные молекулы, в будущем позволит полностью регулировать процесс формирования костной ткани.

Кальцийфосфатная биокерамика обладает высокой биосовместимостью и способностью к интеграции с костной тканью. Она используется с металлической подложкой, на которую она наносится в виде модифицированной поверхности. При этом металл играет роль каркаса, определяющего механические свойства всего имплантата, а кальцийфосфаты обеспечивают взаимодействие с окружающей тканью. Остеоиндуктивными свойствами обладают покрытия с

диаметром пор в 100-250 мкм.

Использование этих соединений открывает дорогу к разработке патогенетических методов коррекции со стороны обмена кальцийфосфатов и может быть использовано для нормализации

минерального баланса в дефектных костных тканях, например, при лечении остеопороза или переломов, а также обладают способностью к «самозалечению» дефектов, образующихся при изгибных деформациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков, М. В. Врожденные заболевания костной ткани у детей / М. В. Волков. - М. : Медицина, 1985. - 487 с.
2. Козлова, С. И. Наследственные синдромы и медико-генетическое консультирование / С. И. Козлова. - М. : Медицина, 1996. - 416 с.
3. Остеоиндуктивные, остеокондуктивные и электрохимические свойства кальцийфосфатных покрытий на титановых имплантатах и влияние их на минеральный обмен при переломах трубчатых костей в эксперименте / А. В. Карлов [и др.] // Гений ортопедии. - 1999. - № 4. - С. 28-33.
4. Интрамедуллярное напряженное армирование дистракционного регенерата при удлинении конечностей : усовершенств. мед. технология / ФГУН РНЦ «ВТО» им. акад. Г. А. Илизарова ; сост. : В. И. Шевцов, А. В. Попков, Д. А. Попков. - Курган, 2005. - 20 с.
5. Свешников, А. А. Минеральная плотность удлиняемого сегмента и костных регенератов в условиях удлинения нижних конечностей / А. А. Свешников, Р. Б. Шутов, А. В. Попков // Материалы IV съезда физиологов Сибири. - Новосибирск, 2002. - С. 309-310.

Рукопись поступила 20.08.08.

Предлагаем вашему вниманию



В. И. Шевцов, В. Д. Макушин, М. П. Тепленький, И. А. Агманский

ЛЕЧЕНИЕ ВРОЖДЕННОГО ВЫВИХА БЕДРА

(Новые технологии остеосинтеза модулями аппарата Илизарова)

Курган, 2006 г. - 1000 с.

V. I. Shevtsov, V. D. Makushin, M. P. Tioplenki, I. A. Atmanski

MANAGEMENT OF CONGENITAL HIP DISLOCATION

(New Technologies of Osteosynthesis with the Modules of the Ilizarov Apparatus)

Kurgan, 2006. - 1000 p.

В монографии представлены новые технологии остеосинтеза модулями аппарата Илизарова при реконструкции костей тазобедренного сустава у 475 больных с врожденным вывихом бедра и его последствиями у детей и взрослых. Даны подробные методические указания применения чрескостного остеосинтеза в зависимости от анатомо-функциональных нарушений. Обоснование реконструктивных операций проведено на основе биомеханического моделирования. Описаны причины неудач, осложнений и мероприятия по их предупреждению и лечению. Монография иллюстрирована схемами остеосинтеза, диаграммами, рисунками, фотографиями больных, рентгенограммами, что способствует усвоению представленного материала.

Предназначена для широко круга хирургов-ортопедов, артрологов, педиатров, слушателей факультетов квалификации, преподавателей кафедр НИИТО, студентов медицинских ВУЗов.

The book demonstrates new technologies of osteosynthesis with the modules of the Ilizarov apparatus for hip reconstruction in 475 adult and pediatric patients with congenital hip dislocation and its sequelae. Detailed methodological indications for the use of transosseous osteosynthesis according to anatomical and functional disorders are presented. Substitution for reconstructive surgeries is performed on the basis of biomechanical modeling. Causes of failures, complications as well as measures for their prevention and correction are presented. The book is well illustrated with diagrams of osteosynthesis, figures, tables, patients' photos in order to comprehend the presented material.

It is indicated for a wide community of orthopaedic surgeons, arthrologists, pediatricians, participants of the faculties for advanced training, teachers and lectures of the institutes for orthopaedics and traumatology, students of medical schools.