

С.Д. Литвинов, А.Ф. Краснов, А.Н. Куликов

**ПРИМЕНЕНИЕ КОМПОЗИТА «ЛитАр»
В СЛУЧАЕ ЗАМЕДЛЕННОЙ КОНСОЛИДАЦИИ ПЕРЕЛОМА И ЛОЖНОГО СУСТАВА**

*Самарский государственный технический университет (Самара)
Самарский государственный медицинский университет (Самара)
Городская больница № 4 (Тольятти)*

В статье приводятся результаты применения коллаген-апатитового композита «ЛитАр» для лечения замедленной консолидации и ложного сустава в случае огнестрельного или другого травматического повреждения кости. Даются теоретические предпосылки эффективного применения материала «ЛитАр». Высказывается предположение о возможности привлечения к регенераторному процессу стволовых клеток организма. Приводятся рентгенологические и компьютерно-томографические данные по контролю биотрансформации «ЛитАр» после его инъекционного введения и этапы образования кости. Констатируемые факты подтверждаются библиографическими ссылками.

Ключевые слова: ложный сустав, материал «ЛитАр», инъекция

**THE APPLICATION OF THE COMPOSITE MATERIAL LITAR IN THE CASE
OF A SLOWED-UP CONSOLIDATION OF FRACTURE (UNUNITED FRACTURE)
AND OF A FALSE JOINT (PSEUDARTHROSIS)**

S.D. Litvinov, A.F. Krasnov, A.N. Kulikov

*State Technical University, Samara
State Medical University, Samara
Municipal Hospital N 4, Togliatti*

Some results of the application of the collagen-apatite composite material LitAr for the purpose of treating the slowed-up consolidation of fracture (united fracture) and the false joint (pseudarthrosis) in the case of a bone gunshot or other traumatic injury are shown in the present article. The authors indicate a number of theoretical prerequisites of an effective application of the material LitAr and in addition they state their supposition of the possibility to use human stem cells for the regenerative process. Beside that they show in their article some radiological and computed-tomographical data in respect of checking the LitAr biotransformation after injecting the material LitAr and some stages of the bone formation. All the facts to be ascertained are supported by bibliographical references.

Key words: false joint (pseudarthrosis), material LitAr, injection

Разработка заменителей костной ткани представляет собой объективную необходимость, которая революционизирует развитие человечества подобно огню и глиняной керамической утвари, знаменуя собой радикальное улучшение качества и продолжительности жизни.

Другая революция произошла уже в наши дни в области использования керамики в медицинских целях. Это инновационное применение специально спроектированных керамических материалов для замены и лечения больных или поврежденных частей тела [12].

Освоение керамических изделий в медицинской практике спровоцировало появление термина «биокерамика» и подведение под это понятие любых неорганических малорастворимых соединений (фосфатов кальция) также применяемых в медицине для протезирования костных дефектов.

Тем не менее, под керамикой понимаются «... материалы, изготавливаемые соответствующей обработкой разнообразных минеральных композиций с последующим обжигом отформованного и высушенного полуфабриката» [4]. С точки зре-

ния химии никакой биокерамики не существует [4]. Термин «биокерамика» есть продукт нестрогого (или невежественного) отношения к химической терминологии в смежных сферах научной деятельности (биологической или медицинской). Применение материала в области биологии не делает его биологичным: закрывая золотыми коронками зубы, мы не называем его «биозолото».

Керамические изделия применяются для протезирования дефектов кости из-за двух свойств этого материала: химической инертности и высокой прочности. Но именно из-за этих свойств кость не может врасти в имплантат, поэтому пограничная зона дефекта заполняется волокнистой соединительной тканью, которая капсулирует инородное тело. Другой недостаток керамики: повышенная хрупкость, что приводит к микротрещинам и последующему разрушению керамического протеза.

Малорастворимые фосфаты кальция, такие как средний фосфат или трикальций фосфат ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$); кислый фосфат или октафосфат кальция ($\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3$); гидроксоапатит, или гидрокси-

дапатит, или гидроксипапатит — прямой перевод с английского hydroxyapatite ($\text{Ca}_5(\text{OH})(\text{PO}_4)_3$ или $\text{Ca}_{10}(\text{OH})_2(\text{PO}_4)_6$) [7] тем более никак не могут называться биокерамикой, т.к. не получают выше упомянутой для керамики процедурой.

Однако именно малорастворимые фосфаты кальция отдельно или в разных сочетаниях наиболее широко используются в современной имплантологии для обеспечения репаративной регенерации в костных дефектах [1].

Репаративная регенерация костной ткани является многоэтапным процессом. От момента повреждения кости до завершения репарации, т.е. до образования морфологически зрелой костной ткани, заполняющей костный дефект, и полноценного восстановления функции кости, проходит достаточно много времени. При этом наблюдаются общие закономерности развития репаративного процесса, а специфические особенности зависят от условий, в которых он протекает, и от потенциалов остеогенных клеточных элементов [3].

Отсутствие консолидации костных отломков — довольно часто встречающийся случай как при операционном, так и консервативном лечении. Известно, что последствием может быть замедленная консолидация костных отломков или ложный сустав, образующийся в области дефекта.

Наиболее важными фактами эффективного лечения ложного сустава являются интенсификация ангиогенеза и микроциркуляции в зоне регенерации. Течение и завершение репаративной регенерации во многом определяются условиями протекания регенераторного процесса и, прежде всего — трофическим обеспечением, которое в свою очередь зависит от степени кровоснабжения зоны регенерации. Факторы, влияющие на кровоснабжение можно разделить на две группы: первая — стимуляторы ангиогенеза, вторая — стимуляторы кровотока (например, применение гипергравитации [2]). Как отмечалось выше, стимуляторами ангиогенеза и остеогенеза являются факторы роста. Для усиления развития сосудистого русла в области больших диафизарных дефектов применялись адреналовый экстракт надпочечников, антиоксиданты. При этом развитие сосудистого русла способствовало более активному течению регенераторного процесса. Локальную гиперемию в области поврежденной кости и интенсификацию микроциркуляции вызывали с помощью индуктотермии, УВЧ-терапии, ультразвука, электростимуляции, постоянного и переменного магнитных полей, лазерного излучения и т.д. [1].

Из названных выше способов интенсификации репаративной регенерации костной ткани с целью замещения дефекта сегодня наиболее широко используется костная аллопластика. Однако процесс замещения чужеродной кости собственной протекает медленно, а антигенные свойства аллогенной ткани небезразличны для организма

реципиента, возможны отторжения, поздние нагноения и переломы в области бывшего дефекта [8, 10]. При этом необходимо отметить невозможность (а в случае измельчения — трудность) инъекционного ее введения.

Поиск альтернативных методов привел к разработке биоматериалов, способных перестраиваться (биodeградировать) в натуральную (нативную: в смысле полноценную) костную ткань. Иногда таким материалам приписывают остеокондуктивные и/или остеоиндуктивные свойства (термины впервые примененные в стоматологии), что кажется недостаточно корректным из-за негостированности этих понятий. Подобные материалы чаще всего состоят из нескольких компонентов и могут содержать как остеогенные клетки-предшественники, так и остеоиндуктивные и остеоиндуктивные (в смысле биологически активные) компоненты костного матрикса (органической полимерной матрицы кости). Экспериментальные и клинические исследования по использованию подобного рода биоконпозиционных материалов подтвердили их конкурентоспособность с алло- и аутокостью [5].

В последние годы в челюстно-лицевой хирургии, а в последующем и в травматологии — ортопедии — для лечения костной патологии стали применять препараты на основе гидроксипапатита и коллагена, такие как «Колапол», «Коллапан», «ЛитАр», «Оссакол», «Остеоматрикс», «ОСТИМ-100» и другие. Искусственный гидроксипапатит, содержащийся в композиционных материалах, по химическому составу идентичен основной минеральной составляющей костной ткани, в результате чего он широко используется при замещении дефектов костной ткани. Гидроксипапатит и материалы на его основе, способны резорбироваться и утилизироваться организмом, стимулируют репаративные процессы в костной ткани [1].

Одним из названных материалов на основе гидроксипапатита является композит «ЛитАр», способный обеспечивать ангиогенез в зоне его введения в области дефекта, активизируя для этого имеющиеся в организме стволовые клетки, зафиксированные авторами статьи [6] и осторожно названными «береговыми», так как на момент публикации цитируемой работы полной уверенности в том, что на морфопрепаратах читаются стволовые клетки, не было.

Тем не менее, именно это обстоятельство определило приоритет применения биodeградирующего композитного материала «ЛитАр»* для лечения замедленной консолидации и ложного сустава.

«ЛитАр» состоит из полимерной органической основы (белковой, коллагеновой или полисахаридной, альгинатной), которая имитирует матрицу костной ткани, часто называемую непонятным словом «матрикс», а также солевого компонента, который представлен гидрокси- или гидроксоф-

* — материал «ЛитАр» имеет необходимые разрешительные документы для применения в стоматологии и травматологии-ортопедии (рег. удостовер., сертификат соответствия).

тор-апатитом (содержание фторид-иона не превышает нормы, рекомендованные ВОЗ). Кристаллы соли нанометрических размеров формируются (выращиваются) на полимерных волокнах в ходе приготовления материала. Композит «ЛитАр» получается пористым на 70 %, что обеспечивает его быструю васкуляризацию. По данным биопсии, взятой у лабораторных животных (у собак биопсия бралась под калипсоловым наркозом, без эвтаназии животных) время биодеградации составляет 12–15 дней. Далее в области введения материала образуется мягкотканевая структура (соединительная ткань), которая далее оссифицируется только в тот тип костной ткани (плоская кость черепа, трубчатая кость с кортикальным и губчатым слоем), который должен находиться в месте дефекта в случае нормальной анатомической топографии. Если дефект был заполнен «ЛитАр» в области хряща, то образуется хрящ [9]. Материал применяется в клинической практике с 1994 г. (Клиника травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии Самарского государственного медицинского университета).

Одна из интересных особенностей композита «ЛитАр» — возможность его инъекционного введения, что позволяет обеспечивать сращение костных отломков в случае замедленной консолидации или ложного сустава, не прибегая к интраоперационному его введению.

ПРИМЕРЫ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МАТЕРИАЛА «ЛИТАР»

Пациент О., 27 лет. Многооскольчатый открытый огнестрельный перелом левой бедренной кости (рис. 1). Внеочаговый остеосинтез по Илизарову проведен за 9 месяцев до поступления в нашу клинику в госпитале другого города (рис. 2).

Под рентгенологическим контролем инъекционно введена (3-кратно с интервалом в 12–15 дней) суспензия материала «ЛитАр». Через 2,5 месяца после последнего введения аппарат Илизарова был снят, через 3 месяца пациент О. был выписан из клиники (рис. 3).

Пациент Б., 28 лет. Послеоперационный остеомиелит правой большеберцовой кости, формирующий ложный сустав. В область ложного сустава сделана инъекция «ЛитАр». Через 4 месяца произошла надежная консолидация костных отломков (рис. 4 а, б).

Пациент П., 43 лет. Косой перелом в диафизарной части левой большеберцовой кости (рис. 5).

Пациенту П. был проведен чрескостный остеосинтез по Илизарову. Имобилизация в аппарате в течение трех месяцев. Из-за развития воспаления в области спиц аппарат был снят. Имобилизация гипсом. Развился ложный сустав (рис. 6).

Через 9 месяцев после снятия аппарата Илизарова был введен материал «ЛитАр» в область несращения (ложного сустава) инъекционно под рентгенологическим контролем. Через 4 месяца наблюдалась консолидация костных отломков

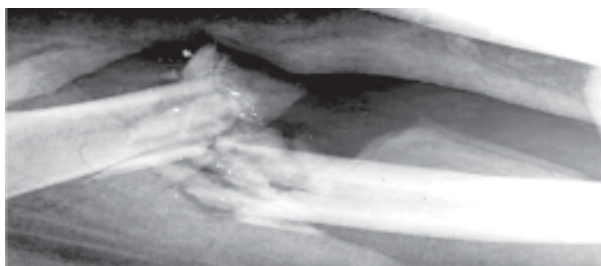


Рис. 1. Пациент О. Рентгенограмма состояния костных отломков после ранения.

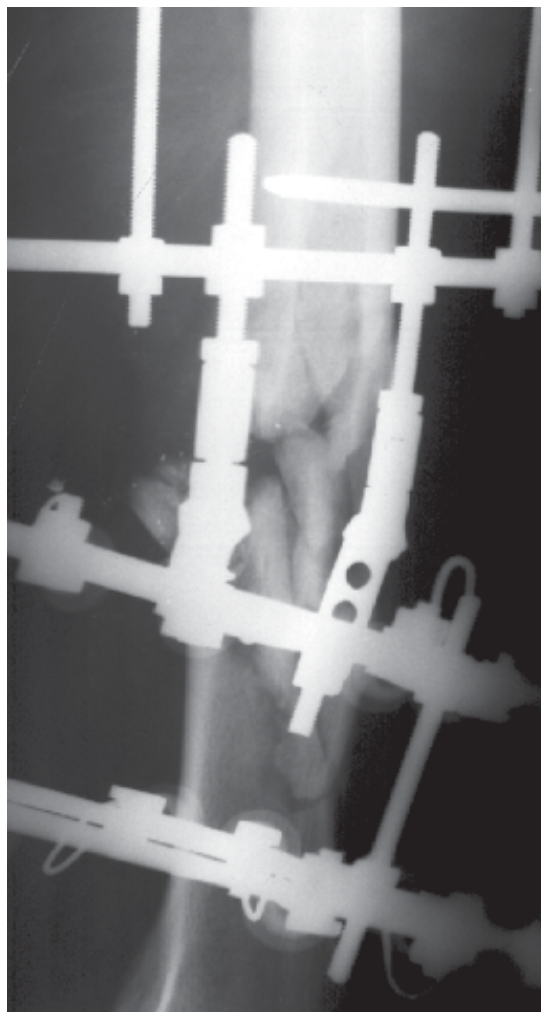


Рис. 2. Пациент О. Рентгенограмма костных отломков после фиксации аппаратом Илизарова до введения материала.

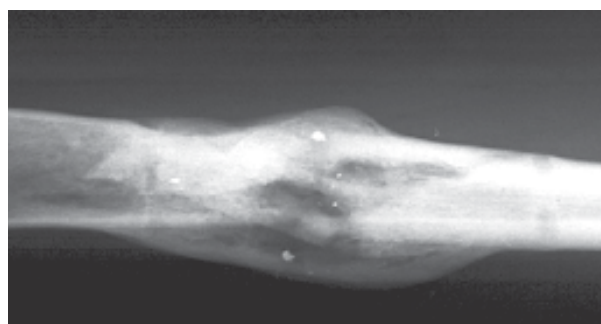


Рис. 3. Пациент О. Рентгенограмма состояния области перелома через 3 месяца после инъекции материала «ЛитАр».

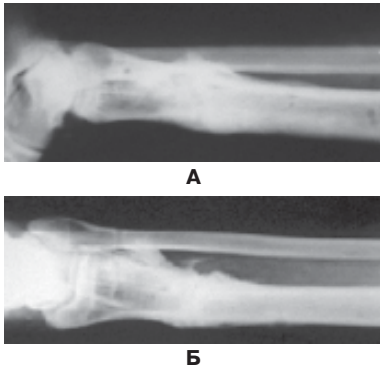


Рис. 4. А, Б – рентгенограммы пациента Б через 4 месяца после инъекции материала «ЛитАр» в область ложного сустава.



Рис. 5. Пациент П. Рентгенограмма большеберцовой кости после травмы.

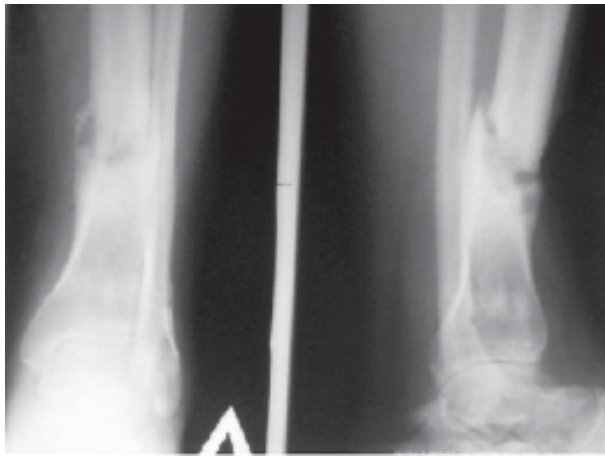


Рис. 6. Пациент П. Рентгенограмма области перелома: образовался ложный сустав.



Рис. 7. Рентгенограмма пациента Б. через 4 мес. после введения «ЛитАр»: наблюдается консолидация костных отломков.

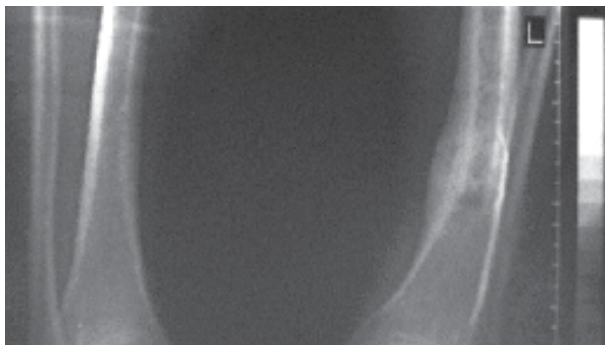


Рис. 8. Данные КТ через 2 года после введения композита «ЛитАр» в область ложного сустава пациента П.

(рис. 7). Полная консолидация наступила через 6 месяцев.

Через 2 года после инъекции материала «ЛитАр» была проведена компьютерная томография области перелома большеберцовой кости пациента П. (рис. 8). Денситометрия зоны (области) ложного сустава на всей ее протяженности (по сканам КТ) показала восстановление плотности ткани в интервале от +1533 до +1752 Н, что соответствовало плотности кортикального слоя полноценной трубчатой

кости. Качественно-количественные характеристики сканирования приводятся на гистограммах (№№ 5–10); точки, в которых проводилось измерение оптической плотности, указаны стрелками (рис. 9).

Методика инъекционного применения коллаген-апатитового материала «ЛитАр» с целью ускорения оссификации костного регенерата или ложного сустава

Механически измельченная пластина композита растирается в стерильной фарфоровой ступке с периодическим добавлением небольших порций (по 0,5–1 мл) 0,9% раствора хлорида натрия до получения однородной желеобразной суспензии. Полученная таким образом смесь набирается в шприц. Шприц фиксируется в оригинальное устройство для введения желеобразных веществ [11]. Устройство представляет из себя приводной механизм, выполненный в виде соединенных посредством втулки бранш с резьбовыми концами и установленного во втулке резьбового толкателя с рукояткой. Причем, на концах бранш с возможностью смещения закреплены фиксирующие пластины с отверстиями под корпус и шток поршня шприца. Упорная планка шприца размещена между пластинами. Шток поршня контактирует с толкателем (рис. 10).

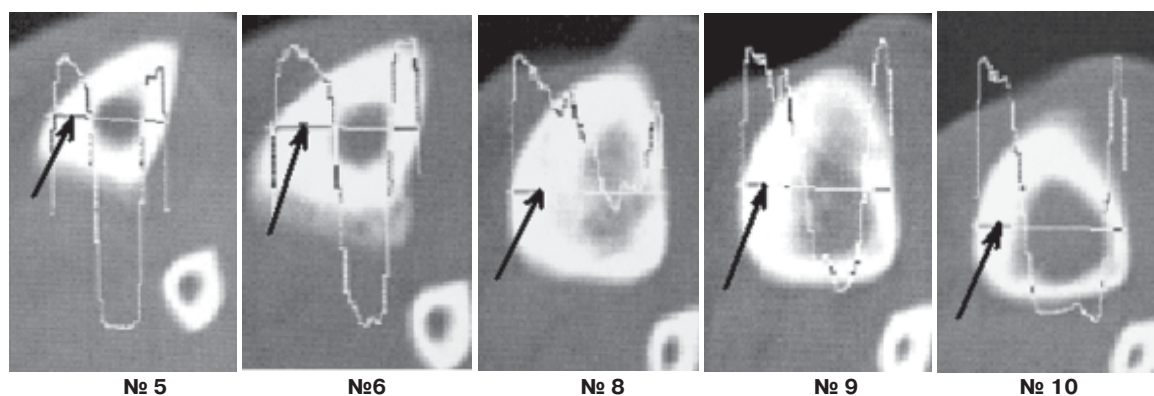


Рис. 9. Гистограммы некоторых уровней КТ сканирования области ложного сустава через 2 года после инъекции «ЛитАр». Плотность кортикального слоя на уровне сканирования в точке, указанной стрелкой, составила: № 5 – +1752, № 6 – +1636, № 8 – +1532, № 9 – +1519, № 10 – +1533 Н (ед. Хаунсфилда).

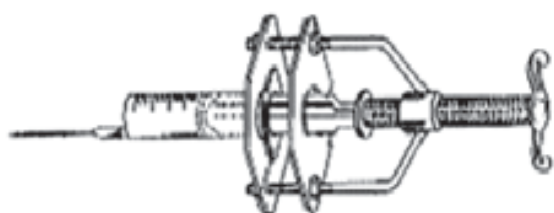


Рис. 10. Устройство для введения гелеобразных (суспендированных) веществ (патент Российской Федерации на полезную модель № 40187).

Пункция ложного сустава проводилась иглой диаметром 2,8 мм, причем конец иглы должен попасть в соединительно-тканную прослойку между костями (предварительно необходимо перфорировать ее в нескольких точках в направлении к костным отломкам), составляющими ложный сустав или в вяло оссифицирующийся регенерат. Взвесь «ЛитАр» в изотоническом растворе хлорида натрия вводилась медленно с помощью предложенного нами устройства [12]. Его применение позволило ввести гелеобразную взвесь без особых усилий. Контроль правильности попадания осуществлялся рентгенологически. В ряде случаев рентгенографию делали до введения материала. Правильность попадания определяли положением иглы. Другой группе больных перед введением в готовую взвесь добавляли водорастворимое контрастное вещество. В ряде случаев потребовалось повторное введение материала с интервалом 12 – 15 дней. После введения материала делали рентгенографию. Имобилизация осуществлялась либо гипсом, либо аппаратом чрескостной фиксации по Илизарову. Контроль оссификации ложного сустава или костного регенерата осуществлялся рентгенологически каждые 30 дней, сцинтиграфически, сонографически, компьютерной томографией.

Инъекционно материал «ЛитАр» применялся у 12 пациентов с поражением бедренной, 15 – большеберцовой, 5 – плечевой костей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Таким образом эффективность лечения сложных посттравматических, огнестрельных переломов с замедленной консолидацией и длительно существующих ложных суставов с использованием коллаген-апатитового композита «ЛитАр» открывает новое направление в развитии травматологии, ортопедии и восстановительной медицины – этап использования биodeградируемых композитов.

Дальнейшие исследования воздействия материала «ЛитАр» на поведение стволовых клеток организма пациента открывают перспективы использования этого композита как универсального имплантата: для опорных (кость, хрящ) и тканей паренхиматозных органов.

1. Биodeградируемые композиционные материалы имеют ряд существенных преимуществ в сравнении с биокерамикой и аллокостью (способность резорбироваться и утилизироваться организмом, стимулировать репаративные процессы).

2. Композит «ЛитАр», активизируя имеющиеся в организме стволовые клетки способен обеспечивать ангиогенез в зоне его введения и ускоренную оссификацию в области дефекта.

3. Инъекционное введение композита «ЛитАр» позволяет обеспечивать сращение костных отломков в случае замедленной консолидации перелома или ложного сустава, не прибегая к операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апагуни А.Э. Современные методы стимуляции репаративной регенерации костной ткани (литературный обзор) / А.Э. Апагуни, А.А. Воронников, С.В. Арзуманов // Ставропольская гос. мед. академия. – Ставрополь, 2004. – 11 с.
2. Гравитационная терапия – новое направление в медицине / Г.П. Котельников, А.В. Яшков, Р.А. Галкин, А.Н. Махова и др. // Травматология и ортопедия XXI века: сборник тезисов докладов VIII съезда травматологов-ортопедов России. – Самара: ООО «Офорт», 2006. – Т. 1. – С. 226 – 227.
3. Использование деминерализованного костного матрикса для восстановления поврежденных длинных костей со значительными дефектами / Н.П.

Омельяненко, И.Н. Карпов, И.В. Матвейчук, А.И. Дорохин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2001. — № 1. — С. 53–57.

4. Краткая химическая энциклопедия / Ред. И.Л. Кнунянц. — Москва: «Советская энциклопедия». — 1963. — Т. 2. — С. 535.

5. Лучевая стерилизация деминерализованных костных трансплантатов в свете профилактики инфицирования гепатитом В и С / М.В. Лекишвили, Е.И. Исаева, В.Н. Пономарев, М.Г. Васильев // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2002. — № 1. — С. 75–78.

6. Марков И.И. Имплантационный материал «ЛитАр» индуцирует ангиогенез / И.И. Марков, С.Д. Литвинов, А.И. Марков // Морфологические ведомости. — 2003. — № 1–2. — С. 74–76.

7. Ньюман У. Минеральный обмен кости / У. Ньюман, М. Ньюман. — М.: Изд. ин. лит., 1961. — 271 с.

8. Опыт применения композиционных биосовместимых имплантатов в клинике детской и подростковой ортопедии / О.А. Малахов, Г.А. Крас-

нояров, С.И. Белых, О.В. Кожевников и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2003. — № 1. — С. 78–83.

9. Перспективы применения материала «ЛитАр» для восстановления хрящевой перегородки носа у детей / С.Д. Литвинов, А.С. Серегин, Т.Б. Пуштова, М.М. Оленникова // Российская оториноларингология. — 2006. — № 3 (22). — С. 66–70.

10. Применение «Материала для остеопластики» в детской ортопедии: оценка эффективности и изучение процессов биотрансформации / О.А. Малахов, С.И. Белых, Г.Н. Берченко, О.В. Кожевников и др. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2004. — № 2. — С. 49–54.

11. Устройство для внутрикостных инъекций гелеобразных препаратов: Пат. 40187 РФ, МПК А 61 М 5/178 / А.Н. Куликов, С.Д. Литвинов, В.Д. Шатохин (РФ). Заявлено 01.04. 2004; Опубл. 10. 09. 2004, Бюл. 25. — С. 17.

12. Hench L. Bioceramics / L. Hench // J. Amer. Ceram. Soc. — 1998. — Vol. 81, N 7. — P. 1705–1728.