

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РОССИЙСКИЙ ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ
ИМЕНИ Р.Р. ВРЕДЕНА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

КОНЕВ

Владимир Александрович

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ РЕОРГАНИЗАЦИИ РАЗЛИЧНЫХ
ОСТЕОЗАМЕЩАЮЩИХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ЗАПОЛНЕНИИ
КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

(экспериментально-клиническое исследование)

14.01.15 – травматология и ортопедия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. профессор

Тихилов Рашид Муртузалиевич

Санкт-Петербург – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МАТЕРИАЛАХ ДЛЯ ПЛАСТИКИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ	12
1.1. Современное состояние проблемы	12
1.2. Основные этапы развития костной пластики	17
1.3. Классификация имплантируемых веществ	19
1.4. Биокерамика	21
1.4.1. Биокерамические материалы на основе фосфатов кальция	26
1.4.2. Костные цементы на основе фосфатов кальция	33
1.4.3. Материалы на основе сульфатов кальция	35
1.4.4. Углеродная биокерамика	36
1.5. Биоактивные морфогенетически обогащенные остеозамещающие материалы	38
1.6. Резюме	42
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Планирование исследования	43
2.2. Материалы экспериментальных и клинических исследований	45
2.2.1. экспериментальная часть исследования	45
2.2.2. Формирование групп экспериментального исследования	45
2.3. Методы экспериментальной части исследования	47
2.3.1. Методика лучевых исследований	47
2.3.2. Методика морфологических исследований	48
2.3.3. Методика клинических исследований	49
2.4. Создание модели хронического костного дефекта со склерозированной стенкой	50
2.4.1. Методика создания острого костного дефекта с несклерозированной стенкой	54
2.5. Клиническая часть исследования	55

2.5.1. Лучевые методы исследования	57
2.5.2. Методы статистического анализа	60
2.6. Методика выполнения декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости	60
ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ	
3.1. Особенности послеоперационного периода	64
3.1.2. Анализ послеоперационных осложнений	65
3.2. Результаты экспериментальных исследований	66
3.2.1. Модель хронического костного дефекта со склерозированной стенкой	65
3.2.2. Контрольная группа	69
3.2.3. Первая опытная группа	78
3.2.4. Вторая опытная группа	86
3.2.5. Третья опытная группа	94
3.2.6. Четвертая опытная группа	102
3.3. Обобщение полученных результатов	111
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ	
4.1. Характеристика клинических групп	117
4.2. Анализ послеоперационных осложнений и ближайшие результаты декомпрессии очага остеонекроза	120
4.3. Продолжительность операции и величина интраоперационной кровопотери в основных группах	122
4.4. Результаты рентгенологического анализа пациентов различных клинических групп	124
4.5. Резюме	135
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	137
ВЫВОДЫ	146
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	148
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	149

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГАП – гидроксиапатит

ГБК – головка бедренной кости

КДГАП - кальций-дефицитный гидроксиапатит

КДБСС – костный дефект без склерозирования стенки

КДСС – костный дефект со склерозированной стенкой

КФК – кальций фосфатная керамика

КФМ- кальций фосфатные материалы

КФЦ – кальций фосфатный цемент

МКФМ- монокальций фосфат моногидрат

ОНГБК – остеонекроз головки бедренной кости

СК – сульфат кальция

ТКФ – трикальций фосфат

β -ТКФ – бета трикальций фосфат

BMP – bone morphogenetic protein (костный морфогенетический белок)

OHS – Oxford hip score

PRP – platelet-rich plasma (обогащенная тромбоцитарная плазма)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В современной ортопедии хирургу нередко приходится сталкиваться с необходимостью восполнения дефектов костной ткани, возникающих вследствие оскольчатых и импрессионных переломов, ложных суставов, инфекционных и некротических процессов в кости, дегенеративных кистозных перестроек, повреждений кости при ревизионных оперативных вмешательствах, резекции первичных и метастатических опухолевых очагов и некоторых других заболеваний костей. В подавляющем большинстве случаев дефекты требуют замещения для воссоздания запаса кости или для сохранения опорной функции. Однако важной особенностью дефектов костной ткани является время их существования. Хорошо известно, что для замещения костных дефектов, остро возникших как при травматических повреждениях, так и во время выполнения оперативного вмешательства, в качестве заменителя костной ткани, наряду с аутооттрансплантатами, с успехом могут быть использованы аллотрансплантаты и разнообразные биорезорбируемые материалы (Кесян Г.А. с соавт., 2004; Петровская Т.С. с соавт., 2011; Попов В.П. с соавт., 2012). Способность к репарации костной ткани напрямую зависит от полноценности кровоснабжения зоны дефекта кости. При длительном существовании дефекта костной ткани, когда в его стенке происходит склерозирование или формирование фиброзной ткани, в результате чего нарушается кровоснабжение зоны дефекта. Репарация таких дефектов существенно снижается или даже полностью останавливается. Такие хронические дефекты костной ткани возникают при целом ряде патологий и также требуют замещения. В частности, значительный рост использования металлоконструкций при травматологических и ортопедических операциях приводит к увеличению числа ревизионных операций вследствие различных осложнений, при этом удаление имплантатов сопровождается возникновением дефектов кости с выраженным нарушением кровоснабжения их стенок (Attar S. et al., 2014; Hoelscher-Doht S. et al., 2014; Howieson A.J. et al., 2014; Shah R.P. et al., 2014).

Помимо тяжелых хронических дефектов костной ткани, сформировавшихся в результате хирургических вмешательств, еще целый ряд патологических процессов приводит к гибели участка кости – остеонекрозу, сопровождающемуся формированием дефектов и развитием грубых деформаций. К наиболее тяжелым видам остеонекроза можно отнести остеонекроз головки бедренной кости и остеонекроз мыщелков бедренной и большеберцовой кости. По данным различных авторов, остеонекроз мыщелков составляет от 8 до 22% всех дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава (Зайцева М.Ю., 2005; Корнилов Н.Н., 2003; Andriacchi T.P. et al., 2005; Insall J.N., Leonell J.M., 2006; Lee J.K. et al., 2011; Liu J. et al., 2011). По мнению J.N. Insall и J.M. Leonell (2006), наличие и локализация мыщелкового дефекта определяют характер деформации коленного сустава. Патогенез образования костных дефектов обусловлен микроциркуляторными нарушениями кровоснабжения участка мыщелка, в результате чего происходит повреждение остеоцитов с последующим разрушением суставного хряща. Это приводит к увеличению нагрузки на губчатую кость мыщелков и в последующем вызывает боли и формирование компенсаторного склеротического ореола вокруг очага остеонекроза (Зайцева М.Ю., 2005; Mont M.A. et al., 2006). Данные дефекты костной ткани так же длительно существуют в костной ткани, и в подлежащей кости неизбежно происходят костно-фиброзные и склеротические изменения, приводящие к нарушению кровоснабжения. В таких случаях врачу приходится сталкиваться именно с хроническим дефектом костной ткани, имеющим зону склероза либо фиброзные изменения в подлежащей кости.

На современном этапе, при всем многообразии видов костнопластического материала, включающих аутологичную и аллогенную кость (губчатую или кортикальную), деминерализованный костный матрикс и целый ряд материалов искусственного происхождения на основе различных вариантов биокерамики, не существует идеальных материалов, полностью отвечающих потребностям специалистов. Сложность проблемы состоит в необходимости решения

разнонаправленных задач. С одной стороны материал для замещения должен обладать достаточной механической прочностью, с другой стороны для обеспечения долговременного эффекта он должен хорошо интегрироваться с окружающей костью. Наилучшими остеозамещающими свойствами обладает аутологичная кость, особенно в виде кровоснабжаемого трансплантата, имеющая наивысшую потенцию к остеоинтеграции и не вызывающая никаких побочных реакций (Drew H. 2007). Однако, существенными недостатками костных аутотрансплантатов в традиционном виде являются их ограниченный объем и ослабление донорской зоны, а также невозможность их использования в условиях раневой инфекции и в детском возрасте (Murugan R. 2004; Васильев М.Г. 2007). Многообещающим вариантом объемной костной аутопластики является техника Masquelet, но данная технология требует длительных сроков реабилитации пациентов (Giannoudis, P.V. 2011). Поэтому в настоящее время при необходимости замещения дефектов большого объема предпочтение отдается либо различным вариантам костной аллопластики, имеющим цель восстановить костную основу, либо протезированию костного дефекта металлическими или керамическими имплантатами с целью создания опоры. Костные аллотрансплантаты обладают высокой механической прочностью (замороженные кортикальные имплантаты), остеокондуктивными и слабыми остеоиндуктивными свойствами, выявляемыми лишь в замороженных и лиофилизированных аллоимплантатах губчатой кости. Использование аллоимплантатов в 60%-90% случаев (Берченко Г.Н. 2008.) способствует успешному восстановлению массивных костных дефектов. Однако, целый ряд существенных недостатков этого направления, а именно: проблемы совместимости, сложность заготовки и хранения аллокости, асептические и инфекционные воспалительные процессы, отторжение, переломы и рассасывание крупных трансплантатов, необходимость длительной иммобилизации привело к поиску новых материалов для выполнения костной пластики (Вусик А.Н. 2001; Bajammal S.S., 2008). Поэтому большой интерес, при замещении различного рода дефектов костной ткани, представляют

синтетические биорезорбируемые материалы лишены большей части недостатков ауто и алло материалов.

На сегодняшний день недостаточно изучены процессы реорганизации биорезорбируемых костнопластических материалов в дефектах костной ткани, которые существуют длительное время и имеют в своей стенке изменения фиброзного или склеротического характера (Науменко В.Ю., 2007). Остается нерешенным вопрос о выборе биорезорбируемого материала для заполнения такого рода костных дефектов. По этой причине нет четких рекомендаций к применению того или иного биорезорбируемого материала при замещении костных дефектов с патологически измененной стенкой. Перечисленные важные и нерешенные вопросы современной ортопедии и травматологии обусловили выбор темы нашего исследования.

Цель исследования: Изучить в эксперименте и клинике процессы замещения костных дефектов после их заполнения синтетическими биорезорбируемыми материалами на основе сульфата и фосфата кальция.

Задачи исследования:

1. Разработать экспериментальную модель хронического асептического дефекта костной ткани со склерозированными стенками в проксимальном отделе голени у группы подопытных животных с рентгенографическим и морфологическим подтверждением.
2. Изучить рентгенологические и морфологические особенности реорганизации фосфата и сульфата кальция в остром дефекте костной ткани (с несклерозированными стенками) в различные сроки (первая и вторая опытные группы).
3. Изучить рентгенологические и морфологические особенности реорганизации фосфата и сульфата кальция в созданной модели хронического костного дефекта (со склерозированными стенками) в различные сроки (третья и четвертая опытные группы).

4. Провести сравнительный анализ процессов реорганизации биорезорбируемых материалов в остром и хроническом костных дефектах, в том числе при наличии металлического имплантата, с естественным процессом заживления костной раны в контрольной группе (без замещения биорезорбируемыми материалами).

5. Оценить возможность использования различных биорезорбируемых материалов для замещения костных дефектов со склерозированными стенками при ортопедических операциях.

Научная новизна

1. Впервые создана модель асептического дефекта костной ткани со склерозированными стенками, на которой изучен патогенез данного заболевания, а также способы и методы его лечения.
2. Получены новые сведения об особенностях реорганизации препаратов сульфатов и фосфатов кальция в асептическом хроническом дефекте костной ткани со склерозированными стенками. В частности, установлено, что биорезорбируемые материалы на основе β -трикальцийфосфата проявляют большую биологическую активность с образованием костной ткани в таких условиях.
3. На основании полученных данных разработана рациональная методика имплантации биорезорбируемых материалов в костные дефекты со склерозированной либо фиброзно-измененной стенкой у пациентов, страдающими остеонекрозом головки бедренной кости. Данная методика учитывает ряд факторов, таких как размер зоны дефекта, стадийность процесса остеонекроза, способ декомпрессии очага остеонекроза, вид биорезорбируемого материала.

Практическая значимость

Практическая значимость работы определяется тем, что в процессе ее выполнения разработана экспериментальная модель костного дефекта, имеющего склерозированную костную стенку, адекватно воспроизводящая основные клинические и патоморфологические особенности этого клинического процесса:

замедленную репарацию кости; склерозирование либо фиброзное перерождение стенки костного дефекта.

Доказана реорганизация биорезорбируемых материалов на основе фосфатов кальция при замещении асептических костных дефектов со склерозированными стенками.

Разработана новая эффективная обоснованная методика выбора и последующей пластики биорезорбируемыми материалами асептических некротизированных полостей и дефектов различного генеза.

Использование способа декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости с последующей пластикой очага биорезорбируемыми материалами позволяет в значительной степени уменьшить болевой синдром в послеоперационном периоде и улучшить качество жизни пациентов страдающих данной патологией. При этом предложенная методика обработки очага остеонекроза с последующей пластикой позволяет отсрочить, а в ряде случаев – избежать выполнения тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Комбинированное воздействие в виде термического ожога и укладки полиметилметакрилатного цемента способствует формированию зоны склероза и фиброза вокруг экспериментально сформированной костной полости.

2. Биорезорбируемые материалы на основе β -трикальцийфосфата более активно участвуют в органотипической перестройке зоны костного дефекта с преобладанием остеогенеза даже в условиях заполнения ими костных дефектов со склерозированной костной стенкой.

3. При замещении длительно существующих дефектов с измененной трофикой костных стенок биорезорбируемые материалы значительно медленнее подвергаются резорбции, при этом страдает качество органотипической перестройки. Соответственно, при замещении хронических костных дефектов необходимо уделять внимание не только качеству заполнения дефекта и выбору костнопластического материала, но и формированию условий для улучшения кровоснабжения области дефекта.

4. Эффективность замещения дефекта после декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости зависит от стадии процесса, величины очага, качества обработки и полноты заполнения дефекта. При прочих равных условиях материал на основе β -тикальций фосфата приводит к более выраженной органотипической перестройке.

Апробация и реализация диссертационной работы

По теме диссертационного исследования опубликованы две печатные работы в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Кроме того, на предложенную модель асептического хронического дефекта костной ткани со склерозированными стенками подана заявка на патент.

Основные положения работы доложены на научно-практических конференциях различного уровня.

Полученные выводы и рекомендации используются в практической деятельности и учебном процессе ФГБУ «РНИИТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России. Материалы диссертации используются также при обучении на базе нашего заведения клинических ординаторов, аспирантов, и травматологов-ортопедов, проходящих усовершенствование по программам дополнительного образования.

Объем и структура диссертации

Материалы диссертационного исследования представлены на 174 страницах. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав собственных экспериментальных и клинических исследований, обоснования выбора оптимального способа декомпрессии очага остеонекроза и материала для последующей пластики костного дефекта, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа содержит 99 рисунков и 9 таблиц. Список литературы включает 250 источников, из них 71 – отечественных и 179 – иностранных авторов.

ГЛАВА 1

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О МАТЕРИАЛАХ ДЛЯ ПЛАСТИКИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С древних времен до наших дней история хирургии сохранила множество способов реконструкции костных структур при их дефектах. Первый случай успешной костной пластики датируется 1682 годом. Он был описан в "Anecdotal Case History of Church Literature", где сообщается, что хирург Meekren успешно выполнил костную трансплантацию в область черепа у русского солдата, применив при этом трансплантат из черепа собаки, который прижился (цит. по Pho W., 1988).

Уже в конце XIX века Н. Bark (1895) ввел в клиническую практику пересадку костной ткани, но лишь в середине и второй половине прошлого века пересадки некровоснабжаемых костных ауто и аллотрансплантатов получили широкое применение при лечении больных с дефектами костей конечностей, что позволяет их одномоментно замещать (Ткаченко С.С., 1970).

1.1. Современное состояние проблемы

В современной ортопедии хирургу нередко приходится сталкиваться с необходимостью восполнения дефектов костной ткани, возникающих вследствие оскольчатых и импрессионных переломов, ложных суставов, инфекционных и некротических процессов в кости, дегенеративных кистозных перестроек, повреждений кости при ревизионных оперативных вмешательствах, резекции первичных и метастатических опухолевых очагов и некоторых других заболеваний костей. В подавляющем большинстве случаев дефекты требуют замещения для воссоздания запаса кости или для сохранения опорной функции. Однако важной особенностью дефектов костной ткани является время их существования. Хорошо известно, что для замещения острых костных дефектов возникших как при травматических повреждениях, так и во время выполнения оперативного вмешательства, в качестве заменителя костной ткани, наряду с

аутотрансплантатами, с успехом могут быть использованы аллотрансплантаты и разнообразные биорезорбируемые материалы (Кесян Г.А. с соавт., 2004; Петровская Т.С. с соавт., 2011; Попов В.П. с соавт., 2012). Способность к репарации костной ткани напрямую зависит от полноценности кровоснабжения зоны дефекта кости. При длительном существовании дефекта костной ткани, когда в его стенке происходит склерозирование или формирование фиброзной ткани, в результате чего нарушается кровоснабжение зоны дефекта. Такие хронические дефекты костной ткани возникают при целом ряде патологий и также требуют замещения. В частности, значительный рост использования металлоконструкций при травматологических и ортопедических операциях приводит увеличению числа ревизионных операций вследствие различных осложнений, при этом удаление имплантатов сопровождается возникновением дефектов кости с выраженным нарушением кровоснабжения их стенок (Attar S. et al., 2014; Hoelscher-Doht S. et al., 2014; Howieson A.J. et al., 2014; Shah R.P. et al., 2014).

Помимо тяжелых хронических дефектов костной ткани, сформировавшихся в результате хирургических вмешательств, еще целый ряд патологических процессов приводит к гибели участка кости – остеонекрозу, сопровождающемуся формированием дефектов и развитием грубых деформаций. К наиболее тяжелым видам остеонекроза можно отнести остеонекроз головки бедренной кости и остеонекроз мыщелков бедренной и большеберцовой костей. По данным различных авторов, остеонекроз мыщелков составляет от 8 до 22% всех дегенеративно-дистрофических заболеваний коленного сустава (Зайцева М.Ю., 2005; Корнилов Н.Н., 2003; Andriacchi T.P. et al., 2005; Insall J.N., Leonell J.M., 2006; Lee J.K. et al., 2011; Liu J. et al., 2011). По мнению J.N. Insall и J.M. Leonell (2006), наличие и локализация мыщелкового дефекта определяют характер деформации коленного сустава. Патогенез образования костных дефектов обусловлен микроциркуляторными нарушениями кровоснабжения участка мыщелка, в результате чего происходит повреждение остецитов с последующим

разрушением суставного хряща. Это приводит к увеличению нагрузки на губчатую кость мыщелков и в последующем вызывает боли и формирование компенсаторного склеротического ореола вокруг очага остеонекроза (Зайцева М.Ю., 2005; Mont M.A. et al., 2006). Данные дефекты костной ткани так же длительно существуют в костной ткани, и в подлежащей кости неизбежно происходят костно-фиброзные и склеротические изменения, приводящие к нарушению кровоснабжения.

Идиопатический остеонекроз, или ишемический некроз головки бедренной кости – заболевание полиэтиологического генеза, являющееся результатом нарушения кровоснабжения кости (Насонов, Е.Л., Насонова В.А., 2010; Babis G.C. et al., 2011). Заболевание обычно развивается на фоне травмы сустава, применения кортикостероидов, злоупотребления алкоголем, панкреатита, серповидноклеточной анемии, влияния ионизирующей радиации и т.д. При отсутствии очевидной предшествующей причины развившегося асептического некроза костной ткани, диагноз формулируется как идиопатический асептический некроз головки бедренной кости.

Проблема лечения остеонекроза головки бедренной кости у взрослых актуальна до сегодняшнего дня, о чём свидетельствует неослабевающее внимание специалистов к этой проблеме. По данным зарубежных коллег, заболеваемость при данной патологии в США составляет около 500 тысяч человек (Seyler T.M. et al., 2007). Заболевание наиболее часто встречается у мужчин молодого и среднего возрастов ($>2/3$ всех случаев) и составляет 1,5–2% всей ортопедической патологии (Митбрейт И.М., 2000).

В развитии патологии тазобедренного сустава участвуют все его компоненты. Воспалительно-дегенеративные поражения мышечно-связочного аппарата, несущего наибольшую нагрузку, проявляются болью и обуславливают развитие сгибательных контрактур. Вовлечение синовиальных оболочек и сосудов, а затем и изменения костной ткани со всеми свойственными воспалению

признаками деструкции делают процесс практически необратимым и скоротечным, что приводит в дальнейшем к тяжелым функциональным последствиям и инвалидизации (Атманский И.А., 2006).

Рентгенологическая диагностика позволяет определить поздние стадии заболевания при фрагментации или деформации головки бедренной кости. Ранняя диагностика возможна лишь с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) тазобедренного сустава и дает надежду на благоприятный исход заболевания с применением консервативного или хирургического лечения. В большинстве случаев ортопедический прогноз неблагоприятный – тяжелый деформирующий артроз тазобедренного сустава, при котором нередко требуется хирургическое лечение.

На сегодняшний день существует несколько подходов в тактике хирургического лечения идиопатического остеонекроза головки бедренной кости, таких как открытая декомпрессия очага с замещением дефекта костным аутооттрансплантатом (патент РФ 2131709), подвертельные остеотомии (Голубенко Г.Н., 1994), а также различные способы декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости (Mont M.A., Ragland Ph.S., 2004; Yan Z.Q. et al., 2006; Song W.S. et al., 2007). Открытые хирургические вмешательства имеют свои недостатки, такие как большая травматичность, длительная реабилитация, трудности при последующем эндопротезировании. Закрытые, малоинвазивные методы обработки очага остеонекроза способом декомпрессии зоны некроза лишены этих недостатков. Последние представляют наибольший интерес, так как обладают рядом преимуществ: малая травматичность, простота выполнения, относительно низкая стоимость. Особого внимания заслуживает возможность использования различных биорезорбируемых материалов при замещении дефектов костной ткани после выполнения декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости в качестве альтернативы алло- и аутооттрансплантатам (Landgraeber S. et al., 2013).

В таких случаях врачу травматологу-ортопеду приходится сталкиваться именно с хроническим дефектом костной ткани, имеющим зону склероза либо фиброзные изменения в подлежащей кости. На сегодняшний день недостаточно изучены процессы реорганизации биорезорбируемых костнопластических материалов при заполнении ими длительно существующих дефектов костной ткани, имеющих в своей стенке изменения фиброзного или склеротического характера (Науменко, В.Ю. 2007). Остается нерешенным вопрос о выборе биорезорбируемого материала для заполнения такого рода костных дефектов. По этой причине нет четких рекомендаций к применению того или иного биорезорбируемого материала при замещении костных дефектов с патологически измененной стенкой. Перечисленные важные и нерешенные вопросы современной ортопедии и травматологии обусловили выбор темы нашего исследования.

На современном этапе, при всем многообразии видов костнопластического материала, включающих аутологичную и аллогенную кость (губчатую или кортикальную), деминерализованный костный матрикс и целый ряд материалов искусственного происхождения на основе различных вариантов биокерамики, не существует идеальных материалов, полностью отвечающих потребностям специалистов. Сложность проблемы состоит в необходимости решения разнонаправленных задач. С одной стороны, материал для замещения должен обладать достаточной механической прочностью, с другой стороны, для обеспечения долговременного эффекта он должен хорошо интегрироваться с окружающей костью. Наилучшими остеозамещающими свойствами обладает аутологичная кость, особенно в виде кровоснабжаемого трансплантата, имеющая наивысшую потенцию к остеоинтеграции и не вызывающая никаких побочных реакций (Drew H., Zweig B., 2007). Однако существенными недостатками костных аутооттрансплантатов в традиционном виде являются их ограниченный объем ослаблением донорской кости и невозможность их использования в условиях раневой инфекции и в детском возрасте. Кроме того, по данным различных авторов, рассасывание аутогенного трансплантата наблюдается в 30% случаев,

осложнения участка донора могут встречаться у 25–30% пациентов (Jazayeri M.A. et al., 1994; Morone M.A. et al., 1998). Все вышеуказанные факты ограничивают применение аутогенных трансплантатов в клинической практике. Многообещающим вариантом объемной костной аутопластики является техника Masquelet, но она требует длительных сроков реабилитации пациентов (Giannoudis, P.V et al., 2011). Поэтому в настоящее время при необходимости замещения дефектов большого объема предпочтение отдается либо различным вариантам костной аутопластики, имеющим цель восстановить костную основу, либо протезированию костного дефекта металлическими или керамическими имплантатами с целью создания опоры.

1.2. Основные этапы развития костной пластики

Этапным событием в ортопедии и травматологии стало использование для возмещения костных дефектов аллотрансплатов (Филатов А.Н. с соавт., 1960). Появилась возможность осуществлять различные варианты костнопластических и сберегательных операций. Костные аллотрансплантаты обладают высокой механической прочностью (замороженные кортикальные имплантаты), остеокондуктивными и слабыми остеоиндуктивными свойствами, выявляемыми лишь в замороженных и лиофилизированных аллоимплантатах губчатой кости. Использование аллоимплантатов в 60–90% случаев (Берченко Г.Н., 2008) способствует успешному восстановлению массивных костных дефектов. Однако целый ряд существенных недостатков этого направления, а именно – проблемы совместимости, сложность заготовки и хранения аллокости, асептические и инфекционные воспалительные процессы, отторжение, переломы и рассасывание крупных трансплантатов, необходимость длительной иммобилизации – привели к поиску новых материалов для выполнения костной пластики (Вусик А.Н., 2001; Bajammal S.S. et al., 2008). Применение перечисленных видов костной пластики требует длительного восстановления структуры и функции оперированной кости (Бок В.Ф., 1972, Волков М.В., 1981; Вусик А.Н., 2001). С каждым годом растет потребность в костных трансплантатах для реконструкции.

Оптимальный для имплантации материал должен выполнять не только заместительную и опорную функции, но и, постепенно интегрируясь в окружающую костную ткань, поддерживать физиологический уровень остеокластической и остеобластической активности, способствуя формированию и ремоделированию новообразованной костной ткани (Кирилова И.А., 2004; Корж Н.А. с соавт., 2005; Сысолятин С.П. с соавт., 2005). Немаловажное значение имеют простота стерилизации и отсутствие значительных затрат при заготовке и производстве (Виссарионов С.В., 2001).

Другим материалом, сочетающим высокую стимулирующую активность и структурную организацию, способствующую созданию местных условий для репаративной регенерации, является деминерализованный костный матрикс (ДКМ). Деминерализованная кость как трансплантационный материал была предложена Сенном в 1889 г. Для восстановления костных дефектов он использовал кости животных. Первые успехи данного направления воодушевляли исследователей. Они отмечали ускорение восстановления кости на месте дефекта, простоту приготовления пластического материала и его устойчивость к инфекции, что, в свою очередь, дало толчок развитию этого направления. Во времена Сенна еще не знали о существовании костного белка-индуктора, способного при определенных условиях активировать репаративный остеогенез не только в костном ложе, но и при эктопической пересадке. Открытие этого мощного фактора произошло значительно позже, в 1965 г. Оно принадлежит M.R. Urist (1965). Последующие годы M.R. Urist и его коллеги посвятили выяснению природы и механизмов индукционного процесса. ДКМ, в основном состоящий из костного коллагена и небольшого количества водорастворимых белков (часть из которых является стимуляторами остеогенеза), полностью утилизируется как при помещении в область костного повреждения, так и при эктопической имплантации, стимулируя при этом остеогенез (Савельев В.И. 1996; Urist M.R., 1967; Herford A.S. et al., 2007; Schmidmaier G. et al., 2007. Robinson Y. et al., 2008). ДКМ длительное время применяется в измельченном виде, в виде стружки и

массивных фрагментов в экспериментальных целях и в клинике при различных повреждениях костей, сопровождающихся потерей костной ткани. Однако применение ДКМ в качестве имплантата сводится к заполнению всего дефекта в поврежденных костях. Восстановление поврежденных длинных трубчатых костей со значительными дефектами в этом случае затягивается в связи с утилизацией имплантата в месте образования регенерата и длительностью его последующего ремоделирования в полноценную кость. Таким образом, деминерализованный костный матрикс как стимулятор остеогенеза имеет как достоинства, так и недостатки (Фомичев Н.Г., 2003).

Несмотря на то что, в настоящее время известно большое количество способов пластики костных дефектов, (Балаев И.И., 1997; Вусик А.Н., 2001; Берченко Г.Н., 2008; Peter V. et al., 2011) поиск новых искусственных материалов, максимально отвечающих высоким требованиям пластической хирургии, только усиливает свою актуальность (Третьяков Ю.Д. 2004; Гурин А.Н. с соавт., 2011; Мамонов В.Е. с соавт., 2014; Cancedda R. et al., 2003; Jones J.R. 2003; Mastrogiacomo M. . et al., 2005; Dorozhkin S.V. et al., 2009; Dorozhkin S.V. et al., 2011).

1.3. Классификация имплантируемых веществ

Имплантируемые вещества могут иметь органическое или неорганическое происхождение.

К имплантируемым веществам неорганического происхождения относятся различные виды биокерамики, композитные материалы по типу биополимер/фосфат кальция, костные цементы на основе кальцийфосфатов.

По мнению L.L. Hench (1998), имплантаты должны обладать следующими свойствами:

1. Химические свойства:

- отсутствие нежелательных химических реакций с тканями и межтканевыми жидкостями;

- -отсутствие коррозии и нежелательного снижения биодеструкции;
- -соответствие костной ткани по минеральному составу;
- -химические свойства материала, его архитектоника и топография поверхности в перспективе не должны исключать возможности его использования в качестве депо (контейнера) для лекарственных препаратов с контролируемой кинетикой их выхода в зону интереса.

2. Механические свойства:

- прочность,
- устойчивость к образованию трещин,
- сопротивление замедленному разрушению (усталости),
- износостойкость.

3. Биологические свойства:

- достаточные матричные свойства для остеокластов, осуществляющих резорбцию, и остеобластов, формирующих внеклеточный матрикс, обеспечивая жизнедеятельность и пролиферацию клеток и неоваскуляризацию;
- кинетика биodeградации (растворения), совместимая с кинетикой образования костной ткани *de novo*;
- остеокондуктивность, а в идеальном случае – и остеоиндуктивность, т.е. формирование биологических стимулов для остеогенеза и пригодность для комбинирования с биологически активными компонентами, усиливающими регенеративный потенциал имплантируемой системы, такими как морфогенетические протеины и др.

По характеру отклика организма на имплантат биоматериалы классифицируют следующим образом:

- *токсичные* (если окружающие ткани отмирают при контакте) – к ним относятся большинство металлов;
- *биоинертные* (нетоксичные, но биологически неактивные) – керамика на основе Al_2O_3 , ZrO_2 ;

- *биоактивные* (нетоксичные, биологически активные, срастающиеся с костной тканью) – композиционные материалы типа биополимер/фосфат кальция, керамика на основе фосфатов кальция, биостекло (Путляев В.И., 2006; Larry L., 1998; Williams D.F., 1999).

1.4. Биокерамика

В качестве альтернативы ауто и аллотрансплантатам для замещения дефектов костной ткани в настоящее время широко применяется биокерамика.

Биокерамикой называют биоматериалы, имеющие керамическую природу и отвечающие всем требованиям к современным имплантатам (Williams D.F., 1999). Первая попытка использовать биокерамику из ортофосфатов кальция (это был ТКФ) в качестве материала для лечения искусственно созданных дефектов костей у кроликов была предпринята в 1920 г. (Albee F.H., Morrison H.F., 1920). Научное обоснование применения современной керамики было дано в 50-е годы прошлого столетия и заключалось в том, что некоторые виды керамики могут обладать способностью остеоинтеграции с подлежащей костью во время функциональной нагрузки. (Hulbert S., 1974). Дополнительный интерес вызывала возможность использования керамических материалов для изготовления имплантатов в качестве протеза кости, причем пористые керамические материалы обладали определенными преимуществами перед другими материалами (Hench L., Wilson J., 1984).

Изначально было признано, что биокерамика может быть изготовлена в широком диапазоне композитных субстанций и форм, и в зависимости от необходимости может использоваться как биотолерантный, биоактивный или биodeградирующий материал. На сегодняшний день эта концепция реализована на практике, благодаря чему из биокерамики изготавливают материалы для эндопротезов в травматологии и ортопедии, имплантаты в челюстно-лицевой хирургии, материалы для замещения костных дефектов, пломбировочные

материалы в стоматологии, которые нашли широкое применение в клинической практике (Сафина Н. с соавт., 2007; Wright T. et al., 2003; Park J. et al., 2007).

Биокерамика может содержать в себе такие вещества как фосфат или сульфат кальция, углерод, кремний и другие вещества (Yamamura T. et al., 1990). Современная биокерамика включает в себя вещества естественного происхождения, преимущественно в композитном составе, которые могут использоваться как наполнители, средства депонирования лекарственных препаратов, дополнения к костным трансплантатам, а так же остеозамещающие материалы, обеспечивающие управляемое воздействие на репаративный остеогенез (Mizushima Y., 2006).

Биокерамические материалы можно разделить по типу биохимического взаимодействия с организмом.

Первый тип – биоинертные (биотолерантные), к которому относятся биоматериалы, такие как оксид алюминия и оксид циркония, которые сохраняют форму имплантата и поверхностную структуру без врастания тканей и не изменяются под действием окружающей среды.

Второй тип – биологически активные материалы, изменяющиеся на границе с живыми тканями типа гидроксиапатита.

Третий тип – биорезорбируемые материалы, полностью заменяющиеся биологическими структурами, типа трикальцийфосфата или сульфата кальция (Hench L., 2004; Ratner B. et al., 2004).

Биоинертная биокерамика заняла свою нишу в эндопротезировании. Материалы в этой области должны обладать определенными химическими свойствами (отсутствие нежелательных химических реакций с тканями и межтканевыми жидкостями, отсутствие коррозии) и механическими характеристиками. Биоинертные керамические материалы, такие как Al_2O_3 и ZrO_2 , являются наиболее распространенными материалами для изготовления эндопротезов крупных суставов, фиксация которых в кости осуществляется путём

цементирования или впрессовывания (механическая фиксация). Такие имплантаты могут иметь поры с диаметром более 100 мкм, может происходить врастание кости, что обеспечивает её крепление к материалу (биологическая фиксация) (Hench L., 1984). Однако идеальные в теории, эти устройства оказались малоустойчивы к переломам на фоне изменяющихся нагрузок. Производители отказались от изготовления полностью керамических имплантатов. Большинство биокерамических материалов для производства эндопротезов имеют модуль упругости больше, чем у нативной кости. К ним относят оксид алюминия и оксид циркония. Высокую твердость и износостойкость демонстрируют оксид алюминия и оксид циркония, при этом обладая относительно низкой плотностью по сравнению с металлами. Эти материалы так же химически и биохимически инертны. По цвету биокерамические материалы близки к кости, за исключением материалов на основе углерода и композитных субстанций, содержащих оксид хрома.

Новым направлением в производстве биокерамики для эндопротезирования в настоящее время является использование так называемого укрепленного цирконием алюминия (Lombardi A.V. et al., 2010). Комбинация этих двух материалов обеспечивает достижение высокой прочности двуокиси циркония и термостабильности двуокиси алюминия, за счет чего удалось увеличить твердость и прочность на разрыв (Bierbaum B. Et al., 2002). Таким образом, современная керамика в эндопротезировании представляет собой композитный материал, содержащий примеси других оксидов, главным образом оксида циркония, что позволяет еще более улучшить прочностные и трибологические свойства материала.

Однако исследования по использованию имплантатов из керамики позволили сделать вывод об их излишней твердости, отсутствии обратной деформации, низкой механической прочности, склонности к образованию трещин, что может приводить к резорбции подлежащей костной ткани (Bohner M. et al., 2005; Chow L.C. et al., 2009). При использовании биоинертной керамики в

качестве заместителя костной ткани стабилизирующий эффект сохраняется в течение 3-4 месяцев, в дальнейшем из-за резорбции костной ткани может сформироваться неоартроз. Если площадь имплантата составляет более 25% от общей площади окружающей его костной ткани, то в ней развиваются дистрофические и деструктивные процессы, приводящие к образованию костных полостей (Сизиков М.Ю., 2000; Нетылько Г.И. с соавт., 2001).

Биоинертные керамические имплантаты не могут быть сформированы во время операции, то есть они могут быть разработаны в различных формах в ограниченном объеме (Bohner M., 2005; Chow L.C., 2009). Данные обстоятельства не позволяют использовать биоинертные керамические материалы повсеместно при замещении дефектов костной ткани. Тем не менее, подобные материалы, по-видимому, не имеют пока альтернативы в качестве материала для производства компонентов эндопротезов крупных суставов (Komaki H. et al., 2006).

В настоящее время существенная часть исследований посвящена оптимизации использования биоинертной и биологически активной керамики для замещения дефектов или в качестве опорных блоков при различной костной патологии (Laurencin C. et al., 2003). Несомненно, большой интерес вызывает возможность остеоинтеграции биокерамических материалов в макроструктурированную или пористую поверхность за счет врастания кости. Такие изделия хорошо известны, хорошо изучены их остеокондуктивные свойства, однако их прочностные свойства в условиях разнонаправленной динамической нагрузки вызывают сомнения (American Society for Testing and Materials, 2003). Тем не менее, биологически активная биокерамика заняла свою нишу в качестве заместительного материала при пластике костных дефектов в виде монолитных блоков, а так же в виде гранулированной массы или смеси с костными трансплантатами (Ducheyne P. et al., 1988). Важнейшим свойством биокерамики является частичный остеоиндуктивный эффект, который реализуется за счёт способности адсорбировать морфогенетический белок кости (Егоров В.В. с соавт., 2003). При этом наблюдается отложение остеоида вокруг

биокерамических гранул на первом этапе остеорегенерации. Скорость образования остеоида прямо пропорциональна скорости резорбции биокерамики.

Для придания заданных терапевтических свойств, например, депонирования лекарственных препаратов, наиболее часто используется биокерамика на основе сульфатов и фосфатов кальция, реже используется алюминат кальция (Ginebra M.P. et al, 2006; Mizushima Y. et al., 2006;).

Биоактивные керамические материалы различаются по скорости резорбции и последующему ремоделированию. К настоящему времени установлено, что увеличение удельной поверхности и пористости биокерамики положительно влияет на кинетику образования кости и, следовательно, улучшает биоактивность материала, позволяющий создавать прочный непосредственный контакт с живой костью. Для понимания взаимосвязи между структурой и биоактивностью, а также с целью конструирования более качественных имплантатов очень важным является точный контроль общей пористости, размера пор, а также внутреннего пористого строения биокерамики (Hench L.L., 1991; Hench L.L., 1998). Некоторые формы биокерамики, такие как костные цементы, обладают опорной функцией, однако прочностные показатели не позволяют их использовать в качестве фиксации компонентов эндопротезов (Schuttle E., 2004). Во всем мире проводится множество исследований, направленных на изучение возможности придания биокерамическим материалам остеоиндуктивных свойств. Наиболее часто в этом направлении изучаются материалы на основе сульфата кальция, трикальцийфосфата кальция и гидроксиапатита. С этими материалами составляют композиты посредством добавления аутокости, коллагена или костного морфологического белка (BMP) (Ducheyne P. et al., 1988; Vehof J.W., 2001; Walsh W., 2003; Niemeyer P. et al., 2004; Nasu T. et al., 2009).

1.4.1. Биокерамические материалы на основе фосфатов кальция

Биологически активные кальцийфосфатные материалы (КФМ) на основе гидроксиапатита (ГАП) и трикальцийфосфата (ТКФ) являются структурными аналогами минерального компонента костного вещества в силу сходства их химического состава с составом костной ткани (Баринов С.М., 1996; Masaaki С., 2004). Эти материалы разрабатывались для того, чтобы уменьшить потребность в аутооттрансплантатах или в последующем даже заменить их (Cornell С.N., 1999; Okafuji N., 2006). Основные виды фосфатов кальция приведены в таблице 1.

Таблица 1

Основные виды фосфатов кальция (Путляев В.И., 2004)

Химическая формула	Название	Отношение Са/Р	Интервал pH	PP ¹ (37°C)
$\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$	Монокальциевый фосфат (дигидрофосфат кальция)	0,5	<1	раств.
$\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	Дикальциевый фосфат дигидрат	1	<1	$10^{-6,63}$
CaHPO_4	Дикальциевый фосфат (гидрофосфат кальция)	1	2–4	$10^{-7,02}$
$\text{Ca}_8(\text{HPO}_4)_2(\text{PO}_4)_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	Октакальциевый фосфат	1,33	6–7	$10^{-95,9}$
$\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$	Гидроксиапатит	1,5–1,67	>5	$10^{-117,2}$
Аморфный	Аморфный фосфат кальция	1,33–1,67	>5	?
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	Трикальциевый фосфат (ортофосфат кальция)	1,5	–	–
$\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$	Тетракальциевый фосфат	2	–	–

¹ Произведение растворимости (PP) представляет собой произведение концентраций (в соответствующих степенях) ионов в растворе над осадком; так, для гидроксиапатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ $\text{PP} = [\text{Ca}^{2+}]^{10} [\text{PO}_4^{3-}]^6 [\text{OH}^-]^2 = 10^{-117,2}$.

Отделенные чертой в нижней части таблицы фосфаты кальция не существуют в водных растворах. Вместе с тем, чистые ГАП и ТКФ не имеют выраженных остеоиндуктивных свойств, низкая рентгеноконтрастность материалов не позволяет проследить процесс их перестройки (Подрушняк Е.П. с соавт., 2000). Установлено, что кристаллы синтетического ГАП и ТКФ в биологической системе поддаются влиянию метаболизма клеток организма и распадаются на ионы кальция и фосфора, которые в дальнейшем входят в структуру регенерирующей костной ткани (Gronthos S. et al., 2001).

Гидроксиапатит (ГАП) часто используется материалом в изготовлении биоккомпозитных материалов для костной пластики в силу своей высокой биосовместимости (Баринов С.М., 1996; Сафронова Т. С соавт., 2008; Chazono M.

et al., 2004; Masaaki C. et al., 2004). Однако, к сожалению, не удастся получить керамику с необходимой прочностью на основе чистого ГАП, что существенно ограничивает область ее применения. Керамика на основе ГАП характеризуется довольно низкой стойкостью к распространению трещин и большим разбросом экспериментальных значений прочности от образца к образцу. Низкая растворимость синтетического ГАП оборачивается его невысокой биоактивностью: костные клетки медленно “переваривают” предложенный им источник кальция и фосфора; как следствие кость медленно врастает в керамический имплантат (Путляев В.И., 2004). По этой причине ведется интенсивный поиск новых композиционных материалов с улучшенными механическими характеристиками.

Для повышения биоактивности ГАП разбавляют более растворимыми фосфатами кальция, например трехзамещенным ортофосфатом, или же изготавливают пористую ГАП-керамику. Пористая поверхность биокерамики обеспечивает большую поверхность соприкосновения между биоматериалом и растущей костью, что приводит к образованию большего количества химических связей. Установлено, что пористый ГАП может заселяться костной тканью. Поэтому биокерамику стараются делать макропористой (размер пор более 100 мкм) путем добавления порообразователей, являющихся либо летучими, либо легко растворимыми соединениями (например, нафталин, сахароза, NaHCO_3 , NaCl , желатин, микрошарики из полиметилметакрилата). Поскольку увеличение размера макропор биокерамики (были исследованы образцы с порами 150, 260, 510 и 1220 мкм) не привело к улучшению приживаемости имплантатов, нет особой необходимости производить биокерамику с очень большими порами. Кроме макропор, в любой керамике имеются и микропоры (размер пор менее 10 мкм), которые образуются при спекании порошков (Бартов С.М., 2005). Костная ткань прорастает в поры имплантата, однако наличие крупных пор заметно ухудшает его прочность (Hench L., 1998).

Предложены различные методы синтеза пористой ГАП-керамики. При наиболее оригинальном методе используют готовый остов из CaCO_3 ,

особенности структуры которого наследует получаемая ГАП-керамика. С этой целью применяют такой природный материал, как коралл – основное вещество скелета CaCO_3 , который при длительном нагревании в растворе гидрофосфата аммония в автоклаве переходит в ГАП, сохраняя исходную пористую структуру коралла (Вересов А.Г. с соавт., 2000). Основной отличительной особенностью ГАП и ТКФ является скорость резорбции, которая меньше у ГАП. Вследствие этого он имеет меньшую остеогенную потенцию и чаще служит основой, на которой происходит процесс образования собственных костных структур (Чертов С.А., 2002).

Несмотря на то, что биоактивные керамические материалы на основе фосфатов кальция принято считать остеокондуктивными, проводились исследования, которые показали, что кальцийфосфатные костнопластические материалы обладают остеоиндуктивными свойствами (Qu S.X. et al., 2004). Прежде всего, эти свойства зависят от структуры фосфата кальция, которая в оптимальном виде должна сочетать себе пористость на макро- и микроуровнях, в результате такого строения пористой системы обеспечивается образование лакун с остеócитами без признаков патологической кальцификации (Zang Z., 2005). При анализе формирования прямых связей костной ткани, окружающей гидроксиапатитовый блок, было установлено проявление активности остеобластов вне реципиентного ложа, приводящей к образованию частично минерализованной остеοидной ткани (Mori T. et al., 1997). Благодаря этому в последнее время в эндопротезировании стали применять имплантаты с ГАП-покрытием, способными индуцировать остеогенез в зонах отсутствия контакта с эндоостом бедренной кости (Froimson M.I. et al., 2007).

Для получения остеοиндуктивных свойств ГАП-керамики создаются специальные композитные материалы, представляющие комбинацию остеокондуктивного матрикса с биоактивными агентами (Берченко Г.Н., 2008; Dong J. et al., 2002). В качестве активаторов остеогенеза могут выступать экстракты костного мозга (факторы роста и стволовые клетки) и дексаметазон (Manley M.T., 2004). Добиться эктопического роста костной ткани возможно

посредством обогащения гидроксиапатитовых блоков остеобластами. Однако пористая кальций фосфатная керамика может поддерживать клеточную дифференциацию, но без стволовых клеток костного мозга остеогенными свойствами не обладает (Ogushi H. et al., 2004). В ряде случаев имплантаты на основе ГАП могут сами быть причиной осложнений и нагноений (Трофимов В.В. с соавт., 1996).

Наибольший интерес для практического хирурга представляют биорезорбируемые материалы синтетического происхождения, такие как материалы на основе фосфата кальция, β -трикальций фосфата (β -ТКФ) и кальций-дефицитный гидроксиапатит (КДГАП). Такие материалы производят в виде керамики или цементов. В то же время, свойства этих материалов могут отличаться между собой в зависимости от процедуры создания материала – керамика (спекание) и цемент (осаждение).

После перемешивания в виде порошка кальцийфосфатные материалы могут быть применены непосредственно в виде пасты, которая затем помещается непосредственно в дефект костной ткани (Schieker M. et al., 2008). В поисках биорезорбируемых материалов кальцийфосфатные материалы занимают одно из лидирующих мест и становятся все более популярными (Bohner M. et al., 2000; Bohner M., 2005; Burger E.L. et al., 2007; Tas A.C., 2008). В дополнение к биорезорбируемым свойствам этих материалов посредством остеокластической резорбции, а так же высокой биосовместимости, кальцийфосфатные материалы более специфичны для кости, составляя, таким образом, альтернативу керамическим имплантатам, используемых до настоящего времени (Bohner M. et al., 2000; Bohner M. et al., 2005; Mater J., 2008). При проведении реконструктивных операций важно учитывать скорость биодеградации материала имплантата. Очень быстрая резорбция может опередить процессы остеогенеза. В таком случае в области имплантата наблюдаются обширные участки фиброзной ткани. Керамика на основе ГАП подвергается биорезорбции медленнее, чем ТКФ. Существуют комбинированные биорезорбируемые материалы, в состав которых входит ГАП

и ТКФ. Преимуществом данного вида материала является совмещение твёрдости ГАП и возможности формирования депо кальция (за счёт биодеградации ТКФ). Благодаря изменению соотношения ТКФ и ГАП в материале можно регулировать скорость биорезорбции имплантационного материала (Larry L., 1998; Lew D., 2000).

Важной особенностью кальцийфосфатных материалов является возможность использования их в виде гранул. Это позволяет увеличить площадь поверхности материала, давая возможность использовать их в качестве депо лекарственных средств, что, в свою очередь, вызывает больший интерес к данному виду остеозамещающих материалов. В зарубежной литературе опубликовано мало данных о использовании КФМ в виде гранул для замещения обширных дефектов, и еще меньше данных о использовании таких материалов для замещения костного дефекта с асептически склерозированной стенкой (Steffen T. et al., 2001; Ooms E.M. et al., 2003; Kasten P. et al., 2004). В естественных условиях скорость резорбции пористых гранул может быть гораздо больше, чем в плотных или призматических блоках, изготовленных из того же материала (Bohner M., Baumgart F., 2004). W.R. Walsh с соавторами (2008) оценивали формирование кости и резорбцию имплантата на основе ТКФ-керамического имплантата. Исследователи использовали три вида ТКФ-материала с различной пористостью в гранулированной форме в стандартизованном костном дефекте большеберцовой кости у кроликов. Авторы смогли показать, что все три вида материала обладали остеокондуктивными свойствами и поддерживали образование новой костной ткани при резорбции имплантата. Образцы с наибольшей пористостью (90%) и самым большим размером пор (1–1000 мкм) биорезорбировались быстрее, чем другие материалы (пористость 75%, размерами пор 100-400 мкм) (Walsh W.R. et al., 2008). Таким образом, пористость имплантата и структура пор, по-видимому, играют важную роль в естественных условиях резорбции и врастании новообразованной костной ткани в имплантат.

Взаимосвязь между порами также имеют важное значение для интеграции новообразованной костной ткани в материал (Lu J.X. et al., 1999; Habibovic P. et al., 2005; Hing K.A. et al., 2005). Можно предположить, что гранулы кальцийфосфатных материалов имеют решающее преимущество по сравнению иными остеозамещающими материалами, так как благодаря их высокой удельной поверхности биологическая активность более выражена. Помимо этого, гранульные формы имеют большой потенциал в качестве носителей лекарственных средств (Bohner M. et al., 2005).

Таким образом, некоторые экспериментальные и клинические исследования показали, что кальцийфосфатные костнопластические материалы в виде гранул для замещения сложных по форме костных дефектов более предпочтительны (Walsh W.R., 2008; Chow L.C., 2009).

Одним из перспективных направлений является создание композитных материалов на основе бифазной керамики с использованием разных связующих компонентов, таких как белки коллагена с многоуровневой структурной организацией компонентов, биологически активных веществ, стволовых клеток (Su-Gran K. et al., 2001). Исследования показали, что использование таких многокомпонентных имплантатов позволяет приблизиться к структуре и свойствам тех или иных видов костной ткани (Васильев А.В. с соавт., 2004; Schutze-Moosgan S. et al., 2001; Su-Gran K. et al., 2001; Sugawara A., 2002).

В одном из исследований по изучению репаративных свойств кальцийфосфатных материалов, обогащенных низкомолекулярными неколлагеновыми белками, был проведен сравнительный анализ морфологической картины и элементного состава новообразованной костной ткани, формирующейся в искусственно созданных дефектах в проксимальных эпифизах большеберцовой кости кроликов. Дефекты костной ткани заполняли кальцийфосфатным соединением, содержащим низкомолекулярные неколлагеновые костные белки, имеющие различное сродство к ионообменникам. Авторами установлено, что формирование регенерата в дефекте происходило от

периферии к центру, а его элементный состав зависел от степени зрелости новообразованной костной ткани. Применение имплантационного материала, содержащего неколлагеновые костные белки, имеющие различное сродство к ионообменникам, показало отсутствие существенных изменений в содержании анализируемых элементов в костной ткани, окружающий дефект. Однако на начальных сроках эксперимента биорезорбция кальцийфосфатных материалов, содержащих низкомолекулярные неколлагеновые костные белки, имеющие сродство к катионообменникам, с последующим замещением дефекта костной ткани происходило быстрее по сравнению с группой, в которой костнопластический материал не имел сродство к ионообменникам (Лунева С.Н. с соавт., 2012, 2013).

Таким образом, на основе результатов экспериментальных и клинических исследований можно сделать вывод, что остеотропные материалы на основе ГАП и ТКФ по многим характеристикам превалируют над свойствами алло и ксеноматериалов, что позволяет достичь позитивных результатов при остеопластике костных дефектов. Вместе с тем, ГАП и ТКФ не полностью отвечают требованиям клиницистов из-за отсутствия выраженных остеоиндуктивных свойств, а низкая рентгеноконтрастность материала не позволяет чётко проследить процесс его ремоделирования (Подрушняк Е.П., 2000; Артюшкевич А.С., Руман Г.М., 2002). Для направленной регенерации костной ткани необходимо создать исходные условия для упорядоченной пролиферации остеогенных клеток и капилляров в заданном пространстве (Безруков В.М., Робустова Т.Г., 2000; Kawashita M. et al., 2000). Обязательными условиями при этом является присутствие биологически активных веществ, которые обеспечивали бы остеоиндукцию остеопластического материала для образования матрицы, на которой будет формироваться костная ткань. Кальцийфосфатные материалы имеют хорошие биосовместимые свойства по тестам проверки биоматериалов на токсичность, гиперчувствительность и канцерогенность. В значительной степени это обусловлено тем, что элементный состав КФМ является естественным для организма (Щепеткин И.А., 1995). Совокупность свойств

делает КФМ перспективным классом материалов для использования в травматологии и ортопедии, а также реконструктивной хирургии.

1.4.2. Костные цементы на основе фосфатов кальция

Костные кальцийфосфатные цементы (КФЦ) — продукты, образующиеся при смешивании порошков фосфатов кальция с водой или затворяющей жидкостью и приобретающие пастообразную консистенцию с последующим переходом в твердое состояние. КФЦ отличаются от традиционно используемых остеопластических материалов (керамические гранулы и блоки) тем, что являются пастообразующими и быстро затвердевают (Гурин А.Н. с соавт., 2011). Впервые идея использования и получения КФЦ была предложена W. Brown и L. Chow в 1983 г. КФЦ подразделяют на апатитовые и брушитовые. Апатитовые цементы получают, смешивая реагенты порошков с затворяющей жидкостью; в результате реакции получается карбонат-апатит или гидроксиапатит (ГАП) с различными примесями. Вначале они активно резорбируются (Лукин Е.С., 2006), но затем этот процесс замедляется, и апатитовый цемент может оставаться в стабильном состоянии более 12 мес. (Ohura K., 1996; Zins J.E., 2008). Апатитовые цементы превосходят брушитовые по прочности, однако брушитовые обладают более высокой кинетикой резорбции (Apelt D., 2004). А. Mirtchi с соавторами одними из первых получили брушитовый цемент, используя порошок β -трикальцийфосфата (β -ТКФ) и монокальций фосфат моногидрата (МКФМ) (Mirtchi A.A. et al., 1989). М. Bohner с соавторами (1996) создали аналогичный цемент. В дальнейшем были разработаны инъекционные брушитовые цементы. КФЦ, нашли широкое применение в костно-пластической хирургии и имплантологии (Ooms E.M. 2003; Jansen J., 2005; Arisan V., 2010 Komath M 2003), травматологии и в других областях медицины (Kenny S., 2003; Dorozhkin S.V. 2008; Chow L.C. 2009; Dorozhkin S.V. 2009;44:2343—2387; Dorozhkin S.V. 2010;31:1465—1485).

По проблеме инъекционных цемента написано множество обзоров (Temenoff J.S., Mikos A.G., 2000; Larsson S., 2002; Ambard A., Mueninghoff L., 2006; Suhm N., Gisepp A., 2008; Larsson S. 2010).

Разработаны цементы, способные замещать сложные по форме дефекты в нейрохирургии. Такие материалы разработаны специально для краниопластики и вертеброластики (Lim T.H., 2002; Genecov D., 2007; Zins J.E., 2007; Zins J.E., 2007; Zins J.E., 2008; Hofmann M.P. 2009). Костные цементы на основе фосфатов кальция активно используются хирургами в травматологии при лечении переломов различных локализаций в комбинации с остеосинтезом (Lobernhoffer P. et al., 2002; Bajammal S., 2008; Ryf C., 2009). Несомненным преимуществом КФЦ является способность переноса лекарственных веществ. Данное направление пользуется все большей популярностью (Ginebra M.P., 2006; Hofmann M.P., 2009). М. Bohner с соавторами (2005) отметили, что КФЦ чаще становятся предметом исследования, чем кальцийфосфатная керамика. Такой интерес к КФЦ вызван тем, что они обладают следующими преимуществами перед керамическими материалами:

- обладая нанокристаллической структурой, имеют очень большую удельную площадь поверхности — до $100 \text{ м}^2/\text{г}$, тогда как у керамических гранул она не превышает $1 \text{ м}^2/\text{г}$;
- КФЦ делают возможным синтез гранул и блоков при комнатной температуре;
- текучесть способствует введению цемента при помощи малоинвазивных хирургических техник, менее агрессивных, чем традиционные оперативные методы;
- идеальное прилегание к поверхности нанесения дает хороший контакт между костью и цементом даже в геометрически сложных местах повреждений;

- поскольку реакция затвердевания, которая протекает в естественных условиях, представляет собой растворение и выделение вещества в виде твердого осадка, в большинстве случаев продуктом реакции является ГАП с высокой микропористостью и по структуре сходный с природными апатитами, благодаря чему КФЦ обладают большей реакционной способностью, чем кальцийфосфатная биокерамика;
- затвердевание КФЦ при комнатной температуре позволяет добавлять в смесь различные лекарственные вещества: от антибиотиков и противовоспалительных средств до факторов роста (костных морфогенетических белков); это свойство наделяет КФЦ большим потенциалом в области контролируемой доставки лекарственных веществ к месту дефекта костной ткани (Ginebra M.P. 2006).

Однако наряду с преимуществами, КФЦ имеют ряд недостатков, к которым можно отнести слабую механическую прочность, особенно у брушитовых цемента; обязательное давление при перемешивании, что, в свою очередь, вносит ряд ограничений по применению данных цемента (Ambard A., 2006). Несмотря на это, данный вид биорезорбируемых материалов представляет, несомненно, большой интерес исследователей.

1.4.3. Материалы на основе сульфата кальция

Сульфат кальция – синтетический материал для восстановления костной ткани с длинной историей безопасного применения в медицине, которая насчитывает более 110 лет. В 1892 году Н. Dreesmann впервые использовал сульфат кальция для заполнения костных полостей, вызванных туберкулезом (Dreesmann H., 1892). С медицинской точки зрения, сульфат кальция – это материал, обладающий высокой биосовместимостью и остеокондуктивными свойствами. Данные наблюдений подтверждают положительные свойства сульфата кальция в регенерации костной ткани (Pecora G.E., 1998; Yoshikawa G., 2002), благодаря пластичности и полной резорбции с последующим

ремоделированием и формированием новой костной ткани. В экспериментах подтверждено, что сульфат кальция стимулирует остеогенез при условии непосредственного контакта с костью или надкостницей (Coetzee A.S., 1980). В дальнейшем было установлено, что остеогенез возможен в результате взаимодействия материала с подлежащей, хорошо кровоснабжаемой костью или надкостницей, после чего происходит замещение материала новообразованной костной тканью (Silveira R.L., 2008).

Благодаря этим свойствам материалы на основе сульфатов кальция пользуются популярностью среди хирургов. Одним из таких материалов на основе сульфата кальция для замещения костных дефектов является OSTEOSSET. В исследовании по применению препарата OSTEOSSET T, для замещения костных полостей при лечении хронического остеомиелита Линник С.А. с соавторами на большом клиническом материале при лечении хронического остеомиелита определили его роль и возможность применения (Линник С.А. с соавт., 2009). Авторами обоснована и показана восстановительная роль препарата OSTEOSSET при дефектах пораженной остеомиелитом кости. По данным авторов, в подавляющем большинстве случаев удалось добиться перестройки биодеградируемого материала. Однако во всех случаях проводилась радикальная хирургическая обработка очага инфекции до жизнеспособных, кровоточащих тканей, в связи с чем нет достоверных данных о способности материалов на основе сульфатов кальция подвергаться реорганизации в условиях костного дефекта, имеющего склеротическую или фиброзную стенку.

1.4.4. Углеродная биокерамика

В конце 60-х годов прошлого века были исследованы материалы, в состав которых входили стекловидный углерод (C) и углеродистый кремний (C-Si) (Bokros J., 1969). Одним из главных их достоинств является инертность по отношению к живым тканям (Зарацян А.К., Тумян С.Д., 1988; Becker D., 1984). В конце 20-го столетия вновь вернулся интерес исследователей к углеродным материалам, данный вид материалов стали использовать для изготовления

ортопедических имплантатов (Cook S., 1999; More R., 2004). Существование углерода в самых разнообразных структурных формах дает возможность создавать конструкции с заданными свойствами: углеродные волокна, ленты, войлок, пену, углепластик, углекерамику, различные композиты углерода (Золкин П.И. с соавт., 2000). В результате появляется возможность целенаправленно создавать имплантируемые конструкции, наилучшим образом отвечающие всему спектру предъявляемых требований. Результаты исследования материалов на основе углерода выявили у них следующие свойства: биосовместимость и биологическую инертность, простоту и доступность в изготовлении, отсутствие токсичности и канцерогенности, устойчивость к воздействию биологической среды, высокие механические характеристики, возможность индивидуального подбора, удобство хранения и стерилизации (Золкин П.И. с соавт., 2000; Qiu Y.S., 2002). Так, например, использование материалов на основе композитов углеродных трубок с полимерами позволяет создавать биосовместимые имплантаты. Упругие модули углеродных материалов близки к костным, а в ходе тестов *in vitro* не наблюдалось ухудшения прочностных свойств. Интересным материалом является углеродный композит, армированный углеродными волокнами. Его механические свойства близки к характеристикам кости, в зависимости от микроструктуры материала, которая легко контролируется в широких пределах (Argal S., 2006). Углеродные биоматериалы и композиты на основе графита нашли применение в сердечнососудистой хирургии (части клапанов, покрытия для граничащих с кровью поверхностей и пр.) (Ratner B., 2004). Возможно, более глубокое изучение механических свойств материалов этого класса в дальнейшем позволит разрабатывать ортопедические имплантаты, обладающие, помимо долговременной биологической совместимости и оптимального модуля упругости, достаточной прочностью и износостойкостью (Cook S. et al., 1999; Ratner B et al., 2004).

Несмотря на все достоинства данного вида материалов, использование углеродных материалов и композитов для замещения костных дефектов со

склерозированной стенкой имеет меньший интерес в связи с отсутствием биологической активности.

1.5. Биоактивные морфогенетически обогащенные остеозамещающие материалы

Для того чтобы повысить биологическую активность имплантационных материалов на основе сульфатов либо фосфатов кальция и придать им остеоиндуктивные свойства, материалы обогащают рекомбинантными костными морфогенетическими белками, факторами роста или стволовыми клетками. Впервые описанные в 1965 году костные морфогенетические белки (BMP) принадлежат к трансформирующим факторам роста β группы, которые вовлечены в несколько этапов эмбрионального органогенеза и различных стадий внутримембранного и эндохондрального остеогенеза (Urist M.R. 1965). BMP, являются наиболее известными прототипными факторами роста костной ткани (Reddi A.H. et al., 2001; Gamradt S.C., 2006). Формирование костной ткани происходит путем регулирования дифференциации остеопрогениторных клеток после воздействия BMP (Derner R., 2005; Bessa P.C., 2008; Kanakaris N.K., 2008). Применение морфогенетического белка костной ткани в последнее время стало эффективным средством в костной реконструктивной хирургии в силу своих особенностей (Friedlaender G., 2004; Termaat M.F., 2005). Важно отметить, что первые клинические исследования с использованием обогащенной морфогенетическими белками BMP-2 коллагеновой губки, показали многообещающие результаты (Govender S. et al., 2002; Jones A.L., 2006). В настоящее время в клинической практике из морфогенетических белков костной ткани используется BMP-2 и BMP-7 (Mont M.A., 2004; Zhou A.J., 2007; Weimin P., 2013). Тем не менее, существуют некоторые ограничения в клиническом применении BMP.

Во-первых, BMP-2 может потерять свою биологическую активность из-за его короткого периода полураспада (Takahashi Y., 2005). Кроме того, требуются большие дозы BMP-2 для эффективного клинического результата из-за его

быстрой потери путем диффузии (Carter T.G., 2008). Такие ограничения требуют больших доз BMP-2, что приводит к высокой стоимости лечения и нежелательным побочным эффектам, в том числе чрезмерному разрастанию кости и нежелательным иммунным реакциям (Shields L.B., 2006).

Кроме того, недавние клинические данные свидетельствуют о том, что использование BMP-2 не существенно способствует репарации диафизарной зоны длинных костей. Н.Т. Аго с соавторами (2011) пришли к выводу о том, что репарация большеберцовой кости при открытых переломах с использованием фиксации интрамедуллярным стержнем, не была значительно ускорена добавлением резорбируемой коллагеновой губки, обогащенной BMP-2. Кроме того, исследование показало, что при использовании материалов, обогащенных BMP-2, отмечался более высокий уровень инфекционных осложнений.

Помимо BMP-2, в качестве стимулятора остеогенеза может быть использован BMP-7, который является членом трансформирующего фактора роста β (TGF- β). Он производится мезенхимальными клетками-предшественниками, остеобластами и хондроцитами и обладает значительными остеоиндуктивными свойствами. Это побуждает миграцию и пролиферацию мезенхимальных клеток и их дифференцировку в костные клетки (Pecina M., 2001; Pecina M., 2003; Spiro A.S., 2010). Роль рекомбинантного человеческого костного морфогенетического белка-7 в стимуляции репаративного остеогенеза была широко оценена уже достаточно давно в доклинических исследованиях (Cook S.D., 1995). После того, как BMP-7 был утвержден FDA для лечения несросшихся переломов большеберцовой кости в 2001 году, его эффективность была проверена в ряде рандомизированных (Friedlaender G.E., 2001; Bilic R., 2006; Kanakaris N.K., 2008) и больших клинических исследованиях (Dimitriou R., 2005; Ronga M., 2006; Giannoudis P.V., 2007) с положительными результатами от 81% до 92%. Его эффективность была оценена при лечении различных длительно несрастающихся переломов длинных костей с обнадеживающими результатами (Pecina M., 2003; Dimitriou R., 2005; Kanakaris N.K., 2008).

Существует и другой способ ускорения регенерации костной ткани – использование обогащенной тромбоцитами плазмы (platelet-rich plasma – PRP). PRP содержит ряд факторов роста, которые могут стимулировать пролиферацию и дифференцировку клеток остеогенной линии. Первое использование PRP для восстановления костной ткани описал в 1998 году R.E. Marx. Он сообщил, что в серии из 88 случаев дефектов нижней челюсти выполнялась костная пластика аутокостью, в половину используемых ауотрансплантатов была добавлена PRP. Исследования на сроках 6 месяцев показали значительное увеличение зрелости и консолидации трансплантата у пациентов, получавших PRP. Эти результаты были подтверждены при помощи биопсии кости через 6 месяцев, которые показали значительное увеличение плотности трабекулярной кости в зоне трансплантата, обогащенного PRP. Впоследствии в нескольких доклинических исследованиях была выявлена отчетливая способность к костному ремоделированию трансплантата, обогащенного PRP (Jensen T.B., 2005). Так же PRP применялся с коллагеном и другими остеозамещающими материалами в зависимости от требований при том или ином виде костного дефекта (Sarkar M.R, 2006).

Результаты этих исследований неоднозначны. Согласно полученным данным, костное ремоделирование с использованием костнопластического материала, обогащенного только PRP, было на порядок выше по сравнению с другими материалами. Одна из причин такого расхождения между исследованиями было связано в различиях в протоколах PRP активации (Intini G., 2009). Интересно, что сравнение ауотрансплантатов, трансплантатов, обогащенных PRP, а также трансплантатов, обогащенных костными морфогенетическими белками (BMP), примененных для восполнения дефектов нижней челюсти у крыс, показало лучшие результаты с BMP, но не PRP (Roldan J.C., 2004). В литературе было еще несколько сообщений о клинических исследованиях в области челюстно-лицевой хирургии вслед за работой Маркса. В то время как некоторые из этих исследований показали положительный эффект PRP, большинство все же не выявили никакого эффекта (Raghoobar G.M., 2005). В одном из мета-анализов использования PRP для костной пластики указано

небольшое, но значимое увеличение шансов для повышенного ремоделирования костного имплантата, но не влияющего на последующую выживаемость имплантата (Bae J.H., 2011), в то время как в другом мета-анализе сделан вывод, что не было никакого существенного влияния PRP на усиление регенерации кости (Esposito M. et al., 2010). Было несколько сообщений о клинических исследованиях с использованием человеческих PRP в различных ортопедических операциях. Положительный эффект PRP был описан при использовании в дистракционном остеогенезе, хотя на результаты этого исследования, возможно, оказало влияние самостоятельного выбора лечения (Kitoh H., 2007). В рандомизированном исследовании по остеотомии проксимального отдела большеберцовой кости с использованием PRP, D. Dallari с соавторами (2010) сообщили об улучшении остеоинтеграции при последующем наблюдении до 1-го года и значительном увеличении формирования костной ткани на сроке 6 недель, подтвержденным биопсией. Так же сообщалось, что PRP оказывал положительное влияние на сращение переломов и замедленную консолидацию (Sanchez M., 2009). Тем не менее, рандомизированные клинические испытания показали, что в 68,3% случаев был достигнут положительный результат при использовании PRP по сравнению с 86,7% с использованием BMP-7 (Calori G.M., 2008). Так же в проспективном рандомизированном исследовании, посвященном применению PRP при пластике коленного сустава, не обнаружено существенного клинического эффекта (Horstmann W.G., 2011).

Систематический обзор использования PRP позволил сделать вывод, что хотя использование PRP при лечении костных дефектов было безопасным, но существенных доказательств положительного влияния на ремоделирование имплантата, обогащенного PRP, не получено (Griffin X.L., 2009).

1.6. Резюме

Таким образом, исходя из проведенного нами анализа рынка остеозамещающих материалов, можно сделать следующие выводы. Во-первых, все применяемые остеозамещающие материалы имеют как положительные свойства, такие как биологическая активность, возможность моделирования, прочность, трещинностойкость, способность выполнять функцию депо лекарственных препаратов; так и отрицательные свойства, такие как возможность негативных биохимических реакций со стороны биологических тканей, неспособность переносить адекватную нагрузку, вызывая костную резорбцию вокруг имплантата, отсутствие контроля резорбтивных свойств остеозамещающих материалов. Во-вторых, необходимы дальнейшие исследования по созданию материалов с заранее заданными свойствами для лечения определенных видов костных дефектов, позволяющих минимизировать негативные свойства остеозамещающих материалов. Одними из наиболее перспективных остеозамещающих материалов, на наш взгляд, являются препараты на основе фосфата кальция с высокопористой структурой гранул, благодаря своей биологической активности и высокой остеогенной реорганизационной способности.

В доступной научной литературе мы не обнаружили публикаций с обоснованием выбора оптимального биорезорбируемого материала для замещения костных дефектов, имеющих измененную стенку в виде склерозирования либо фиброзного перерождения. Из этого следует, что для решения проблемы замещения костного дефекта с асептически склерозированной либо фиброзно-измененной костной стенкой необходимо дальнейшее, более детальное изучение данного вопроса. Этой актуальной теме посвящено настоящее исследование.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Планирование исследования

Работа выполнена в ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России. Исследование состояло из двух частей – экспериментальной и клинической.

Экспериментальные исследования проводили в двух сериях.

Для корректного выполнения эксперимента в первой серии на 6 животных разработана оригинальная модель костного дефекта со склерозированной стенкой. Затем на 60 животных была проведена вторая серия исследований – эксперименты с моделированием двух типов дефектов костной ткани (хронического и острого) с последующей пластикой этих дефектов различными биорезорбируемыми материалами. В контрольной группе создавали острый дефект костной ткани, замещение дефекта исследуемыми материалами не выполняли. Хронический дефект кости с зоной склерозирования стенок замещали сульфатом кальция и β -трикальцийфосфатом в разных группах, острый костный дефект без зоны склероза с замещали теми же костнопластическими материалами. В этой серии опытов определяли степень резорбции биорезорбируемых материалов, способность их к реорганизации в условиях недостаточного кровоснабжения, а также оценивались количественные характеристики зоны регенерации в области дефекта костной ткани, такие как количество новообразованной костной ткани, наличие фиброза, зона склероза. Во всех опытных группах с целью оценки реакции биорезорбируемого материала на металлический имплантат в левой нижней конечности через сформированный дефект проводили спицу.

Основная особенность второй серии исследований состояла в проведении экспериментальной оценки реорганизационной способности остеозамещающих материалов в условиях асептически склерозированной стенки хронического костного дефекта в сравнении со стандартизированным острым дефектом кости.

На втором этапе работы был проведен ретроспективный анализ историй болезни 62 пациентов, подвергшихся оперативному лечению по поводу остеонекроза головки бедренной кости (ГБК) в РНИИТО им. Р.Р. Вредена с 2006 по 2014 гг. Всем пациентам в плановом порядке была выполнена декомпрессия очага остеонекроза головок бедренных костей с костной пластикой остеозамещающими материалами. Семнадцати (27,4%) пациентам выполнена двусторонняя декомпрессия головок бедренных костей. Монолатеральные оперативные вмешательства выполнены 45 (72,6%) пациентам. Исходя из этого, количество оперативных вмешательств и соответственно наблюдений составило 79 случаев.

Из всех случаев декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости в 31 (39,2%) наблюдении выполняли обработку очага при помощи кюретки, данные наблюдения составили первую группу. Во вторую группу вошли 48 случаев (60,7%) выполнения обработки очага остеонекроза с помощью специального инструмента «Core Decompression Rimmer» фирмы «Wright Medical». Помимо способа обработки очага остеонекроза, все клинические случаи разделены на 3 группы в зависимости от типа используемого остеозамещающего материала после обработки очага остеонекроза. В первой группе заполнение дефекта выполняли гранулированным материалом Calciresorb на основе кальций сульфата (Ceraver, France), во второй группе – с помощью композитного затвердевающего материала PRO-DENCE (Wright Medical, USA), представляющего комбинацию сульфата кальция и β -трикальцийфосфата (CaSO_4 – 75%, CaPO_4 – 25%), в третьей группе для замещения дефекта использовалась затвердевающая паста cyclOS Putty (Mathys, Switzerland) на основе β -трикальцийфосфата.

Функциональные результаты в ретроспективных группах оценивали путем заполнения оценочной шкалы Oxford Hip Score в отдаленные сроки после декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости. Полноценность заполнения очага остеонекроза после замещения биорезорбируемыми

материалами оценивали по данным послеоперационных лучевых исследований оперированного сустава. Так же нами анализированы общие параметры хирургической операции: длительность, объем кровопотери, наличие интра- и послеоперационных осложнений.

2.2. Материалы экспериментальных и клинических исследований

2.2.1. Экспериментальная часть исследования

Экспериментальная часть диссертационной работы была выполнена на базе экспериментально-морфологического отделения РНИИТО им. Р.Р. Вредена.

Исследование проводилось на 66 половозрелых кроликах породы Шиншилла. В исследовании использовались обе задние лапы животного (132 макропрепарата дефекта костной ткани). Все особи были женского пола. Возраст животных в среднем составил 7 месяцев (диапазон 6–8 месяцев). Масса тела объектов исследования (животных) составил в среднем 2650 г. (диапазон 2500–2800 г). Из изложенного видно, что объекты исследования существенно не различались по массе, полу и возрасту. Это позволило проводить корректные исследования параметров реорганизации биodeградируемых материалов в разных условиях.

2.2.2. Формирование групп экспериментального исследования

Модель хронического костного дефекта (со склерозированной стенкой) – животные, которым выполняли создание костного дефекта со склерозированной стенкой на обеих нижних конечностях (6 кроликов).

В контрольную группу вошли животные, которым создавали хронический дефект костной ткани со склерозированной стенкой и острый дефект без зон склероза на разных конечностях (12 кроликов).

1-я опытная группа – животные, которым создавали острый дефект в проксимальном отделе голени без склерозирования стенок, в который укладывали сульфат кальция (12 кроликов).

2-я опытная группа – аналогична первой, за исключением того, что в качестве биорезорбируемого материала использовали β -трикальцийфосфат (12 кроликов).

3-я опытная группа – животные, у которых создавали хронический дефект костной ткани со склерозированной стенкой на обеих конечностях. После создания такого дефекта производили укладку сульфата кальция в обе конечности (12 кроликов).

4-я опытная группа аналогична предыдущей группе за исключением того, что в качестве биорезорбируемого материала использовали β -трикальцийфосфат (12 кроликов).

Распределение животных по срокам выполнения исследований представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение животных (конечностей) по группам и срокам выполнения исследований

Группа	Срок лучевых и морфологически исследований				Всего
	45-е сутки	90-е сутки	135-е сутки	180-е сутки	
Модель хронического дефекта костной ткани со склер. стенкой	3 (6)	3 (6)	-	-	6 (12)
Контрольная группа	3 (6)	3 (6)	3 (6)	3 (6)	12 (24)
1-я опытная	3 (6)	3 (6)	3 (6)	3 (6)	12 (24)
2-я опытная	3 (6)	3 (6)	3 (6)	3 (6)	12 (24)
3-я опытная	3 (6)	3 (6)	3 (6)	3 (6)	12 (24)
4-я опытная	3 (6)	3 (6)	3 (6)	3 (6)	12 (24)
Итого					66 (132)

Эвтаназию для забора материала на морфологическое исследование выполняли на 45-е, 90-е, 135-е и 180-е сутки после операции.

2.3 Методы экспериментальной части исследования

2.3.1. Методика лучевых исследований

Всем животным опытных и контрольных групп выполняли рентгенологические исследования в послеоперационном периоде. Укладку выполняли в положении животного на спине с центрацией рентгеновских лучей на область коленных суставов. Рентгенографию в боковой проекции выполняли в положении животного на боку, держа за задние лапы. Рентгенологические исследования выполняли в двух стандартных проекциях в контрольные сроки (см. раздел 2.2.3). Для выполнения рентгенографии использовали аппарат «Phillips Diagnost». Условия съемки: 42 kV, 5.00 mAs, 22,9 ms. Фокусное расстояние составляло 1 м. При рентгенологическом исследовании у животных оценивали:

- 1) границы костного дефекта,
- 2) размер дефекта кортикальной пластинки,
- 3) размер зоны заполненной гранулами материала,
- 4) характер содержимого костной полости,
- 5) зоны просветления в дефекте,
- 6) признаки реорганизации.

Лучевые исследования выполняли в следующие сроки:

На 1-е сутки после операции – для определения состоятельности формирования костного дефекта, оценка характера заполнения костной полости костнопластическим материалом.

На 45-е сутки после операции – для динамического наблюдения за формированием склерозирования костной стенки в группах животных с созданием хронического дефекта, имеющего склерозированную костную стенку,

для оценки реорганизационных процессов в группах животных с наличием остеозамещающих материалов в костной полости, а так же в контрольной группе для динамического наблюдения за степенью костной репарации.

На 90-е сутки после операции (1-е сутки после удаления костного цемента в группах животных с созданием хронического костного дефекта со склерозированной стенкой) – оценка формирования костной полости со склерозированной стенкой. Оценка реорганизационных процессов в группах животных с наличием остеозамещающих материалов в костной полости, а так же в контрольной группе для динамического наблюдения за степенью костной репарации.

В последующем рентгенограммы выполняли на 135-е (45-е сутки после удаления костного цемента в группах животных с созданием костной полости со склерозированной стенкой), 180-е (90-е сутки после удаления костного цемента в группах животных с созданием хронического костного дефекта со склерозированной стенкой). Далее для оценки реорганизационных процессов в группах животных с наличием остеозамещающих материалов в костном дефекте, а так же в контрольной группе для динамического наблюдения за степенью костной репарации лучевые исследования выполняли на 135-е и 180-е сутки после удаления костного цемента.

2.3.2. Методика морфологических исследований

Морфологические исследования выполнены в экспериментально-морфологическом отделении РНИИТО им. Р.Р. Вредена.

Для проведения морфологического исследования после эвтаназии животных производили забор фрагмента проксимального отдела большеберцовой кости.

Материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После фиксации декальцинировали в 25% растворе органической кислоты «Трилон Б».

После традиционной проводки и заливки в парафин изготавливали серийные срезы толщиной 8 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван Гизону. Для выявления кислых мукополисахаридов использовали гистохимическую окраску препаратов альциановым синим.

Микроскопическое исследование проводили с помощью светового микроскопа МИКМЕД-2 с увеличением в 40, 100, 200 и 400 раз. Оценивали состояние костной ткани, а также костнопластический материал.

В каждом исследуемом срезе оценивали: 1) наличие фиброзной капсулы, 2) площадь костных балок, 3) площадь фиброзной ткани, 4) площадь костного мозга, 5) количество макрофагов. Для вычисления средневзвешенного показателя в каждом срезе подсчеты показателей проводили в трех полях зрения.

С целью количественной оценки изменений в костной ткани большеберцовой кости производили гистоморфометрическое исследование. Визуализацию, оптическое изображение и гистоморфометрический анализ микрообъектов производили в ручном режиме. Относительную площадь костных балок вычисляли при помощи специальной морфометрической сетки. В каждом срезе измерения производили в трех полях зрения при увеличении $\times 100$. Количество скоплений макрофагов вычисляли их подсчетом при визуальном анализе среза. Количество костных балок и фиброзной ткани, определяли при увеличении в 100 раз.

2.3.3 Методика клинических исследований

После проведенных оперативных вмешательств животных наблюдали в течение всего срока, от 45 до 180 суток с момента операции, в зависимости от их принадлежности к группам. При этом следили за общим состоянием (активность, аппетит, физиологические отправления), а также оценивали состояние послеоперационной раны.

После повторных операций животных наблюдали в течение всего послеоперационного периода до выведения их из эксперимента. При этом

обращали внимание на общее состояние, оценивали локальный статус: выраженность отека на уровне сегмента, состояние мягких тканей в области проведенного оперативного вмешательства. Кроме этого следили за особенностями передвижения животных и функцией суставов.

2.4. Создание модели хронического костного дефекта со склерозированной стенкой

В условиях стерильной операционной экспериментальной лаборатории, под внутривенным наркозом (Sol. Ketamini 3% 4 ml + Sol. relanium 2 ml) животное укладывали на спину, привязывали к операционному столу за передние и задние конечности (рис. 1).



а

б

Рис. 1. Укладка животного перед операцией: а – положение животного на операционном столе; б – область операционного поля после обработки антисептиком

Создание костного дефекта выполняли на обеих задних конечностях. После трехкратной обработки операционного поля раствором йода из кожного разреза длиной 2 см по передневнутренней поверхности проксимального отдела обеих голеней кроликов производили доступ к большеберцовой кости (рис. 2). При помощи стоматологического бора, под углом 45° относительно поверхности кости, круговыми движениями формировали трепанационное отверстие диаметром 8 мм и глубиной 10 мм. Далее использовали дополнительный бор диаметром 8 мм. Бор нагревали на пламени горелки не менее 3-х минут до

температуры не менее 100°C, после чего производили коагуляцию стенок ранее сформированного костного дефекта. После остывания бора в костном дефекте бор извлекали. Следующим этапом выполняли замешивание костного цемента (DePuy CMW3) согласно общепринятым рекомендациям. До момента начала полимеризации костного цемента, путем скатывания из него формировали шарик диаметром не менее 10 мм. Далее, не дожидаясь схватывания цемента, костный дефект заполняли готовым пластичным цементным шариком до момента его полимеризации. В результате последующей полимеризации костного цемента происходило дополнительное температурное воздействие на стенку сформированного костного дефекта (рис. 2).



Рис. 2. Заготовленный цементный «шарик» (слева); дефект заполнен костным цементом (справа)

После окончательной полимеризации цемента рану промывали раствором хлоргексидина, после чего ушивали, затем повторно обрабатывали растворами антисептиков (йод, спирт). Всем животным в первые сутки после оперативного вмешательства выполняли контрольные рентгенограммы обеих конечностей в двух проекциях (рис. 3).



Рис. 3. Контрольные рентгенограммы в двух проекциях области проксимального отдела голени в первые сутки после операции

В послеоперационном периоде кроликов помещали по трое в клетки габаритами 100 x 100 x 50 см. На 45-е сутки животным выполняли очередной рентген-контроль в стандартных укладках. В срок 90 суток от момента укладки цемента в область дефекта костной ткани, на наш взгляд, происходило достаточное созревание рубцовой ткани по периферии костного дефекта, в связи, с чем на 90-е сутки мы выполняли повторное оперативное вмешательство с целью удаления костного цемента.

Второй этап оперативного вмешательства был выполнен в условиях стерильной операционной экспериментальной лаборатории под внутривенным наркозом (Sol. Ketamini 3% 4 ml + Sol. relanium 2 ml) описанным выше способом укладки животного на операционный стол (см. рис. 1). После трехкратной обработки операционного поля раствором йода из кожного разреза длиной 2 см по старому послеоперационному рубцу производили доступ к проксимальному метаэпифизу большеберцовой кости. При помощи бора выполняли краевое экономное высверливание периферии костного цемента на уровне кортикальной пластинки (рис. 4 а). После высверливания краев кортикальной пластинки костный цемент без технических трудностей и без повреждения подлежащей капсулы удаляли из сформированной ранее полости (рис. 4 б).



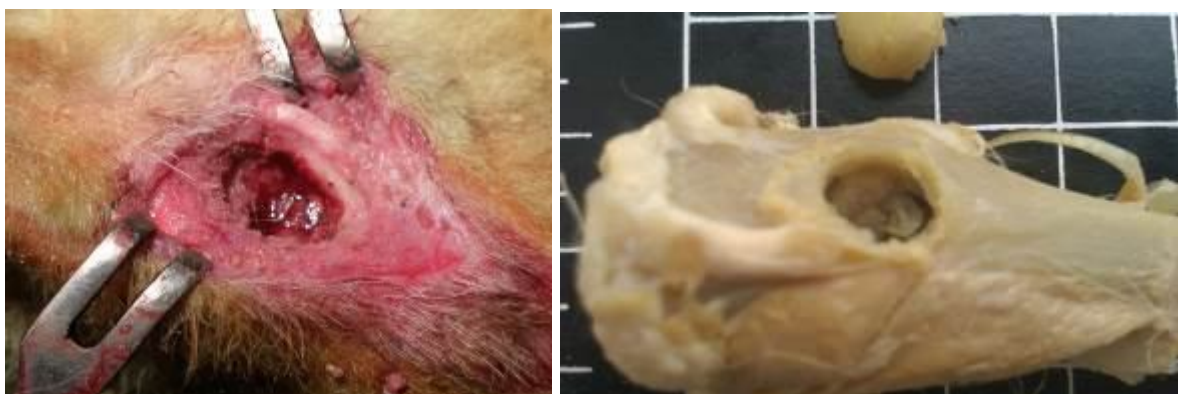
а

б

Рис. 4. Выполнение второго этапа операции: а – процесс высверливания костного цемента; б – костный цемент после извлечения из полости

В зоне прилегания костного цемента к подлежащим тканям образовывалась зона склероза (рис. 5 а), которая отчетливо видна на макропрепаратах (рис. 5 б), что подтвердилось морфологически в виде наличия по периферии грубоволокнистой соединительной ткани с большим количеством костных балок, ориентированных относительно стенки костного дефекта вплоть до достижения инкапсуляции (рис. 6).

Таким образом, была получена модель асептического костного дефекта со склерозированной костной стенкой.



а

б

Рис. 5. Вид костного дефекта со склерозированной стенкой:
а – сформированная модель костного дефекта со склерозированной стенкой;
б – макропрепарат модели костного дефекта со склерозированной стенкой

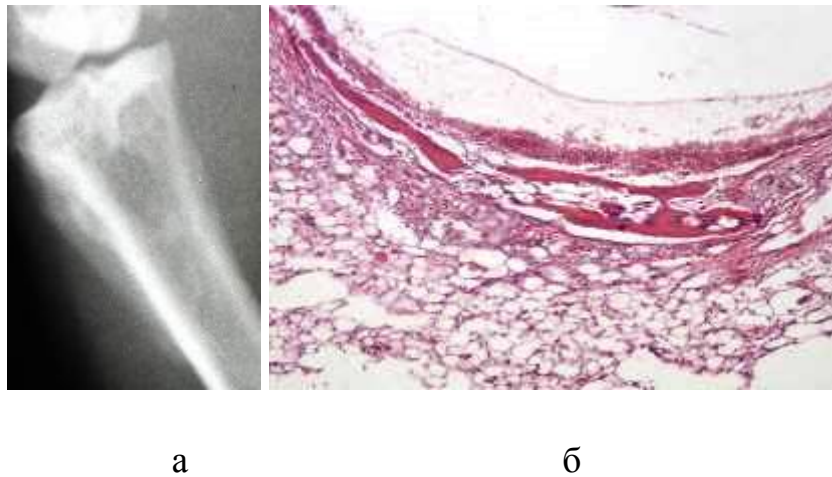


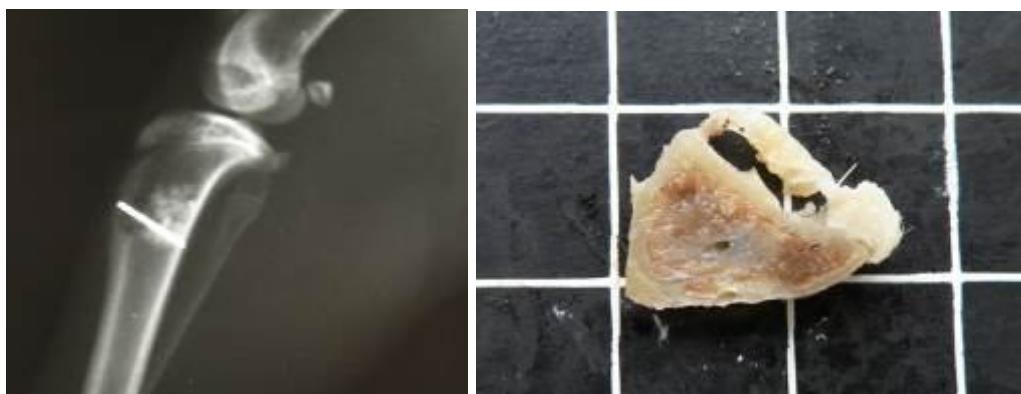
Рис. 6. Рентгенограмма и микропрепарат на 45-е сутки в группе с моделированием склероза стенки: а - рентгенограмма дефекта костной ткани; б - микропрепарат дефекта костной ткани (окраска гематоксилином, увеличение x 100)

2.4.1. Методика создания острого костного дефекта с несклерозированной стенкой

В условиях стерильной операционной экспериментальной лаборатории, под внутривенным наркозом (Sol. Ketamini 3% 4 ml + Sol. relanium 2 ml) животное укладывали на спину, привязывали к операционному столу за передние и задние конечности (см. рис. 1). После трехкратной обработки операционного поля раствором йода из кожного разреза длиной 2 см по передневнутренней поверхности проксимального отдела обеих голени кроликов производили доступ к большеберцовой кости. Создание костной полости выполняли на обеих нижних конечностях. В проксимальном метаэпифизе голени кролика по переднемедиальной поверхности при помощи бора диаметром 8 мм формировали трепанационное отверстие глубиной 10 мм. Таким образом, мы получали костную полость с неизменной стенкой, в которую затем укладывались различные биорезорбируемые материалы согласно целям и задачам исследования.

С целью имитации металлического имплантата в зоне дефекта в опытных группах поперечно через дефект проводили спицу Киршнера. После откусывания выступающих над кожей краев спицу укрывали в мягких тканях и выполняли

контрольные рентгенограммы (рис. 7 а). Удаление спицы не производили вплоть до выведения животного из эксперимента (рис. 7 б).



а

б

Рис. 7. Костный дефект с поперечной спицей Киршнера: а – рентгенограмма костной полости животного одной из опытных групп с проведенной через дефект спицей Киршнера; б – общий вид макропрепарата костной полости после удаления спицы

2.5. Клиническая часть исследования

В период с 2006 по 2014 гг. на базе клиники РНИИТО им. Р.Р. Вредена прооперировано 62 пациента (79 суставов) с диагнозом «остеонекроз головки бедренной кости». Соотношение пациентов мужского и женского пола было 2:1 (39 мужчин и 23 женщины). Средний возраст больных составил $37,4 \pm 9,1$ (от 18 до 60) лет. Ни один из пациентов ранее не был оперирован на этом суставе. Во всех случаях диагноз был подтвержден с помощью МРТ, а объем очага уточнялся на основании данных КТ. Только у 17,7% больных (11 пациентов – 17 суставов) диагноз был поставлен на ранних стадиях заболевания.

Все больные осматривались терапевтом, устанавливалась сопутствующая патология. При необходимости проводились консультации другими специалистами: неврологом, эндокринологом, кардиологом, пульмонологом, урологом.

При оценке ортопедического статуса использовали классическую схему обследования. Оценивали положение и опороспособность конечности, амплитуду движений, состояние мышечного аппарата, укорочение конечности, функциональное состояние контралатерального тазобедренного и коленных суставов, поясничного отдела позвоночника. Отмечали нуждаемость больного в использовании дополнительной опоры при ходьбе (трость, костыли или ходунки). Диагностировали симптом Тренделенбурга на стороне поражения тазобедренного сустава. Определяли абсолютное, относительное и опорное укорочения нижней конечности на стороне поражения. Отмечали наличие гипотрофии мышц бедра и тазового пояса (измерительной лентой определяли окружность бедер). Определяли амплитуду движений тазобедренных, коленных и голеностопных суставов. Устанавливали наличие неврологических нарушений нижних конечностей. Из анамнеза устанавливали длительность заболевания, влияние заболевания на качество жизни и возможность самообслуживания.

Критериями исключения из исследования являлись предыдущие операции в области исследуемого сустава.

Функцию тазобедренного сустава в послеоперационном периоде оценивали по оценочной шкале опросника «Oxford Hip Score», градация которого представлена следующим образом:

Оценка от 0 до 19: признаки тяжелого поражения тазобедренного сустава. Может являться основанием к выполнению тотального эндопротезирования тазобедренного сустава.

Оценка 20 до 29: признаки умеренного поражения тазобедренного сустава. Требуется детального обследования для решения о дальнейшей тактике лечения.

Оценка 30 до 39: признаки легкого поражения тазобедренного сустава.

Оценка 40 до 48: удовлетворительная функция тазобедренного сустава.

Основываясь на представленном опроснике, в послеоперационном периоде результаты лечения оценивались в баллах.

2.5.1. Лучевые методы исследования клинической части

Нами была выполнена оценка рентгенограмм 62 пациентов, которым производилась декомпрессия очага остеонекроза головок бедренных костей. Всем пациентам при поступлении в клинику выполняли рентгенографию по общепринятой схеме:

- обзорная рентгенография таза;
- рентгенография тазобедренного сустава в двух проекциях: прямой и боковой;
- компьютерная томография тазобедренных суставов.

Во всех случаях при выполнении рентгенографии использовали рентгеноконтрастный маркер (линейку) для коррекции проекционного увеличения на снимках во время предоперационного планирования. Рентгеновская трубка располагалась на расстоянии 110 см от пациента. Укладку выполняли в положении пациента на спине с центрацией рентгеновских лучей на область исследуемого сустава. При выполнении обзорной рентгенографии таза центрацию лучей проводили на крестец. При этом конечности должны быть вытянуты, стопы ротированы внутрь. Рентгенографию в боковой проекции выполняли в положении пациента на боку на стороне пораженной конечности с центрацией лучей на середину паховой складки. По данным рентгенологического обследования подтверждали диагноз. Проводили предоперационное планирование для определения объема предстоящей костной пластики головки бедренной кости. Стадии остеонекроза головки бедренной кости определяли на основании классификации, предложенной Association Research Circulation Osseous (ARCO).

Классификация остеонекроза головки бедренной кости (ARCO)

0 стадия: при выполнении различных исследований очаг поражения не определяется. Диагноз может быть поставлен по данным биопсии.

1 стадия: отсутствие рентгенологических изменений. Очаг определяется при радионуклидном сканировании и/или на МРТ.

II стадия: в головке бедренной кости при рентгенографии, МРТ и радионуклидном сканировании определяются первые признаки остеонекроза без нарушения формы суставной поверхности или субхондрального перелома.

II-A стадия: вовлечено меньше 15% головки бедренной кости.

II-B: от 15 до 30% головки бедренной кости.

II-C: более 30% головки бедренной кости.

III Стадия: субхондральный перелом без нарушения сферичности головки бедренной кости. В субхондральной кости наблюдается «знак полумесяца».

III-A: вовлечено меньше 15% кости по отношению к суставной поверхности.

III-B: вовлечено от 15% до 30% кости по отношению к суставной поверхности.

III-C: вовлечено более 30% кости по отношению к суставной поверхности.

IV стадия: импрессия (уплощение) участка головки бедренной кости.

IV-A: вовлечено меньше 15% кости по отношению к суставной поверхности.

IV-B: вовлечено от 15% до 30% кости по отношению к суставной поверхности

IV-C: вовлечено более 30% кости по отношению к суставной поверхности.

V стадия: все вышеуказанные изменения в сочетании с сужением суставной щели (вторичный артроз).

VI стадия: тотальные дегенеративно-дистрофические изменения сустава.

Для определения размеров очага поражения всем пациентам выполняли расчет первоначального очага остеонекроза головки бедренной кости до выполнения оперативного вмешательства. Расчет производили следующим образом: по результатам компьютерной томографии в двух проекциях измеряли радиус очага остеонекроза, при этом учитывали максимальный, минимальный и промежуточный радиусы, затем рассчитывали средний радиус очага при помощи среднего арифметического значения по формуле:

$$R = \frac{R1 + R2 + R3}{n},$$

где R – средний радиус, R1 – минимальный радиус, R2 – максимальный радиус, R3 – промежуточный радиус, n – количество измерений.

После выполнения расчета среднего радиуса очага остеонекроза расчет объема очага в см³ производили по формуле:

$$V = \frac{4}{3} \pi R^3$$

где V – объем очага в см³, R – средний радиус.

Далее с целью уточнения процентного соотношения очага остеонекроза к объему головки бедренной кости первым этапом необходимо выполнить расчет объема головки бедренной кости. Расчет данного показателя выполняли по приведенным выше формулам 1 и 2. После получения объема головки бедренной кости (см³) и объема очага остеонекроза (см³) выведено процентное соотношение по формуле:

$$\text{процентное соотношение очага} = \frac{V_{\text{очага}}}{V_{\text{головки БК}}} \times 100\%.$$

Контрольную рентгенографию (обзорную таза и оперированного тазобедренного сустава в прямой проекции) выполняли на следующий день после операции. При этом оценивали качество заполнения биорезорбируемым

материалом в зоне обработки очага остеонекроза головки бедренной кости по приведенным выше формулам и исключали наличие перелома бедренной кости. После заполнения очага остеонекроза биорезорбируемым материалом, оценивали объем остаточных полостей в процентном соотношении. Под качеством заполнения очага остеонекроза подразумевается объем остаточных полостей в очаге поражения после выполненной декомпрессии очага остеонекроза с последующим замещением дефекта биорезорбируемым материалом.

2.5.2. Методы статистического анализа

Все полученные количественные данные были внесены в электронные таблицы с помощью компьютерной программы Microsoft Excel. Для статистической их обработки применялись методы прикладной статистики. Полученные данные обрабатывались с использованием корреляционного анализа и Т-теста. Использовался статистический пакет Statistica 6.0. Статистическая обработка результатов включала в себя расчет среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения каждого параметра. Для определения различий между группами был использован Т-тест. Для попарного апостериорного сравнения групп использовался корреляционный анализ. Достоверными отличиями считали разницу с $p < 0,05$.

2.6. Методика выполнения декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости

Все вмешательства выполнялись в операционной под контролем ЭОП. Операции проводили при условии относительного сохранения сферичности головки бедренной кости на рентгенограммах в передней и аксиальной проекции, выполнявшихся всем пациентам накануне оперативного вмешательства (рис. 8). После попадания направляющей спицы в очаг некроза по ней канюлированным сверлом диаметром 9 мм формировали канал и выполняли обработку очага (рис. 9).



Рис. 8. Рентгенограммы головки бедренной кости до операции в двух стандартных проекциях

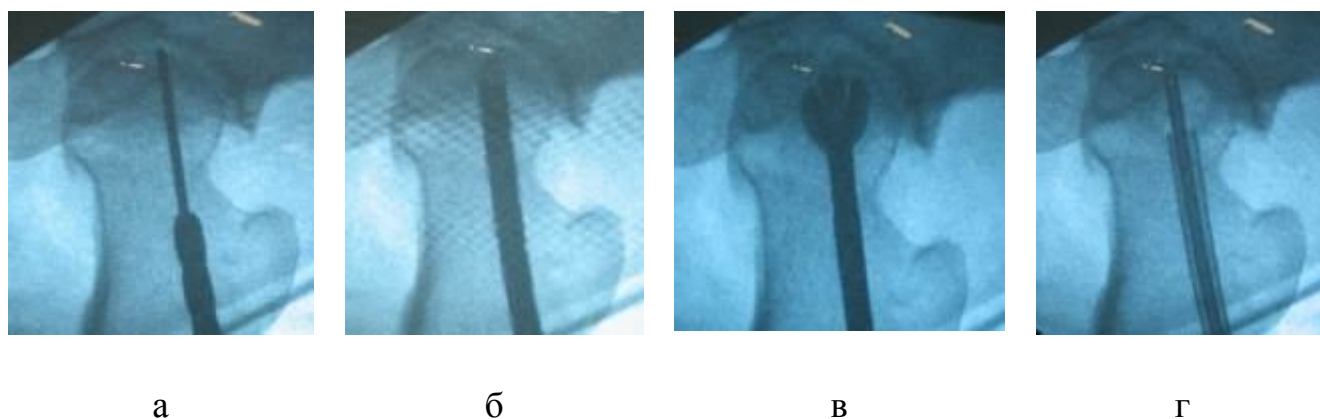
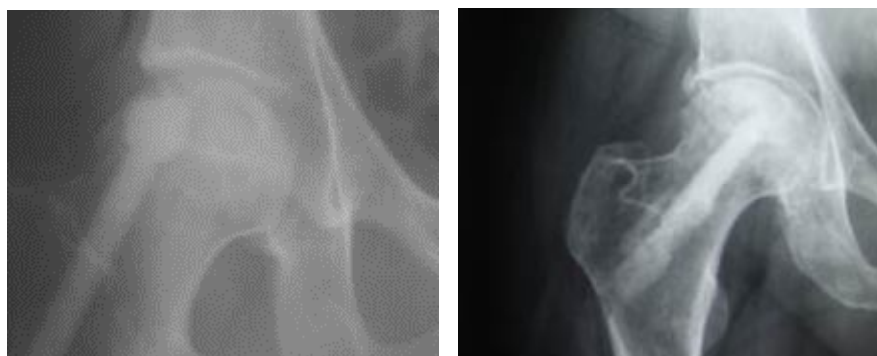


Рис. 9. Интраоперационный ЭОП-контроль при выполнении декомпрессии очага остеонекроза некроза с последующей обработкой до здоровой кости: а – проведение направляющего сверла диаметром 3,5 мм к центру очага остеонекроза; б – проведение к центру очага по направляющему сверлу сверла для декомпрессии диаметром 9 мм; в – обработка очага остеонекроза риммером до жизнеспособной костной ткани; г – удаление остатков тканевых масс вакуумным аспиратором

У одной части пациентов обработку очага производили с помощью кюреток, а у другой – с помощью специального инструмента «Core Decompression Rimmer» фирмы «Wright Medical». Затем через образованный канал удаляли некротические массы и производили замещение сформированного дефекта различными биорезорбируемыми материалами. Контрольную рентгенографию (обзорную таза и оперированного тазобедренного сустава в прямой проекции) выполняли на

следующий день после операции. При этом оценивали качество заполнения обработанной полости остеозамещающим материалом (рис. 10). Функцию тазобедренного сустава в послеоперационном периоде оценивали по опроснику Oxford Hip Score через 6 и 12 месяцев, а затем в различные сроки.



а

б

Рис. 10. Рентгенологический контроль степени заполнения костной полости, образовавшейся после декомпрессии с последующей обработкой очага остеонекроза до жизнеспособной кости (а) и без таковой (б)

Движения в суставе разрешали в первые сутки после оперативного вмешательства. Разгрузка оперированной конечности рекомендовалась до 1,5 месяцев с момента операции в зависимости от тяжести патологического процесса и динамики перестройки биорезорбируемого материала (рис. 11).

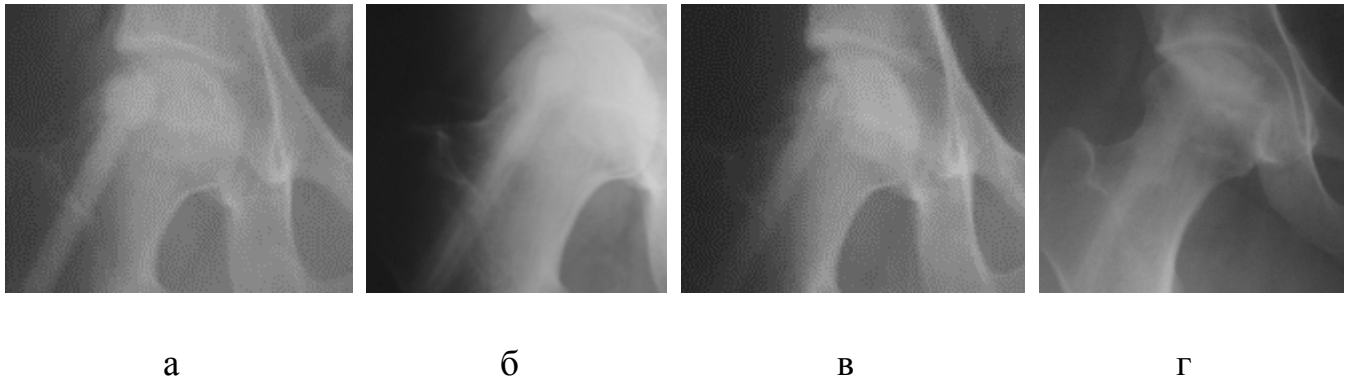


Рис. 11. Динамика рентгенологических изменений перестройки биорезорбируемого материала после выполнения декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости оценивалась по серии рентгенограмм в динамике: а – первые сутки после оперативного вмешательства – полость, образовавшаяся вследствие риммирования погибшей костной ткани и тоннель от сверла полностью заполнены биорезорбируемым материалом; б – три месяца после оперативного вмешательства – наблюдается равномерная краевая резорбция материала с замещением последнего костной тканью; в – 6 месяцев после оперативного вмешательства – наблюдается практически полная резорбция материала по ходу канала сверла, материал визуализируется только в центре дефекта, образовавшегося после риммирования очага остеонекроза; г – 8 месяцев после оперативного вмешательства – дефект, образовавшийся вследствие риммирования очага остеонекроза, полностью заполнен костной тканью, следы материала определяются только по ходу канала сверла, сохранена сферичность головки бедренной кости

Завершая освещение материалов и методик диссертационного исследования, следует отметить, что в целом использованные нами экспериментальные и клинические методики оказались пригодными и вполне достаточными для решения поставленных задач. Это подтверждается материалами собственных исследований, представленных и обсужденных в следующих главах диссертации.

ГЛАВА 3

СРАВНИТЕЛЬНАЯ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

3.1. Особенности послеоперационного периода

Экспериментальная часть диссертационного исследования была проведена с целью изучения процессов реорганизации биорезорбируемых материалов в костных дефектах, имеющих зону склероза. В первые 4 дня после проведенной операции у 93% животных отмечалось беспокойство, снижение аппетита. У 18% наблюдаемых животных потребовались анальгетики для купирования болевого синдрома. Нормализация поведения в послеоперационном периоде наступала на 3-й день у 20% прооперированных животных. На 4-й день после оперативного вмешательства поведение пришло в норму у 80% прооперированных животных. В послеоперационном периоде во всех группах животных наблюдался отек области оперативного вмешательства. Средняя величина отека в области оперативного вмешательства с первых по третьи сутки послеоперационного периода представлена в таблице 3.

Таблица 3

Величина отека в послеоперационном периоде

Срок наблюдения	Средняя величина отека, см
1-е сутки	1,5 ($\pm 0,5$)
2-е сутки	1 ($\pm 1,2$)
3-е сутки	0,5 ($\pm 0,7$)

Максимальная величина отёка была отмечена в первые сутки после операции на уровне верхней трети сегмента, которая составила 1,8 см. На вторые сутки после оперативного лечения у всех животных начинался регресс отека области проксимального отдела голени. Как правило, к четвертым суткам отечность в месте проведенного оперативного вмешательства полностью

отсутствовала. Весь период наблюдения кролики не теряли опороспособности на оперированные задние конечности.

3.1.2 Анализ послеоперационных осложнений

В послеоперационном периоде у двух животных (1,32%) развилось воспаление области оперативного вмешательства, сопровождающееся гнойным процессом. Данное осложнение наблюдалось в 1-й опытной группе на 14-е сутки и 4-й группе на 10-е сутки после оперативного вмешательства. Оба животных были выведены из эксперимента и не вошли в исследование. Данное осложнение связано с расхождением послеоперационных швов. У 3-х животных (4,5%) произошел перелом проксимального отдела большеберцовой кости в зоне формирования дефекта костной ткани. Данное осложнение связано, по всей видимости, с излишне агрессивным поведением данных животных. В послеоперационном периоде по причине развившейся пневмонии умерло 6 животных, из которых в контрольной группе умерло 2 животных, в 3-й и 4-й опытных группах по два животных.

3.2. Результаты экспериментальных исследований

3.2.1. Модель хронического костного дефекта со склерозированной стенкой

На 1-е сутки после оперативного лечения в прямой и боковой проекциях на правой и левой голених определялась полость в проксимальном метаэпифизе, заполненная костным цементом. Размер костной полости составил $8,25 \pm 0,18$ мм. В прямой и боковой проекциях положение костного цемента правильное, согласно дизайну исследования (рис. 12 а).



Рис. 12. Рентгенограммы на 1-е сутки после укладки цемента в дефект:
а – прямая проекция; б – боковая проекция

На 45-е сутки с момента оперативного вмешательства наблюдали «стирание» границы между костным цементом и подлежащей костью (рис. 13).

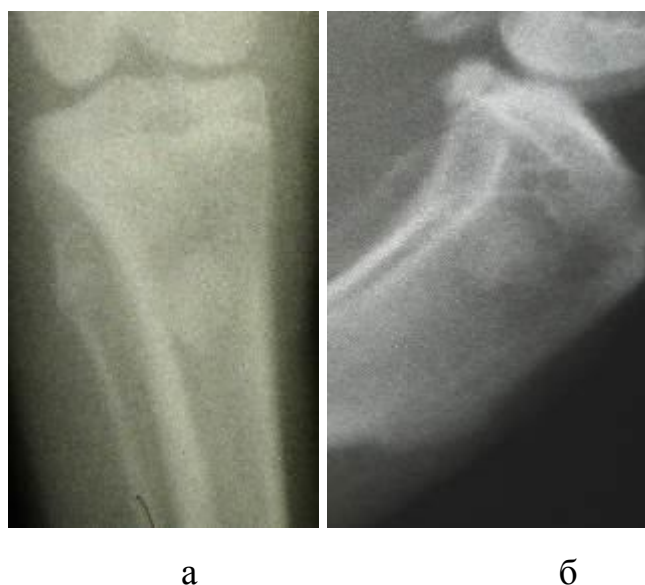


Рис. 13. Рентгенограммы на 45-е сутки после укладки цемента в дефект:
а – прямая проекция; б – боковая проекция.

На 90-е сутки от момента первичного оперативного вмешательства и укладки цемента в костный дефект выполнено удаление костного цемента, отмечали отчетливую зону склерозирования костной стенки дефекта. Размер дефекта при этом составил $8,25 \pm 0,20$ мм в диаметре. Кортикальная пластинка в

связи с ранним сроком не изменена. В центре костного дефекта наблюдали зону просветления размером $7,33 \pm 0,14$ мм (рис. 14).

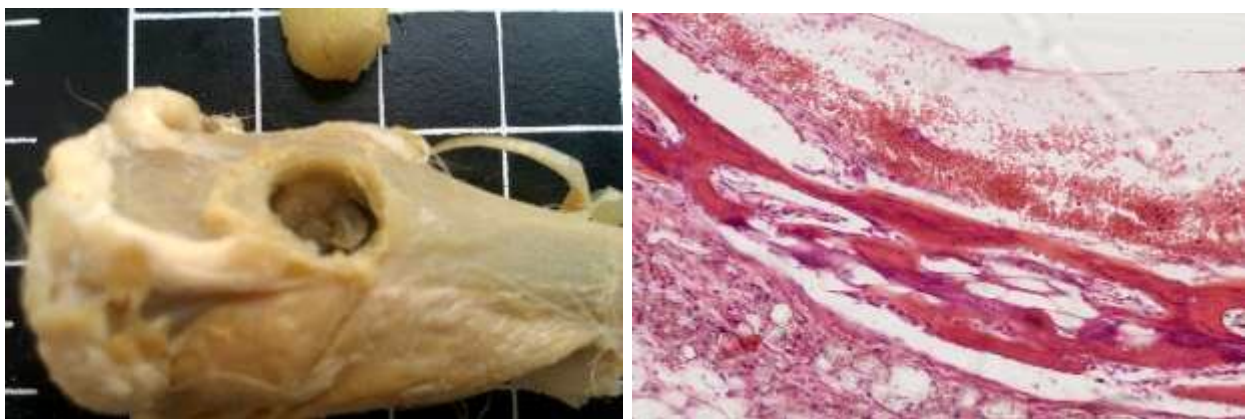


а

б

Рис. 14. Модель хронического дефекта костной ткани со склерозированной стенкой на 1-е сутки после удаления цемента:
а – прямая проекция; б – боковая проекция

В данной группе по периферии костной полости макроскопически была видна равномерная зона утолщения и уплотнения краев кортикальной пластины, дно и стенки представлены плотной рубцовой тканью, что свидетельствовало о достижении цели – формировании склероза вокруг цемента (рис. 15).



а

б

Рис. 15. Вид экспериментальной полости после извлечения костного цемента: а – плотные рубцовые дно и стенки дефекта после извлечения цемента; б – микропрепарат модели хронического дефекта (со склерозированной стенкой), фиброзная капсула с костными балками (увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином)

На 90-е сутки после удаления костного цемента в правой голени размер границ костного дефекта составил $7,11 \pm 0,20$ мм. Сохранялась зона просветления в области зоны дефекта, размер ее был равен $6,22 \pm 0,22$ мм. Костный дефект восстановился на $16,67 \pm 3,33\%$ от первоначального объема. Края костного дефекта все еще визуализировались, закрытие кортикальной пластинки происходило в виде начальных признаков регенерации $10,0 \pm 2,87\%$ (рис. 16).



а

б

Рис. 16. Контрольные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях поверхности модели хронического дефекта на 90-е сутки: а – прямая проекция; б – боковая проекция

Микроскопически полость уменьшена, в стенках полости сохраняется разрастание фиброзной ткани ($34,6 \pm 2,0\%$) с единичными очагами оссификации, встречающихся не во всех микропрепаратах ($1,0 \pm 1,0\%$) и активная макрофагальная реакция ($27,33 \pm 0,3\%$) (рис. 17).

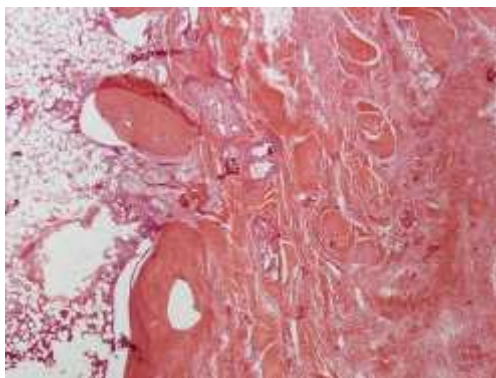


Рис. 17. Микропрепарат модели хронического дефекта костной ткани (со склерозированием стенок) на 90-е сутки. Зона фиброза в стенке дефекта (увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином)

3.2.2. Контрольная группа (естественное заживление хронического костного дефекта со склерозированной стенкой и острого дефекта костной ткани на разных конечностях)

На первые сутки после создания модели хронического костного дефекта со склерозированной стенкой, что соответствовало первым суткам после удаления костного цемента из костной полости правой голени, отмечали отчетливую зону склерозирования костной стенки дефекта. Размер дефекта при этом составил $8,25 \pm 0,20$ мм. Кортикальная пластинка изменена не была. В центре костного дефекта наблюдали зону просветления размером $7,33 \pm 0,22$ мм (рис. 18 а).

В проксимальном метаэпифизе левой голени (острый дефект) костный дефект в диаметре составил $7,67 \pm 0,15$ мм. В двух проекциях визуализировался костный дефект с ровными краями, соответствующий дизайну исследования (рис. 18 б).



а

б

Рис. 18. Контрольные рентгенограммы в день выполнения операции в прямой и боковой проекциях: а – правая голень с созданием хронического дефекта костной ткани (склерозированная костная стенка дефекта); б – левая голень с созданием острого костного дефекта

На 45-е сутки от момента оперативного вмешательства в правой голени кролика, в которой создавали модель хронического костного дефекта с склерозирования костной стенкой дефекта, что соответствовало 45-м суткам после удаления костного цемента из проксимального метаэпифиза правой голени,

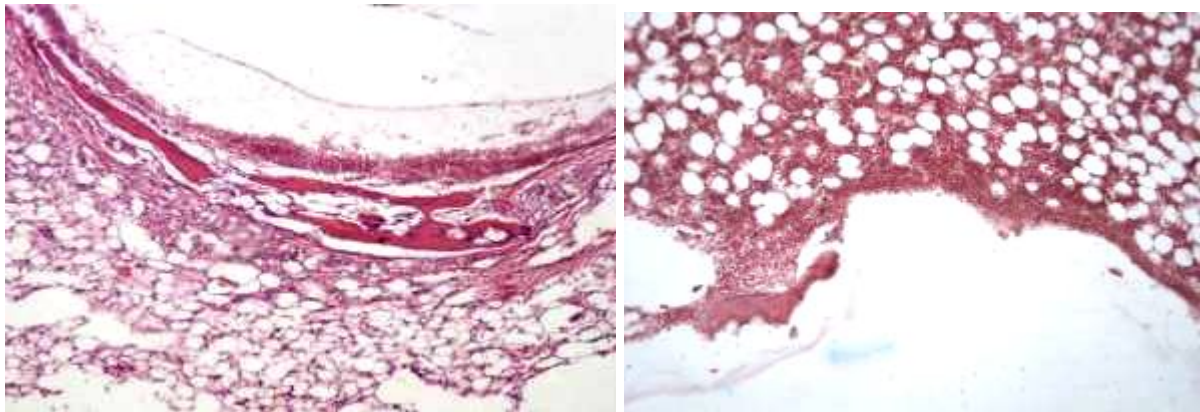
отмечали сохранение зоны склероза костных стенок. Объем и очертания костной полости сохранялись. Размер костной полости составил $7,58 \pm 0,15$ мм. Кортикальная пластинка над дефектом восстановилась на $2,5 \pm 1,30\%$, однако содержимое костного дефекта заполнено, по-видимому, слабоконтрастной соединительной тканью ($10,0 \pm 0,21\%$ объема). Зона этого просветления составила $7,25 \pm 0,18$ мм, что говорит о работоспособности модели костного дефекта со склерозированной стенкой на ранних сроках (рис. 19 а). В левой голени, где не создавали модель склероза, отмечены начальные признаки регенерации костной полости ($11,67 \pm 1,67\%$). Граница костной полости имела невыраженные края ($6,92 \pm 0,15$ мм), размер зоны просветления в дефекте составил $6,67 \pm 0,22$ мм (рис. 19 б).



Рис. 19. Контрольные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях на 45-е сутки: а – правая голень с созданием хронического дефекта костной ткани (склерозированная костная стенка дефекта); б – левая голень с созданием острого костного дефекта

При гистологическом исследовании контрольной группы с созданием зоны склероза стенки экспериментального хронического дефекта (модель) наблюдались непрерывная соединительнотканная капсула и очаговая оссификация в виде продольно ориентированных костных балок вокруг сформированной капсулы. Полость частично сохранялась. Процент фиброзной ткани составлял $35,5 \pm 2,5$ от общей площади стенки дефекта, при этом площадь жирового костного мозга была незначительна и составила $3,0 \pm 1,0\%$. В свою

очередь, площадь занимаемая кроветворным костным мозгом равнялась $6,5 \pm 1,5\%$ от общей площади дефекта, что говорит о выраженном торможении процессов репарации в зоне костного дефекта (рис. 20 а). В контрольной группе (острый дефект без склероза) полость частично также сохранялась, хотя гистологическая картина отличалась. Соединительной капсулы не наблюдалось, края дефекта были представлены костным мозгом с небольшими разрастаниями соединительной ткани и единичными костными балочками, площадь фиброза составила $1,66 \pm 0,3\%$ от общего объема дефекта. Область дефекта на $63,0 \pm 24,3\%$ была представлена незрелым костным мозгом с очагами дифференцировки в кроветворный костный мозг по периферии дефекта в объеме $16,6 \pm 8,1\%$ (рис. 20 б).



а

б

Рис. 20. Микропрепараты модели хронического дефекта костной ткани (со склерозированием стенок) и острого дефекта костной ткани на 45-е сутки:
а – модель хронического дефекта (со склерозированной стенкой); б – острый дефект без создания склероза стенки.

Увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином

На 90-е сутки после удаления костного цемента в правой голени, где создавали модель хронического дефекта со склерозированием стенки, размер границ костного дефекта составил $7,11 \pm 0,20$ мм. Сохранялась зона просветления в области зоны дефекта, размер ее был равен $6,22 \pm 0,22$ мм. Костный дефект восстановился на $16,67 \pm 3,33\%$ от первоначального объема. Края костного дефекта все еще визуализировались, закрытие кортикальной пластинки происходило в виде начальных признаков регенерации $10,0 \pm 2,87\%$ (рис. 21 а). В

остром дефекте без зоны склероза (контрольная группа левая голень), границы дефекта костной ткани были меньше ($5,85 \pm 0,27$ мм), кортикальная пластинка над зоной дефекта занимала $22,5 \pm 5,46\%$ пространства над дефектом. Зона просветления в области дефекта составила $5,0 \pm 0,26$ мм. Происходил набор костной массы по периферии (рис. 21 б).



а

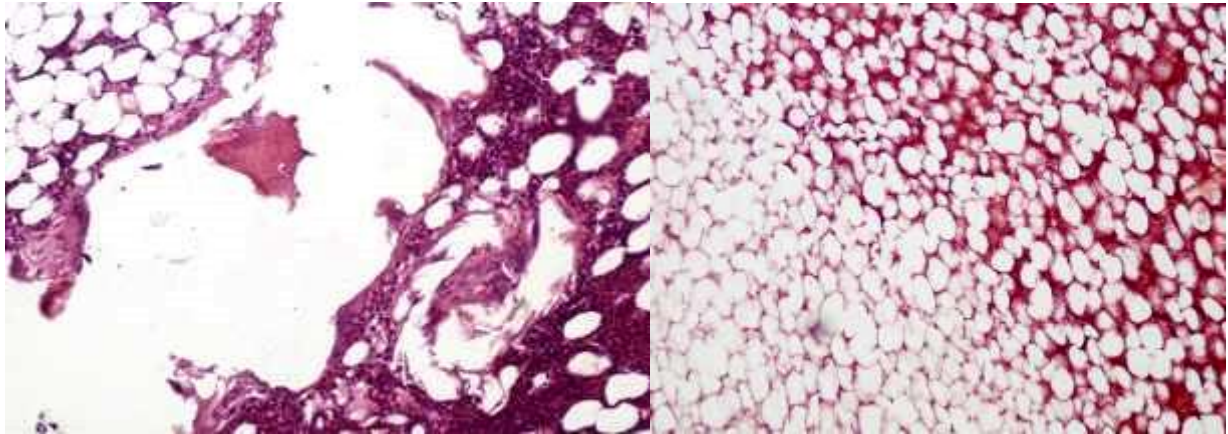
б

Рис. 21. Контрольные рентгенограммы в прямой и боковой проекциях на 90-е сутки: а – правая голень с созданием хронического дефекта костной ткани (склерозированная костная стенка дефекта); б – левая голень с созданием острого костного дефекта

Результаты морфологического анализа показали, что в экспериментальной модели хронического костного дефекта, имеющей склерозированную костную стенку, полость была уменьшена, в стенках полости сохранялось разрастание фиброзной ткани ($34,6 \pm 2,0\%$) с единичными очагами оссификации, встречающимися не во всех микропрепаратах ($1,0 \pm 1,0\%$). Сохранялась активная макрофагальная реакция (макрофаги занимали $27,33 \pm 0,3\%$ площади). Остальное пространство было занято кроветворным костным мозгом ($13,3 \pm 8,5\%$), при этом площадь жирового костного мозга равнялась $4,0 \pm 0,5\%$ (рис. 22 а). По периферии области регенерации костный мозг сохранял структуру жирового с небольшими очагами гемопоэза.

В остром костном дефекте без создания склерозированной костной стенки костная полость на $34,0 \pm 26,0\%$ была заполнена кроветворным костным мозгом.

Костный мозг характеризовался неравномерной ячеистостью, с небольшими серозными полостями и повышенной васкуляризацией вокруг. Площадь жирового костного мозга равнялась $60,3 \pm 25,1\%$ от общей площади дефекта. Площадь фиброзной ткани при этом была минимальна – $0,6 \pm 0,6\%$. Отмечалась слабая макрофагальная реакция в виде единичных скоплений макрофагов ($1,0 \pm 0,5\%$). Площадь костных балок составила $1,3 \pm 0,8\%$ (рис. 22 б).



а

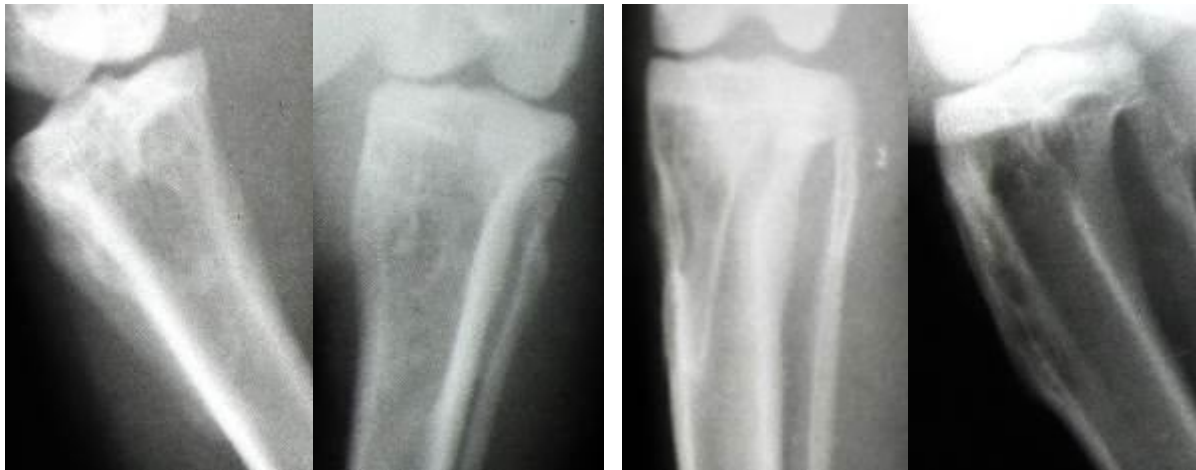
б

Рис. 22. Морфологическое исследование на 90-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – хронический дефект костной ткани с созданием склероза стенки, в центре остатки полости с участками грубой соединительнотканной стенки; б – острый дефект без создания склерозированной стенки, слева внизу область замещения экспериментальной полости.

Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 100

На 135-е сутки после удаления костного цемента из проксимального метаэпифиза правой голени отмечалось сохранение зоны склероза костных стенок. Объем и очертания костного дефекта сохранялись ($6,16 \pm 0,27$ мм). Костный дефект восстановился на $40,0 \pm 6,32\%$. Кортикальная пластинка в зоне дефекта также восстановилась на $26,67 \pm 3,33\%$. Размер просветления в области костного дефекта составил $5,50 \pm 0,22$ мм (рис. 23 а). В области формирования острого дефекта в левой голени границы дефекта определялись с трудом – $4,89 \pm 0,31$ мм. Зона дефекта костной ткани регенерировала на $63,33 \pm 7,81\%$, при этом кортикальная пластинка была восстановлена на $46,67 \pm 7,26\%$. Зона просветления была пересечена костными трабекулами, но все же сохранялась видимой ($4,33 \pm$

0,41 мм). Структура костной ткани не однородна, продолжался процесс компактизации трабекул (рис. 23 б).

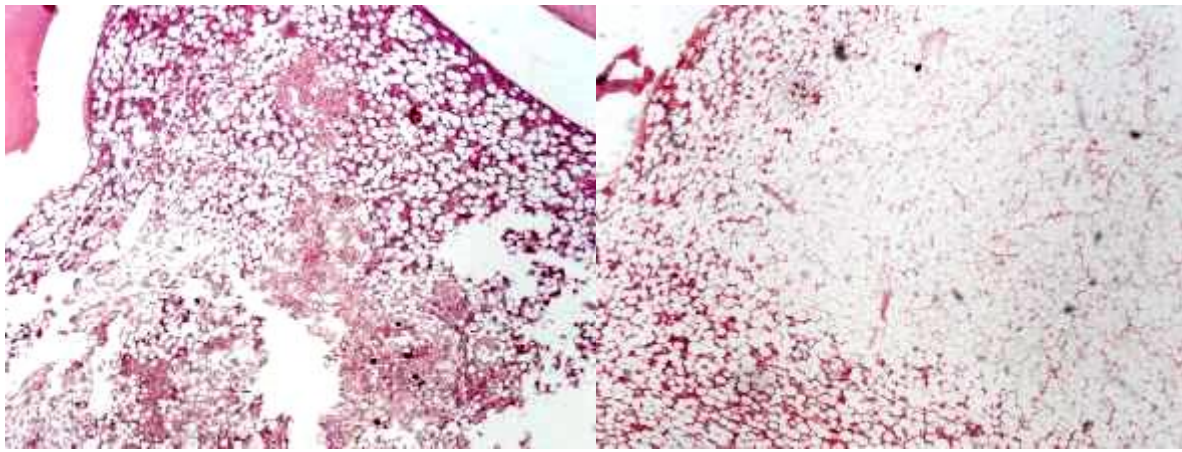


а

б

Рис. 23. Контрольные рентгенограммы в прямой и боковой проекции на 135-е сутки: а – правая голень с созданием хронического дефекта костной ткани (склерозированная костная стенка дефекта);
б – левая голень с созданием острого костного дефекта

В правой голени, где создавали модель хронического костного дефекта со склерозированной стенкой, отмечалась неполная регенерация кости за счет разрастаний соединительной ткани, центральная зона костного дефекта была представлена в виде большого количества фиброзной ткани, относительная площадь которой в сравнении с предыдущим сроком несколько уменьшилась ($29,0 \pm 1,0\%$). Очаги скопления макрофагов к этому сроку показали некоторое увеличение в объеме ($31,5 \pm 6,5\%$). Кровотворный костный мозг продолжил регенерацию от периферии к центру ($14,0 \pm 3,0\%$). Количество жирового костного мозга, в свою очередь, уменьшилось ($4,5 \pm 0,5\%$) (рис. 24 а). В остром дефекте, где не выполняли создание зон склероза, костная полость продолжила свое восстановление за счет трансформации жирового костного мозга ($35,0 \pm 24,8\%$) в кровотворный ($52,6 \pm 24,8\%$). В зоне дефекта было отмечено незначительное количество фиброзной ткани ($0,67 \pm 0,67\%$) и скопления макрофагов ($1,67 \pm 0,33\%$) (рис. 24 б).



а

б

Рис. 24. Морфологическое исследование на 135-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – хронический дефект костной ткани с созданием склероза стенки, отчетливо видна зона регенерации в области экспериментального дефекта; б – острый дефект без создания склерозированной стенки, полное замещение дефекта, гипоплазия костного мозга.

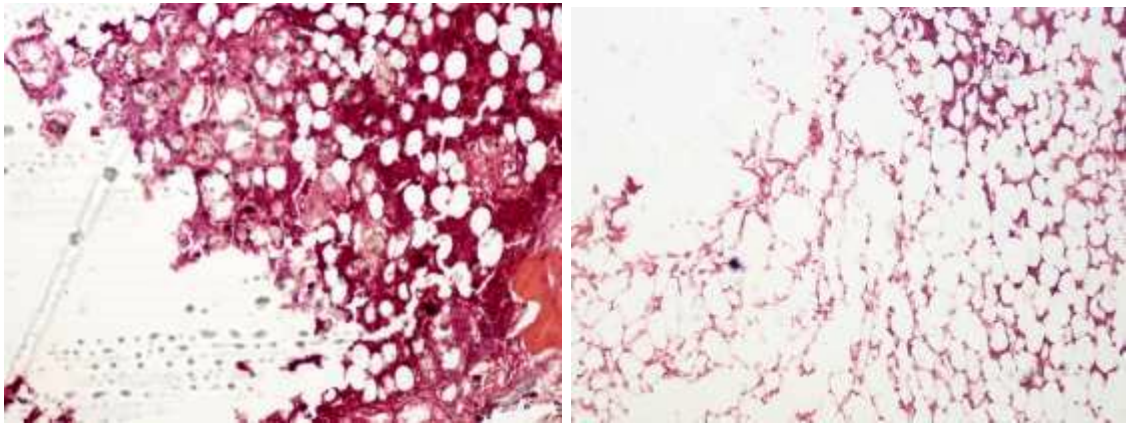
Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 40

На 180-е сутки после удаления цемента из костной полости правой голени края костного дефекта были выражены слабо, размер дефекта составлял $5,66 \pm 0,33$ мм. Сохранялась зона просветления в области костной полости ($4,67 \pm 0,33$ мм). Дефект костной ткани был восстановлен на $60,0 \pm 0,0\%$, однако восстановление кортикальной пластинки протекало медленнее ($40,0 \pm 10,0\%$) (рис. 25 а). В области формирования острого дефекта левой голени, границы дефекта определялись с трудом ($4,33 \pm 0,33$ мм). Дефект костной ткани подвергся субтотальной регенерации ($90,0 \pm 10,0\%$) наряду с восстановлением кортикальной пластинки ($90,0 \pm 10,0\%$). Зона просветления равнялась $3,67 \pm 0,33$ мм. Происходил набор костной массы по периферии. Структура костной ткани преимущественно однородна (рис. 25 б).



Рис. 25. Контрольные рентгенограммы в прямой и боковой проекции на 180-е сутки: а – правая голень с созданием хронического дефекта костной ткани (склерозированная костная стенка дефекта); б – левая голень с созданием острого костного дефекта

По данным морфологического анализа, после формирования хронического костного дефекта со склерозированной стенкой в эти сроки структура костного мозга не была восстановлена. Площадь кроветворного костного мозга составила $22,5 \pm 0,5\%$, площадь жирового костного мозга равнялась $2,0 \pm 2,0\%$. В области сформированного нами дефекта сохранялись очаги фиброзной ткани ($24,5 \pm 3,5\%$) и мелкие серозные кисты, стенки остаточных полостей представлены рубцовой тканью со скоплениями макрофагов ($21,5 \pm 3,5\%$) (рис. 26 а). В контрольной группе, у животных с острым дефектом костной ткани без создания склероза костной стенки, область дефекта в большей своей части представлена кроветворным костным мозгом ($60,33 \pm 10,68\%$), при этом площадь жирового костного мозга составила $13,67 \pm 4,67\%$, т.е. произошла полная регенерация. Площадь соединительной ткани в данной области уменьшилась и составляла $0,3 \pm 0,3\%$. Очаги скоплений макрофагов были незначительными ($0,67 \pm 0,22\%$) и также показали тенденцию к снижению (рис. 26 б).



а

б

Рис. 26. Морфологическое исследование на 180-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – хронический дефект костной ткани с созданием склероза стенки; б – острый дефект без создания склерозированной стенки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. х 200

На основании представленных данных выполнена оценка динамики изменений рентгенологической и морфологической картин в данной группе в разные сроки наблюдения (рис. 27, 28).

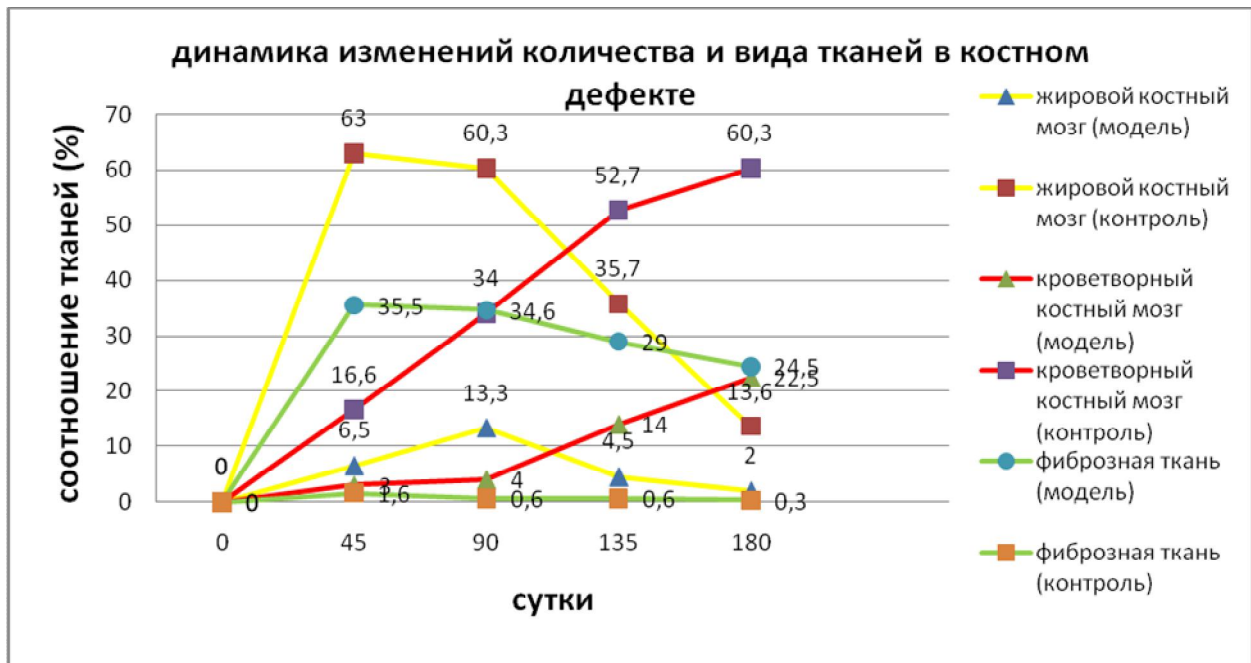


Рис. 27. Динамика изменений соотношения тканей в костном дефекте в различные сроки в зависимости от условий (хронический и острый дефекты)

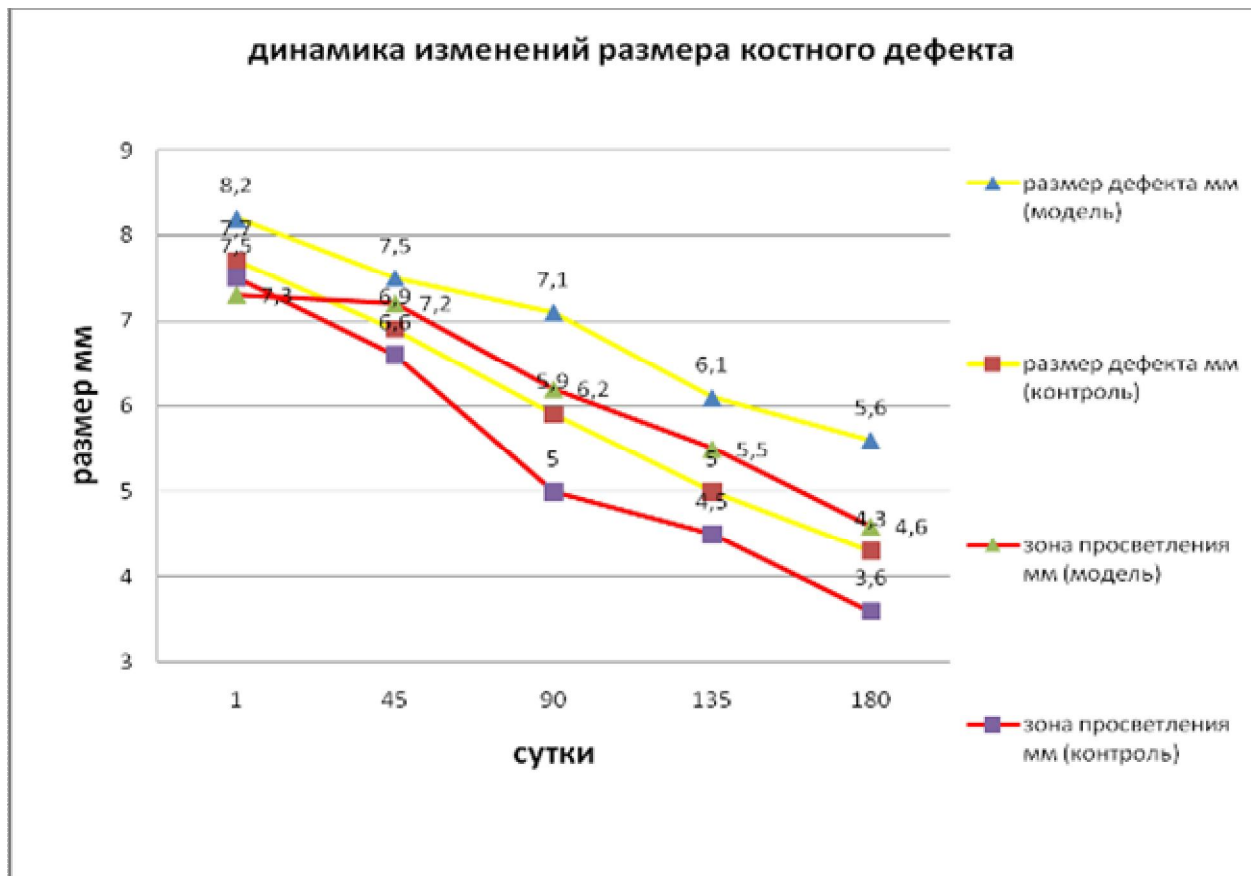


Рис. 28. Динамика изменений размера костного дефекта в различные сроки в зависимости от условий (хронический и острый дефекты)

3.2.3. Первая опытная группа (изучение реорганизации материала на основе сульфата кальция в условиях острого костного дефекта без склерозированной стенки + проведение спицы через сформированную полость левой голени)

На 1-е сутки после оперативного лечения на рентгенограммах правой голени в прямой и боковой проекциях размер дефекта в проксимальном метаэпифизе составлял $8,09 \pm 0,15$ мм и был заполнен гранулами сульфата кальция согласно дизайну исследования. Диаметр зоны, заполненной гранулами материала, составил 5,0 мм (рис. 29 а). За счет крупного размера используемых гранул в зоне дефекта наблюдали зоны просветления размером $2,17 \pm 0,11$ мм. В проксимальном метаэпифизе левой голени в двух проекциях визуализировался костный дефект с ровными краями, также заполненный гранулами сульфата кальция. Согласно дизайну исследования, через костный дефект поперечно проведена спица (рис. 29 б).



а

б

Рис. 29. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием острого костного дефекта в день выполнения операции в прямой и боковой проекциях: а – правая голень, дефект заполнен сульфатом кальция; б – левая голень с зоной дефекта и остеозамещающим материалом, через зону дефекта проведена спица

На 45-е сутки от момента оперативного вмешательства у животных этой группы мы наблюдали сглаживание границы костной полости, размер дефекта составил $7,25 \pm 0,18$ мм. Сульфат кальция к этому сроку полностью подвергся резорбции, оставив очаги слабоконтрастной ткани по периферии дефекта ($16,67 \pm 2,84\%$ объема дефекта) и зону просветления в центральной части дефекта размером $5,0 \pm 0,43$ мм. Кортикальная пластинка к этому сроку восстановилась на $12,50 \pm 2,50\%$ от начального диаметра (рис. 30 а). В проксимальном метаэпифизе левой голени в двух проекциях визуализировался костный дефект с размытием краев костной ткани, в котором остеозамещающий материал так же полностью подвергся резорбции. Спица, проведенная через дефект, была без признаков миграции (рис. 30 б).



а

б

Рис. 30. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием острого костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 45-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли сульфатом кальция; б – левая голень с зоной дефекта, через который проведена спица

При морфологическом исследовании: стенка костного дефекта неравномерно выражена, представлена фиброзной тканью ($12,5 \pm 1,5\%$) с единичными костными балками ($2,5 \pm 1,5\%$) и сосочкоподобными вращающимися в материал с очагами макрофагальной реакции ($17,5 \pm 4\%$). По периферии дефекта кроветворный костный мозг сохранял свою структуру. Площадь жирового костного мозга составила $19,5 \pm 16,5\%$ (рис. 31). Вокруг спицы присутствовало небольшое количество фиброзной ткани.

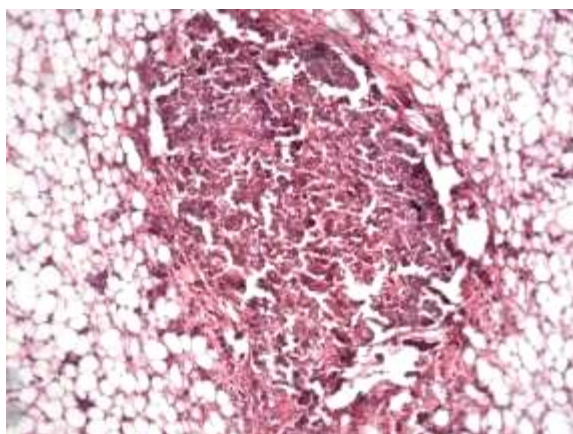


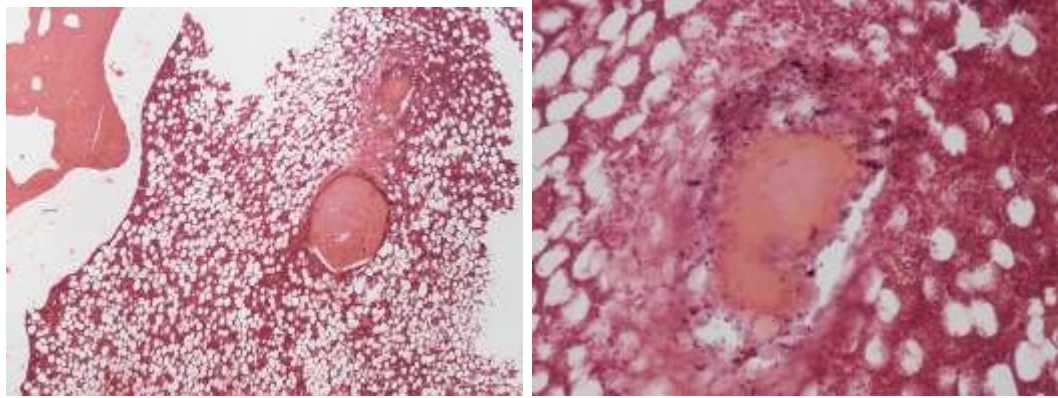
Рис. 31. Морфологическое исследование острого дефекта костной ткани на 45-е сутки от момента оперативного вмешательства, заполненного сульфатом кальция (зона резорбции гранулы материала) (окраска гематоксилином и эозином, ув. х 100)

На 90-е сутки от момента первичного оперативного вмешательства костный дефект уменьшился в размере ($6,44 \pm 0,29$ мм), края костного дефекта к этому сроку были сглажены. Зона дефекта на $50,0 \pm 7,07\%$ была заполнена слабоконтрастной тканью. Кортикальная пластинка восстановлена на $25,56 \pm 2,94\%$. Остеозамещающий материал в этот срок полностью подвергся резорбции. Зона просветления составила $4,1 \pm 0,45$ мм (рис. 32 а). На левой голени отмечалась схожая рентгенологическая картина уменьшения объема дефекта. Спица, проведенная через сформированный ранее дефект, признаков миграции не продемонстрировала (рис. 32 б).



Рис. 32. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием острого костного дефекта в прямой и боковой проекциях, на 90-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли сульфатом кальция; б – левая голень с зоной дефекта, через который проведена спица

Данные рентгенологической картины подтверждают результаты морфологического исследования. Произошла полная резорбция сульфата кальция. На месте резорбированных гранул материала отмечено некоторое количество крупных округлых костных балок ($5,6 \pm 2,9\%$), ориентированных по ходу резорбции материала. Полость была заполнена преимущественно фиброзной тканью с восстановлением структуры жирового костного мозга ($22,6 \pm 16,1\%$) и зонами дифференцировки в кроветворный костный мозг ($15,3 \pm 9,9\%$). Очаги скопления макрофагов занимали $13,0 \pm 4,3\%$ площади области смоделированного дефекта (рис. 33).

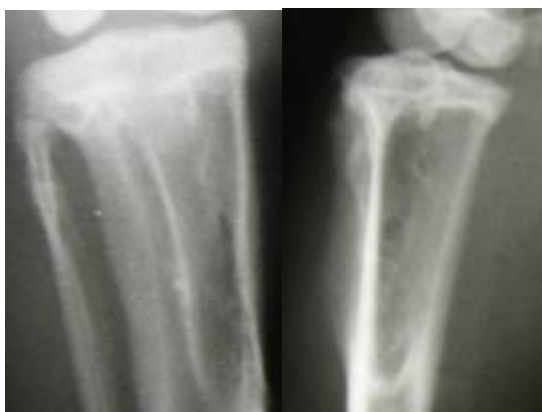


а

б

Рис. 33. Морфологическое исследование острого дефекта костной ткани, заполненного сульфатом кальция, на 90-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. х 40; б – ув. х 200 (окраска гематоксилином и эозином)

На 135-е сутки после заполнения костного дефекта проксимального метаэпифиза правой голени сульфатом кальция нами отмечено интенсивное закрытие дефекта, однако границы костной полости все еще визуализировались ($5,67 \pm 0,21$ мм), кортикальная пластинка восстановилась на $50,0 \pm 5,0\%$. Зона просветления составила в центре дефекта $2,83 \pm 0,65$ мм. Новообразованная ткань занимала $65,0 \pm 5,0\%$ объема дефекта (рис. 34 а). В области формирования дефекта костной ткани левой голени, границы дефекта визуализировались частично, но все же костная полость прослеживалась. Проведенная спица была без признаков миграции (рис. 34 б).



а



б

Рис. 34. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием острого костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 135-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли сульфатом кальция; б – левая голень с зоной дефекта, через который проведена спица

При морфологическом исследовании в данный срок наблюдения в центральной части дефекта определяли неравномерно выраженные разрастания фиброзной ткани в небольшом количестве ($2,5 \pm 1,5\%$) с очагами скопления макрофагов ($17,0 \pm 1,6\%$). Кровотворный костный мозг занимал незначительную часть пространства дефекта ($7,5 \pm 6,5\%$), при этом большую часть площади области регенерации дефекта занимал жировой костный мозг ($41,5 \pm 13,5\%$), скоплений костных балок не отмечено (рис. 35).

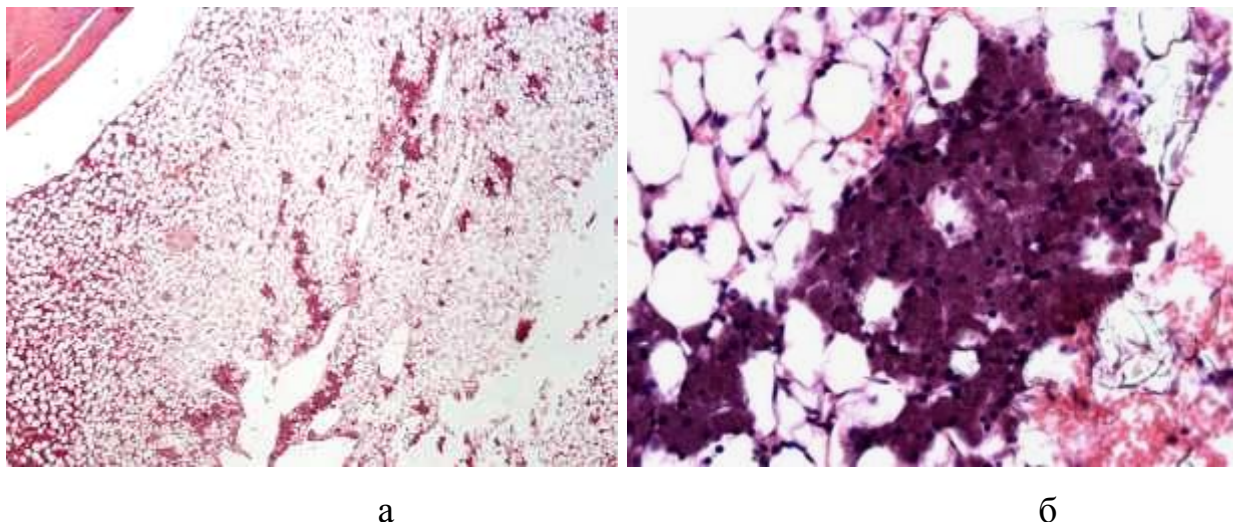


Рис. 35. Морфологическое исследование острого дефекта костной ткани на 135-е сутки от момента оперативного вмешательства, заполненного сульфатом кальция: а – ув. X 40; б – ув. x 200 (окраска гематоксилином и эозином)

На 180-е сутки после заполнения дефекта сульфатом кальция закрытие дефекта происходило в виде уменьшения размера границ полости ($5,0 \pm 0,22$ мм), по периферии происходил набор костной массы ($80,0 \pm 10,0\%$). Зона просветления также уменьшилась ($1,34 \pm 0,32$ мм). Кортикальная пластинка была восстановлена на $70,0 \pm 10,0\%$. (рис. 36 а) В области формирования костной полости левой голени, границы костной полости не визуализировались. Структура костной ткани на месте бывшего костного дефекта неоднородна, наблюдался процесс формирования слабоконтрастной ткани. Проведенная спица – без признаков миграции (рис. 36 б).



Рис. 36. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием острого костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 180-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли сульфатом кальция; б – левая голень с зоной дефекта, через который проведена спица

Морфологически отмечено частичное замещение дефекта жировым костным мозгом ($32,5 \pm 22,5\%$), при этом, определяли и восстановление кроветворного костного мозга ($6,0 \pm 2,0\%$). В центральной зоне восстановившегося костного мозга отмечены очаги скопления макрофагов ($15,5 \pm 1,5\%$), костных балок в зоне дефекта не выявлено (рис. 37).

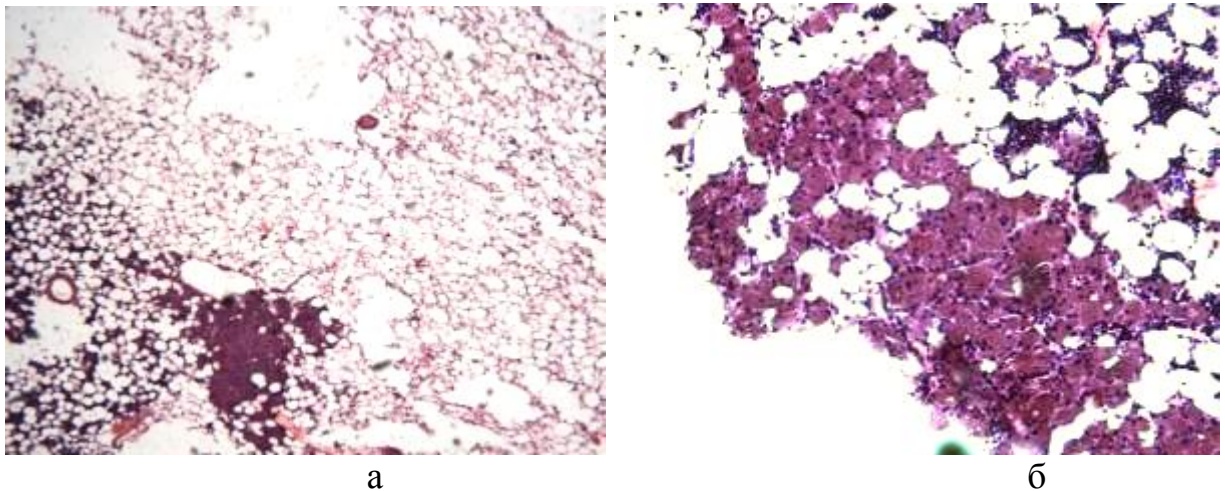


Рис. 37. Морфологическое исследование острого дефекта костной ткани, заполненного сульфатом кальция, на 180-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. X 40; б – очаги скопления макрофагов с резорбированным материалом в цитоплазме (ув. x 200) (окраска гематоксилином и эозином)

Динамика изменений рентгенологической и морфологической картин в первой опытной группе (острый дефект + сульфат кальция) в различные сроки наблюдения представлена на рисунках 38 и 39.

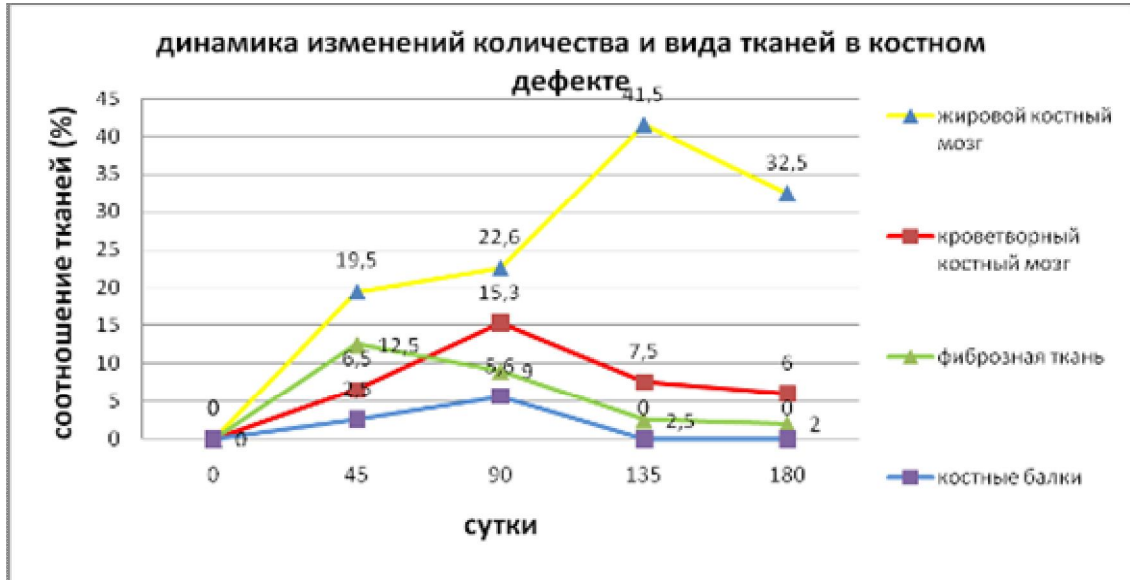


Рис. 38. Динамика изменений соотношения тканей в остром костном дефекте с укладкой сульфата кальция в различные сроки

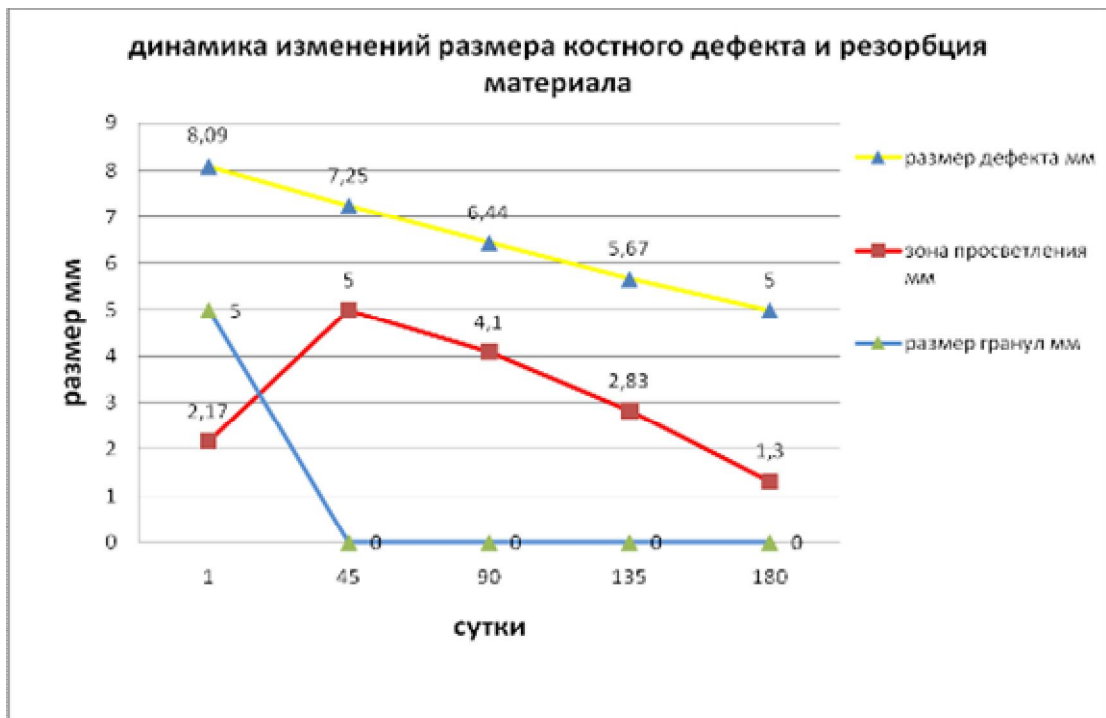


Рис. 39. Динамика изменений размера острого костного дефекта и резорбция сульфата кальция в различные сроки

3.2.4. Вторая опытная группа (изучение реорганизации материала на основе β -3 кальций фосфата в условиях острого костного дефекта без склерозированной стенки + проведение спицы через сформированную полость левой голени)

На 1-е сутки после оперативного лечения на рентгенограммах в прямой и боковой проекциях на правой голени определяли полость в проксимальном метаэпифизе размером $8,17 \pm 0,11$ мм, заполненную гранулами β -трикальцийфосфата. Диаметр зоны, заполненной гранулами материала, равнялся $2,83 \pm 0,11$ мм. Зона просветления между гранулами составила $0,33 \pm 0,14$ мм (рис. 40 а). На рентгенограммах в двух проекциях в проксимальном метаэпифизе левой голени визуализировался костный дефект с ровными краями, также заполненный гранулами остеозамещающего материала. Согласно дизайну исследования, через сформированный костный дефект проведена спица (рис. 40 б).



а

б

Рис. 40. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием острого костного дефекта в прямой и боковой проекции в день выполнения операции: а - правая голень, дефект заполнен β -трикальцийфосфатом; б - левая голень с зоной дефекта и остеозамещающим материалом, через зону дефекта проведена спица

На 45-е сутки от момента оперативного вмешательства границы дефекта так же были сглажены, отмечались начальные признаки уменьшения размера дефекта ($7,54 \pm 0,15$ мм). Остеозамещающий материал визуализировался по всему

пространству костного дефекта с первыми признаками биорезорбции гранул, диаметр зоны, заполненной гранулами материала, составил $1,5 \pm 0,15$ мм, материал резорбировал на $20,0 \pm 3,02\%$ от своего объема. Размер просветления на месте краевой резорбции остеозамещающего материала равнялся $1,0 \pm 0,20$ мм. Наблюдались начальные признаки остеогенеза в виде замещения $10,0 \pm 0,0\%$ объема дефекта и регенерации кортикальной пластинки в виде начальных признаков ($10,0 \pm 0,0\%$ от изначального размера над дефектом) (рис. 41 а). В проксимальном метаэпифизе левой голени в двух проекциях визуализировался костный дефект со стертыми границами, в котором остеозамещающий материал расположен равномерно по всему объему костного дефекта, спица без признаков миграции (рис. 41 б).



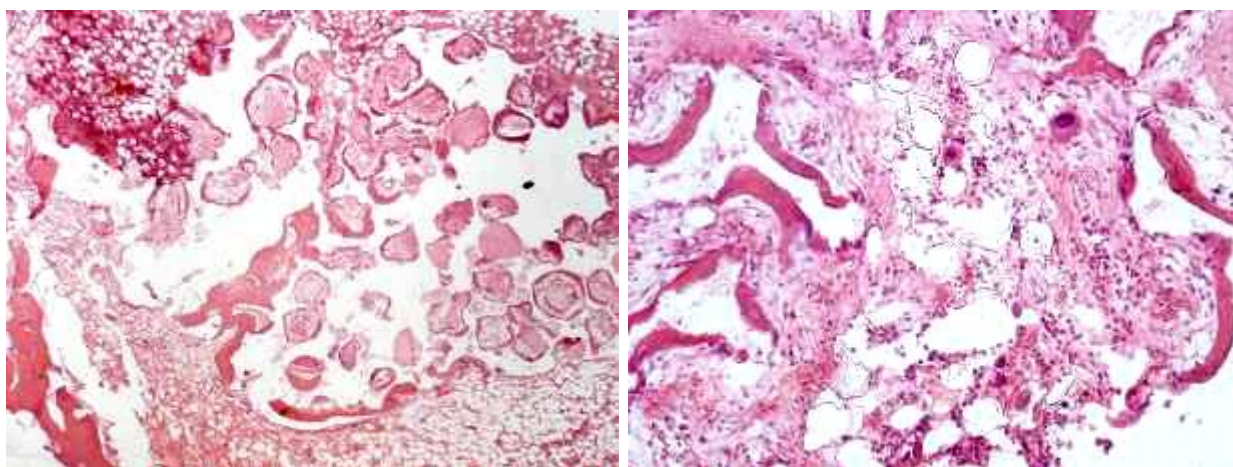
а

б

Рис. 41. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием острого костного дефекта в прямой и боковой проекции на 45-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполнен β -трикальцийфосфатом; б – левая голень с зоной дефекта заполненной остеозамещающим материалом, и проведенной через зону дефекта спицей

Морфологическая картина подтверждала рентгенологическую: выявлена активная реорганизация остеозамещающего материала в виде замещения гранул от периферии к центру (рис. 42 а). По периферии гранул β -трикальцийфосфата присутствовало большое количество молодых костных балок ($22,0 \pm 3,51\%$). От периферии костного дефекта к центру происходило восстановление кроветворного костного мозга ($12,0 \pm 5,29\%$), причем площадь жирового костного мозга равнялась $2,67 \pm 1,2\%$. Волокнистая соединительная ткань располагалась по

периферии резорбированных гранул остеозамещающего материала, непосредственно на поверхности молодых костных балок. Общий объем фиброзной ткани был равен $19,0 \pm 3,5\%$ (рис. 42 б).



а

б

Рис. 42. Морфологическое исследование острого дефекта костной ткани, заполненного β -трикальцийфосфатом, на 45-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – гранулы материала и костные балки (ув. $\times 40$); б – врастание костного мозга в материал (ув. $\times 200$) (окраска гематоксилином и эозином)

На 90-е сутки от момента первичного оперативного вмешательства размер дефекта был равен $6,67 \pm 0,23$ мм. Кортикальная пластинка восстановилась на $30,0 \pm 0,0\%$. Зона просветления в месте резорбции материала была не выражена ($1,33 \pm 0,29$ мм). β -трикальцийфосфат присутствовал в половине своего первоначального объема ($51,1 \pm 7,89\%$), диаметр зоны, заполненной гранулами материала, равнялся $1,23 \pm 0,26$ мм. Образование новой костной ткани в этой группе составляло $40,0 \pm 5,0\%$ от общего объема дефекта, происходила активная реорганизация остеозамещающего материала (рис. 43 а). В левой голени отмечали схожую рентгенологическую картину уменьшения объема костной полости посредством реорганизации остеозамещающего материала. Спица, проведенная через сформированную полость, была без признаков миграции (рис. 43 б).

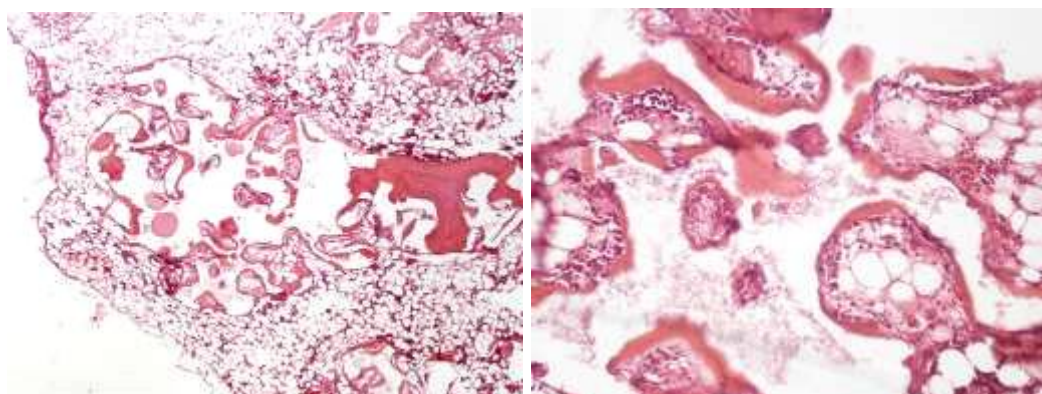


а

б

Рис. 43. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием острого костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 90-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполнен β -трикальцийфосфатом; б – левая голень с зоной дефекта, заполненной остеозамещающим материалом, и проведенной через него спицей

Данные морфологического анализа продемонстрировали уменьшение объема костного дефекта за счет образования костного мозга от периферии к центру полости. В этой группе, в отличие от группы с использованием сульфата кальция, главным образом наблюдалась органотипическая перестройка зоны дефекта с образованием молодого костного мозга на месте биорезорбируемого материала с костными балками по периферии ($24,0 \pm 5,0\%$) и большим количеством остеобластов (рис. 44). Доля кроветворного костного мозга при этом составила $16,5 \pm 1,5\%$. Жировой костный мозг занимал незначительную часть объема ($3,0 \pm 2,0\%$).



а

б

Рис. 44. Морфологическое исследование острого дефекта костной ткани, заполненного β -трикальцийфосфатом, на 90-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – гранулы материала и костные балки (ув. $\times 40$); б – врастание костного мозга в материал (ув. $\times 200$) (окраска гематоксилином и эозином)

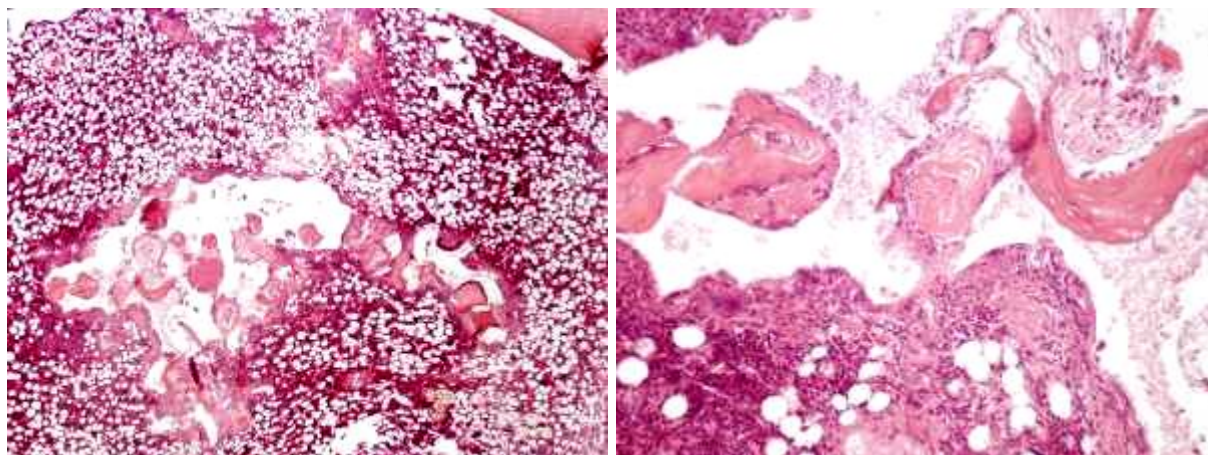
На 135-е сутки от момента первичного оперативного вмешательства зона дефекта уменьшалась в размере ($6,17 \pm 0,16$ мм). Область дефекта на $50,0 \pm 0,22\%$ занимала слабоконтрастная ткань. Кортикальная пластинка была восстановлена на $67,0 \pm 0,21\%$. β -трикальцийфосфат продолжал подвергаться резорбции, диаметр зоны, заполненной гранулами материала, не превышал 0,8 мм. Зона резорбции материала заместились новообразованной тканью, которая заняла $66,7 \pm 0,22\%$ объема полости. Ранее наблюдаемые пустоты между гранулами остеозамещающего материала ($0,67 \pm 0,49$ мм) субтотально заместились новообразованной костью. В этот срок процесс реорганизации материала продолжился (рис. 45 а.). На левой голени отмечалась схожая рентгенологическая картина. Костная полость так же не была выражена, продолжались процесс реорганизации остеозамещающего материала и заполнение дефекта новообразованной костной тканью. Спица, проведенная через сформированную полость, была без признаков миграции (рис. 45 б).



Рис. 45. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием острого костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 135-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполнен β -трикальцийфосфатом; б – левая голень с зоной дефекта, заполненной остеозамещающим материалом, и проведенной через зону дефекта спицей

Гистологически отмечено: область костного дефекта уменьшилась в объеме, площадь костных балок уменьшилась на $15,0 \pm 3,21\%$. Количество кроветворного

костного мозга составило $18,6 \pm 8,21\%$, при этом площадь жирового костного мозга равнялась $3,67 \pm 2,02\%$. Продолжался процесс органотипической перестройки (рис. 46 а). Фиброзная ткань располагалась преимущественно по периферии резорбированных гранул, площадь фиброзной ткани при этом составила $18,33 \pm 4,4\%$. В фиброзной ткани определяли очаги скопления макрофагов ($10,67 \pm 4,25\%$) (рис. 46 б).



а

б

Рис. 46. Морфологическое исследование острого дефекта костной ткани, заполненного β -трикальцийфосфатом, на 135-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. X 40; б – ув. x 200 (окраска гематоксилином и эозином)

На 180-е сутки от момента первичного оперативного вмешательства размер костного дефекта продолжал уменьшаться в объеме ($4,67 \pm 0,27$ мм). Кортикальная пластинка восстановилась субтотально в виде закрытия на $96,67 \pm 3,31\%$ от первоначального размера. β -трикальцийфосфат полностью подвергся резорбции. На месте резорбции гранул наблюдали активную реорганизацию материала с образованием новообразованной ткани ($93,33 \pm 3,33\%$ от общего объема дефекта). Зона просветления не прослеживалась (рис. 47 а). На левой голени отмечали схожую рентгенологическую картину. Костная полость так же не прослеживалась, продолжался активный процесс реорганизации остеозамещающего материала и заполнение дефекта новообразованной костной тканью. Спица, проведенная через сформированную полость, была без признаков миграции (рис. 47 б).



Рис. 47. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием острого костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 180-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли β -трикальцийфосфатом; б – левая голень с зоной дефекта и проведенной поперечно спицей

Морфологическое исследование, выполненное на данном сроке, выявило продолжение процесса органотипической перестройки зоны костного дефекта. На месте подвергшихся резорбции гранул β -трикальцийфосфата присутствовали костные балки с очагами скопления макрофагов и остеокластов. Новообразованная костная ткань имела беспорядочную структуру ($14,0 \pm 0,5\%$), по периферии содержала небольшое количество фиброзной ткани ($6,6 \pm 2,6\%$) с небольшими очагами скопления макрофагов ($4,0 \pm 1,52\%$). Кровотворный костный мозг преобладал над жировым и располагался по периферии гранул материала ($24,0 \pm 3,0\%$), жировой костный мозг присутствовал в небольшом количестве ($2,0 \pm 0,5\%$) (рис. 48).

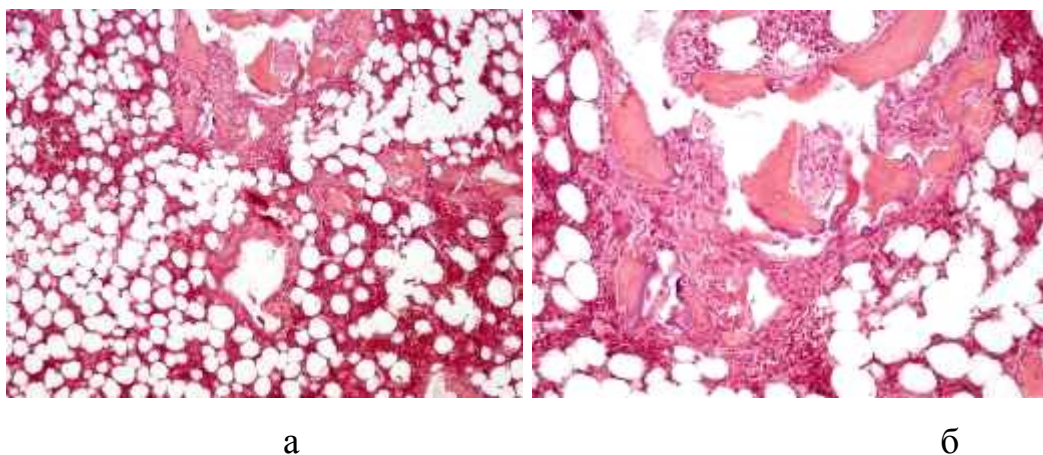


Рис. 48. Морфологическое исследование острого дефекта костной ткани, заполненного β -трикальцийфосфатом, на 180-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. $\times 100$; б – ув. $\times 200$ (окраска гематоксилином и эозином)

На основании представленных данных оценена динамика изменений рентгенологической и морфологической картин во второй опытной группе (острый дефект + фосфат кальция) на всех сроках наблюдения (рис. 49, 50).

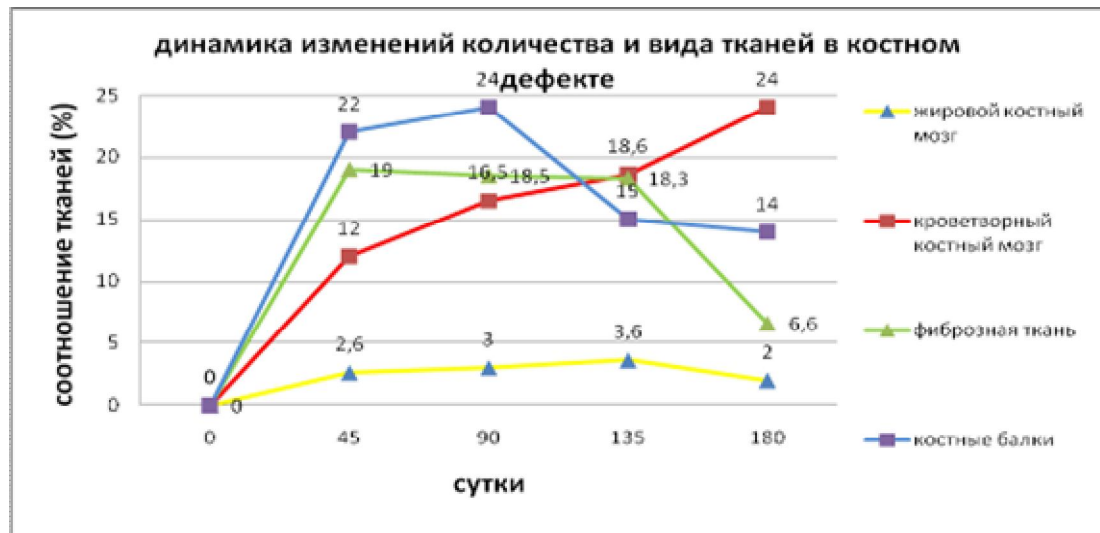


Рис. 49. Динамика изменений соотношения тканей в остром костном дефекте с укладкой фосфата кальция в различные сроки

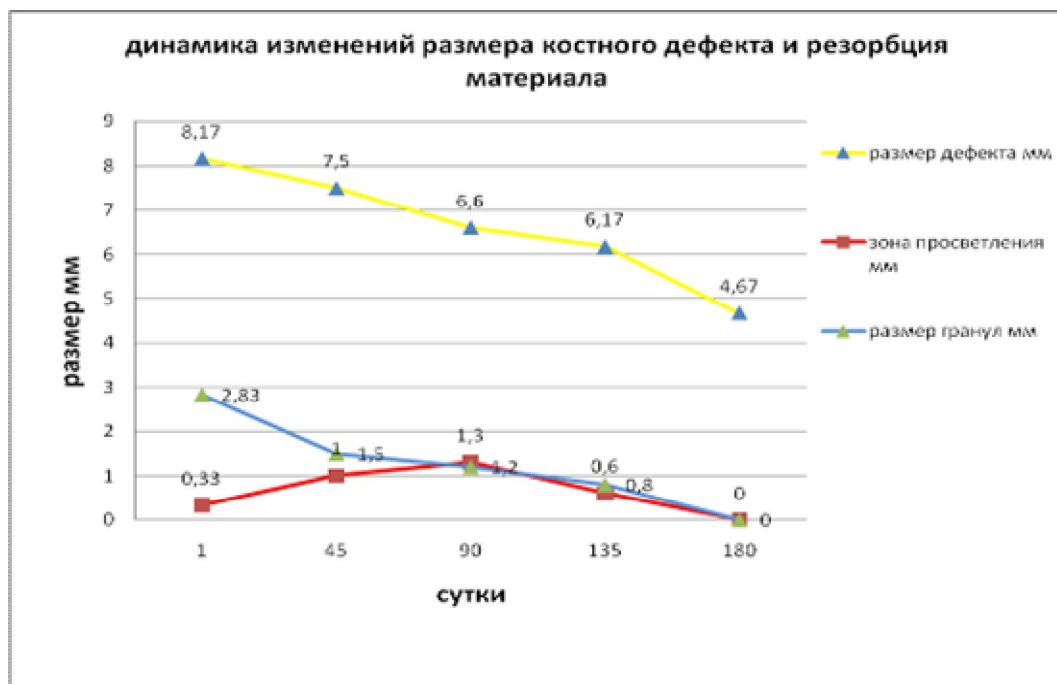


Рис. 50. Динамика изменений размера острого костного дефекта и резорбция фосфата кальция в различные сроки

3.2.5. Третья опытная группа (изучение реорганизации материала на основе сульфата кальция в условиях хронического костного дефекта со склерозированной стенкой + проведение спицы через сформированную полость левой голени)

На 1-е сутки после удаления костного цемента (создание модели) отмечена отчетливая зона склерозирования костной стенки дефекта. Размер дефекта был равен $7,42 \pm 0,15$ мм. Дефект заполнен остеозамещающим материалом, диаметр гранул которого равнялся $4,75 \pm 0,13$ мм. Между гранулами материала присутствовали пустоты размером $1,91 \pm 0,19$ мм. В левой голени рентгенологическая картина была схожа с правой голенью, спица, проведенная через костный дефект, была без признаков миграции (рис. 51).



Рис. 51. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием хронического костного дефекта в прямой и боковой проекциях в день выполнения операции: а – правая голень, дефект заполнен сульфатом кальция; б – левая голень с зоной дефекта и остеозамещающим материалом, через зону дефекта проведена спица

На 45-е сутки после удаления костного цемента из проксимального метаэпифиза правой голени остеозамещающий материал резорбировался в половину своего объема ($50,0 \pm 10,0\%$), диаметр зоны, заполненной гранулами материала, равнялся $1,95 \pm 0,82$ мм. В этой группе наблюдали неравномерное закрытие костной полости в виде начальных признаков закрытия на $10,0 \pm 0,50\%$

от первоначального объема. Размер дефекта при этом составил $6,75 \pm 0,17$ мм. В местах, где подвергся резорбции костнопластический материал, находились обширные зоны просветления, составляющие $91,67 \pm 0,41\%$ от общего объема резорбированного материала. Размер просветления в дефекте составил $5,17 \pm 0,27$ мм (рис. 52 а). В области формирования дефекта левой голени, границы костной зоны повреждения кости визуализировались частично. Остеозамещающий материал был схож по размерам и форме с правой конечностью. Структура костного дефекта не была однородной, видны зоны просветления в местах, где отсутствовал костнопластический материал. Проведенная спица – без признаков миграции (рис. 52 б).

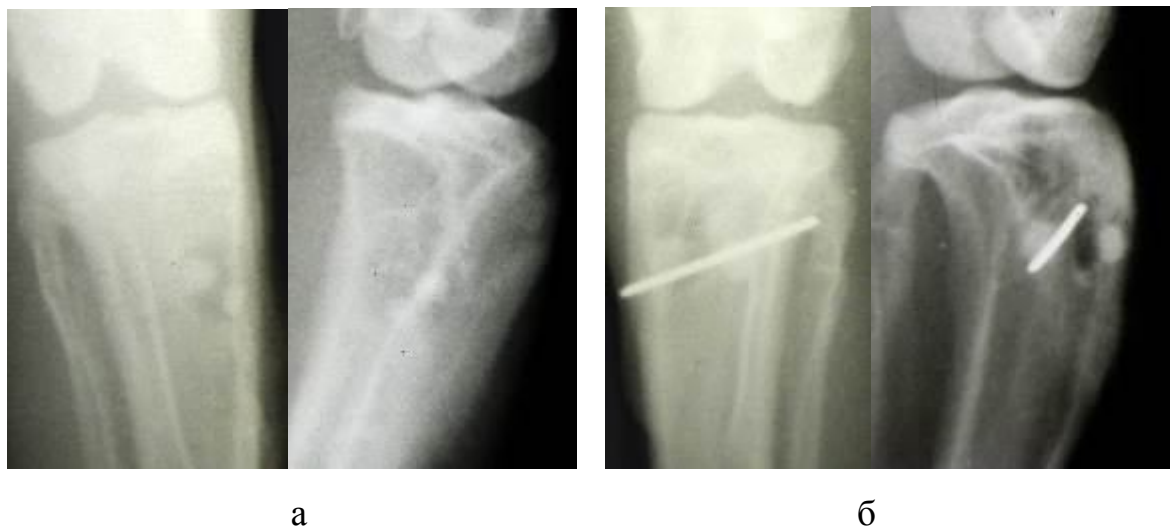
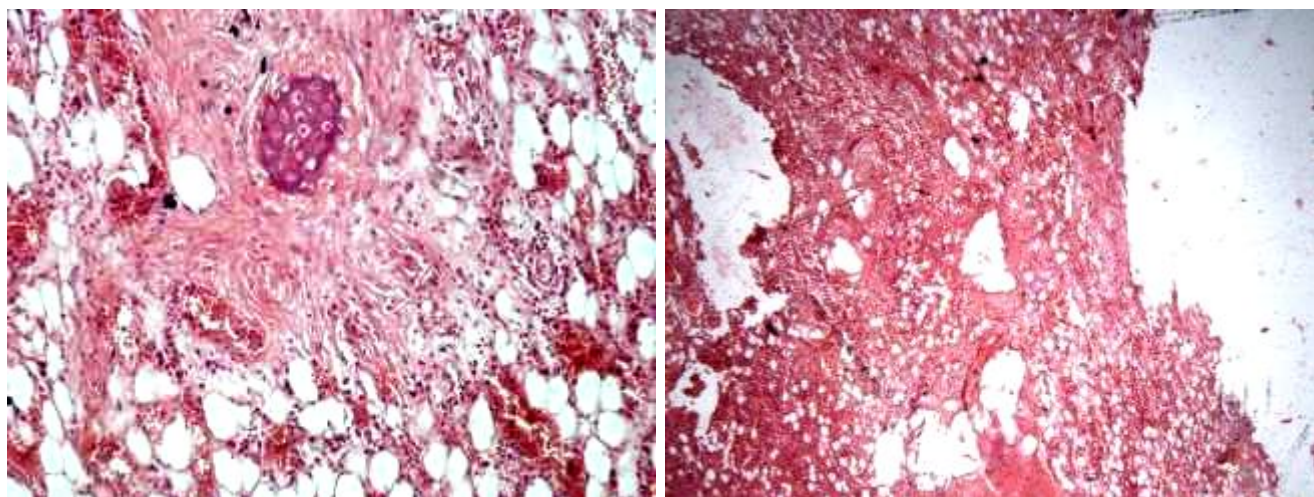


Рис. 52. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием хронического костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 45-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли сульфатом кальция; б – левая голень с зоной дефекта, через которую проведена спица

Данные морфологического анализа подтверждают рентгенологическую картину в данной группе. Стенка костного дефекта неравномерно выражена, представлена фиброзной тканью ($32,0 \pm 7,5\%$) с единичными костными балками ($2,67 \pm 1,5\%$) и сосочкоподобными вращающимися в материал (рис. 53). Площадь жирового костного мозга составила $26,0 \pm 5,2\%$. Вокруг спицы присутствовало небольшое количество фиброзной ткани.



а

б

Рис. 53. Морфологическое исследование хронического дефекта костной ткани, заполненного сульфатом кальция на 45-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. х 200; б – ув. х 40 (окраска гематоксилином и эозином)

На 90-е сутки после удаления костного цемента из проксимального метаэпифиза правой голени дефект был закрыт не полностью ($25,56\% \pm 2,94\%$). Границы костной полости визуализировались частично, однако дефект все же визуализировался ($6,22 \pm 0,22$ мм). Кортикальная пластинка над зоной дефекта восстановилась на $21,11\% \pm 3,51\%$ от изначального размера. Остеозамещающий материал подвергся полной резорбции и не визуализировался на рентгенограммах. Размер зоны просветления в дефекте составил $4,56 \pm 0,34$ мм. Новообразованная ткань была представлена $23,33 \pm 3,34\%$ от объема дефекта. При анализе рентгенограмм левой голени наблюдали схожую рентгенологическую картину. Остеозамещающий материал так же не визуализировался. Проведенная спица – без признаков миграции (рис. 54).

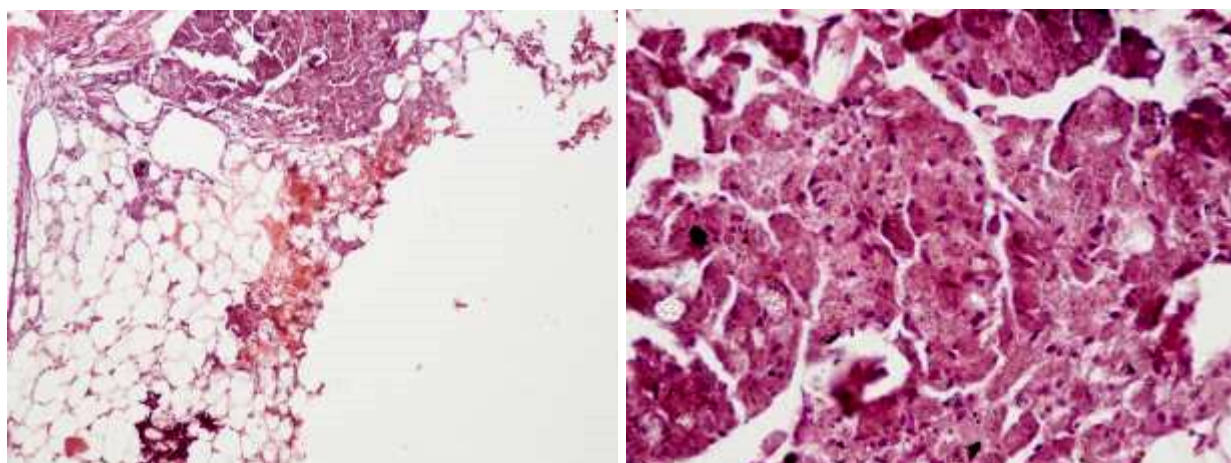


а

б

Рис. 54. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием хронического костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 90-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли сульфатом кальция; б – левая голень с зоной дефекта, через которую проведена спица

Морфологическое исследование в этой группе на данный срок показало, что костная полость была заполнена фиброзной тканью ($26,6 \pm 2,4\%$) и очагами жирового костного мозга ($27,0 \pm 2,1\%$) с незначительной долей дифференцировки в кроветворный костный мозг ($10,6 \pm 2,1\%$). Костные балки составляли $2,3 \pm 0,3\%$ от общей площади дефекта (рис. 55 а). В зоне резорбированного сульфата кальция отмечена умеренная макрофагальная реакция ($28,3 \pm 2,0\%$) (рис. 55 б).



а

б

Рис. 55. Морфологическое исследование хронического дефекта костной ткани, заполненного сульфатом кальция, на 90-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. х 100; б – ув. X 400 (окраска гематоксилином и эозином)

На 135-е сутки после удаления костного цемента из проксимального метаэпифиза правой голени продолжалось закрытие дефекта. Границы дефекта определялись с трудом. Размер его составил $6,16 \pm 0,17$ мм. Остеозамещающий материал не визуализировался. Размер кортикальной пластинки уменьшился в сравнении с предыдущим сроком и составил $35,0 \pm 5,0\%$ от начального размера, в связи с чем зона обработки кортикальной пластинки фрезой по-прежнему осталась видимой. Костный дефект был заполнен неоднородной слабоконтрастной новообразованной тканью на $45,0 \pm 6,71\%$ своего объема. Зона просветления в дефекте снижалась ($3,83 \pm 0,40$ мм) (рис. 56 а). В области формирования костной полости левой голени ее границы определялись с трудом, на месте формирования дефекта оставалась зона просветления. Остеозамещающий материал так же не визуализировался. Структура костной полости не однородна, продолжался процесс заполнения слабоконтрастной тканью. Проведенная спица – без признаков миграции (рис. 56 б).

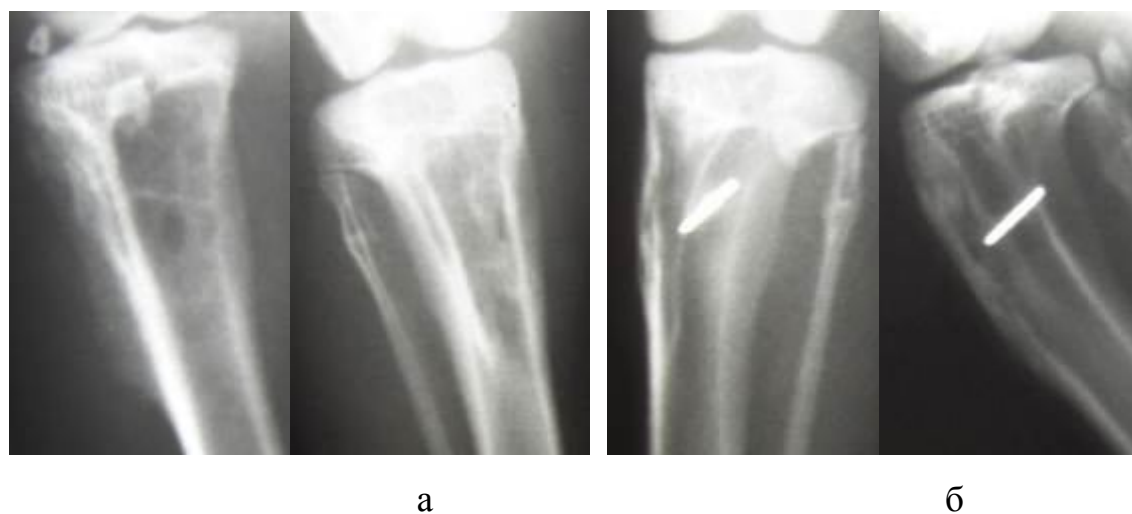
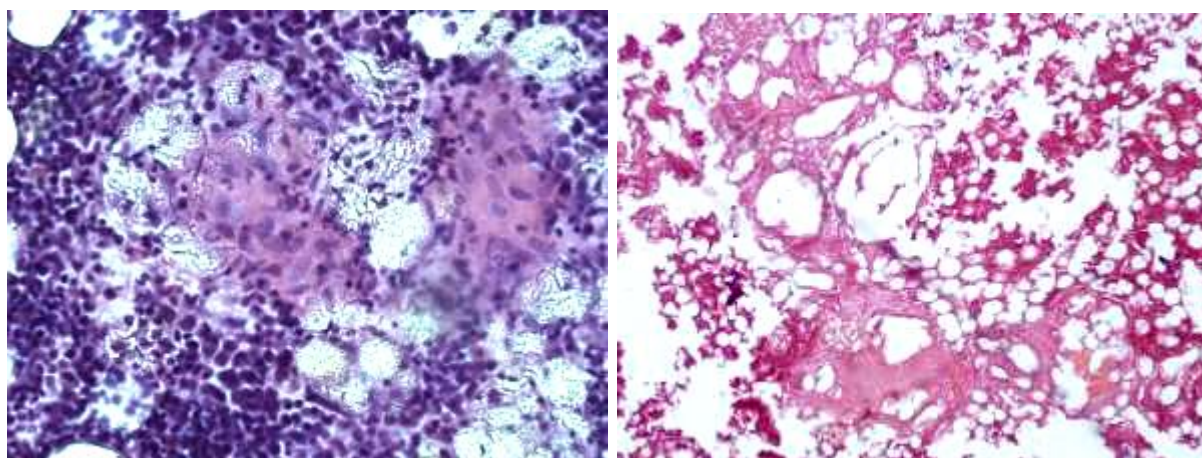


Рис. 56. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием хронического костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 135-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли сульфатом кальция; б – левая голень с зоной дефекта, через которую проведена спица

На месте резорбированного остеозамещающего материала отмечены единичные костные балки ($1,33 \pm 0,88\%$) с наличием большого количества макрофагов и фиброзной ткани по периферии материала ($21,67 \pm 4,87\%$) (рис. 57 а). По периферии зоны резорбции материала выявлено большое количество

макрофагов ($28,67 \pm 8,56\%$). Площадь кроветворного костного мозга составила $21,67 \pm 2,04\%$, площадь жирового костного мозга была равна $28,67 \pm 1,76\%$ от общего объема дефекта (рис. 57 б).



а

б

Рис. 57. Морфологическое исследование хронического дефекта костной ткани, заполненного сульфатом кальция на 135-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. х 400; б – ув. х 100 (окраска гематоксилином и эозином)

На 180-е сутки после удаления костного цемента из проксимального метаэпифиза правой голени полного закрытия костной полости не наблюдалось ($5,8 \pm 0,3$ мм), дефект был заполнен на $70,0 \pm 10,0\%$ неоднородной слабоконтрастной тканью. Остеозамещающий материал не визуализировался. Зона просветления составила $3,3 \pm 0,3$ мм. Полного закрытия дефекта не отмечалось. Кортикальная пластинка над зоной дефекта была восстановлена на $50 \pm 10,0\%$ от своего начального размера. Структура новообразованной ткани имела неоднородный характер и была представлена $70,0 \pm 10,0\%$ от общего объема (рис. 58 а). В области формирования костного дефекта левой голени границы дефекта визуализировались лишь в боковой проекции. Остеозамещающий материал так же не прослеживался. Структура костной полости неоднородна, в зоне формирования трепанационного отверстия по-прежнему оставался участок дефекта костной ткани. Продолжался процесс формирования новообразованной ткани по периферии. Зона костного склероза по периферии видна в боковой проекции. Проведенная спица без признаков миграции (рис. 58 б).



Рис. 58. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием хронического костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 180-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли сульфатом кальция; б – левая голень с зоной дефекта, через который проведена спица

Морфологическое исследование на 180-е сутки от момента оперативного вмешательства выявило новообразованную костную ткань, присутствующую в незначительном количестве в зоне дефекта костной ткани ($1,0 \pm 0,5\%$). Пространство дефекта содержало большое количество фиброзной ткани ($18,3 \pm 2,6\%$) с очагами скопления макрофагов в зоне резорбированного материала ($2,67 \pm 0,33\%$) (рис. 59 а). Доля жирового костного мозга составила $31,6 \pm 1,7\%$. Кроветворный костный мозг занимал $16,6 \pm 0,8\%$ от общего объема дефекта (рис. 59 б).

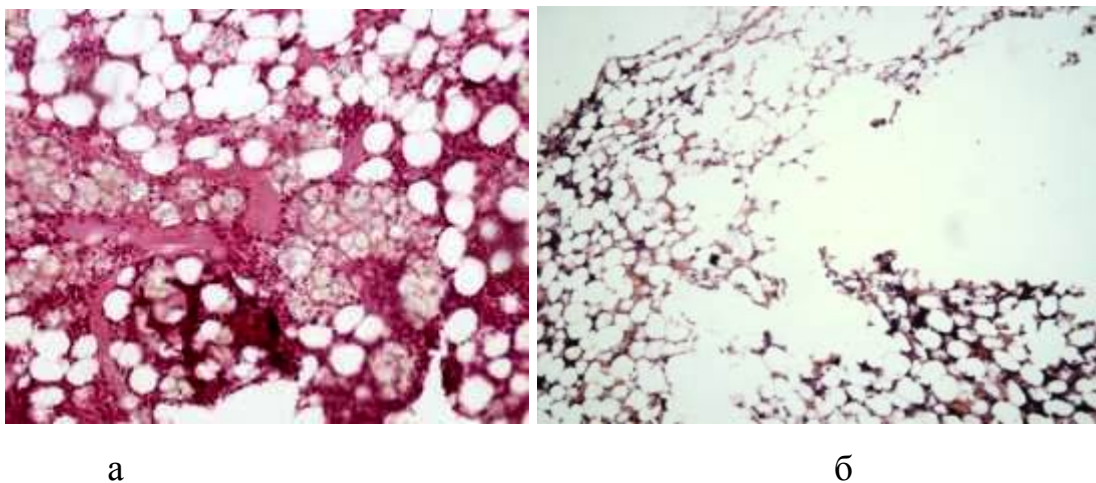


Рис. 59. Морфологическое исследование хронического дефекта костной ткани, заполненного сульфатом кальция на 180-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. X 200; б – ув. X 40 (окраска гематоксилином и эозином)

Динамика изменений рентгенологической и морфологической картины в третьей опытной группе (хронический дефект + сульфат кальция) на всех сроках наблюдения продемонстрирована на рисунках 60 и 61.

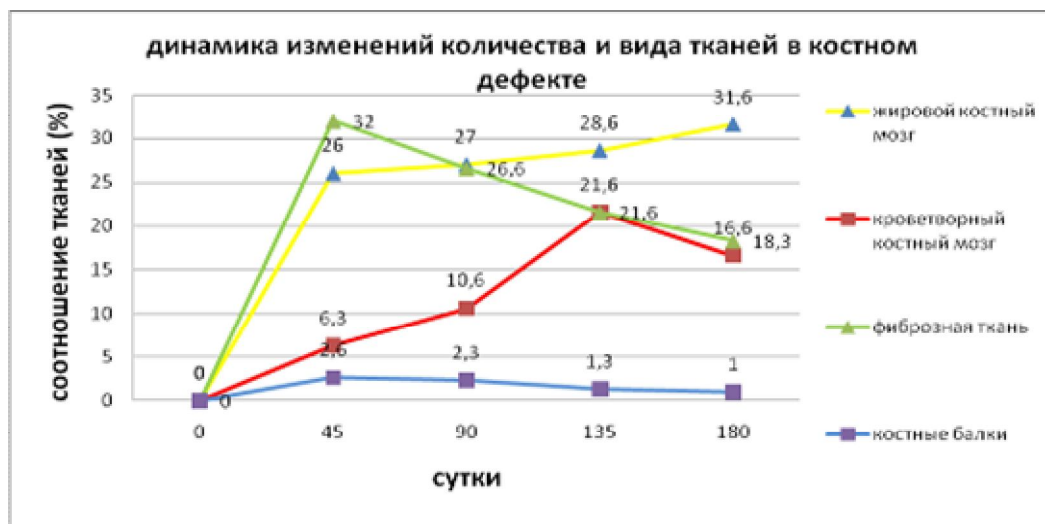


Рис. 60. Динамика изменений соотношения тканей с укладкой сульфата кальция в хроническом костном дефекте в различные сроки

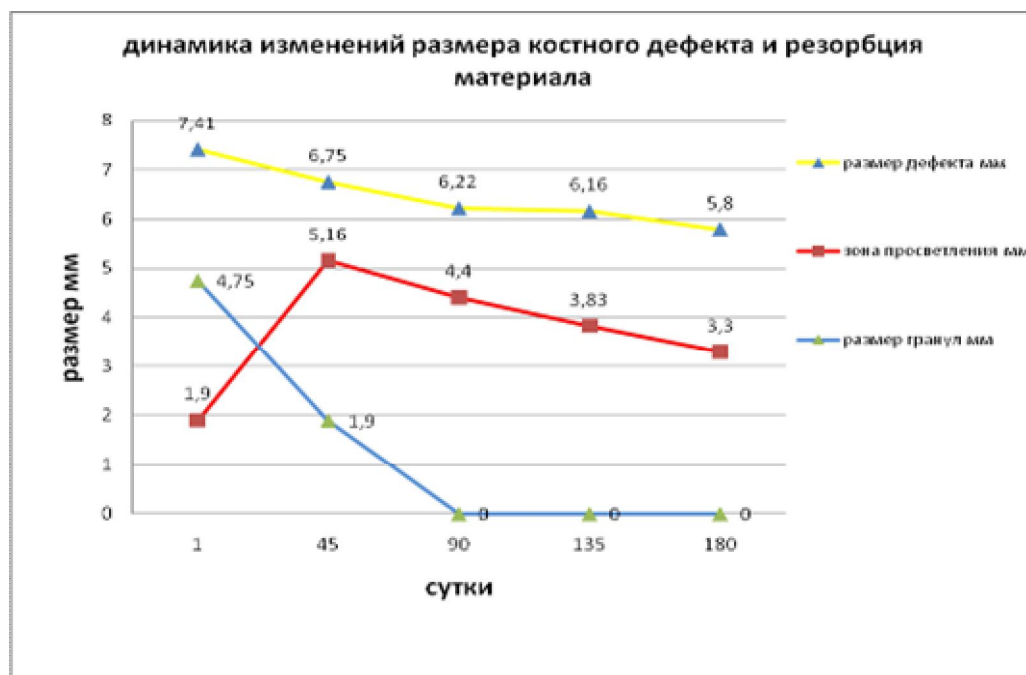


Рис. 61. Динамика изменений размера хронического костного дефекта и резорбция сульфата кальция в различные сроки наблюдения

3.2.6. Четвертая опытная группа (изучение реорганизации материала на основе β -3 кальций фосфата в условиях хронического костного дефекта со склерозированной стенкой + проведение спицы через сформированную полость левой голени)

В первые сутки после оперативного лечения в прямой и боковой проекциях на правой и левой голени визуализировалась зона склерозирования костной стенки дефекта, распределенная неравномерно. Размер дефекта в проксимальном метаэпифизе правой голени составил $7,5 \pm 0,26$ мм. Дефект заполнен остеозамещающим материалом, диаметр зоны, заполненной гранулами материала, был равен $3,23 \text{ мм} \pm 0,33$ (рис. 62 а). В левой голени отмечалась схожая рентгенологическая картина. Полость заполнена остеозамещающим материалом, через которую проведена спица (рис. 62 б).

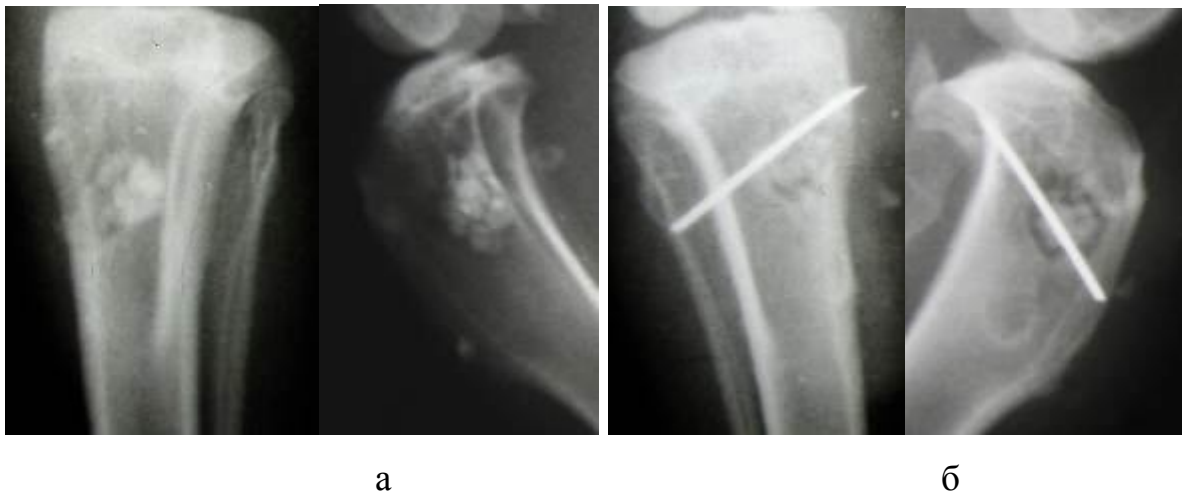


Рис. 62. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием хронического костного дефекта в прямой и боковой проекциях в день выполнения операции: а – правая голень, дефект заполнен β -трикальцийфосфатом; б – левая голень с зоной дефекта и остеозамещающим материалом, через зону дефекта проведена спица

На 45-е сутки после удаления костного цемента из проксимального метаэпифиза правой голени размер костного дефекта равнялся $7,18 \pm 0,23$ мм. Отмечены начальные признаки регенерации в виде закрытия дефекта на $10,0 \pm 0,5\%$ от общего объема. В кортикальной пластинке проявлялись начальные

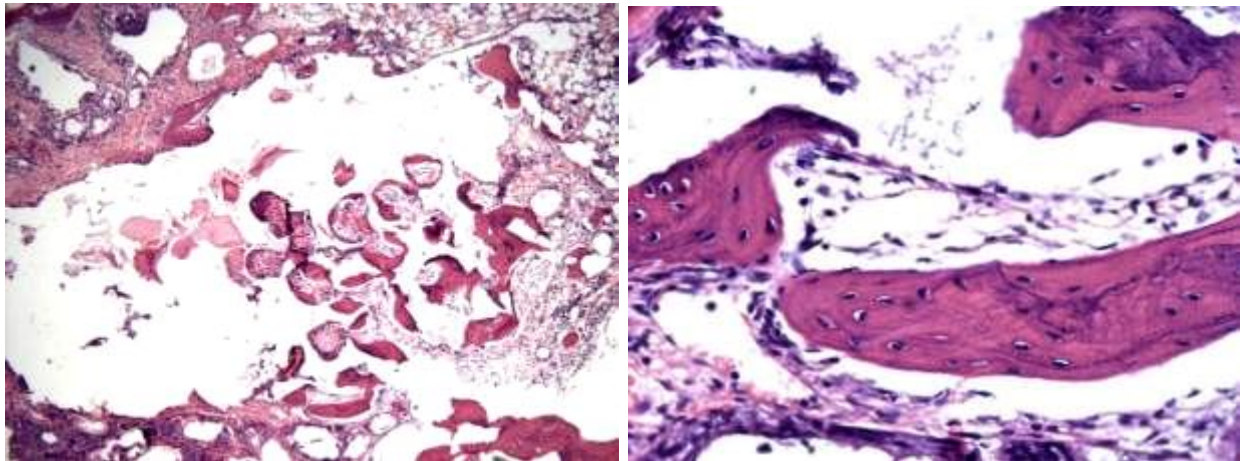
признаки регенерации, она была восстановлена на $9,09 \pm 0,91\%$. Остеозамещающий материал в дефекте распределялся равномерно. Были отмечены первые признаки ассимиляции остеозамещающего материала с подлежащей костной тканью, диаметр зоны, заполненной гранулами материала, составил $2,72 \pm 0,14$ мм, в результате чего общий размер просветления в дефекте равнялся $0,73 \pm 0,24$ мм. Однако наблюдались зоны просветления в местах, где костнопластический материал был подвержен резорбции ($0,81 \pm 0,23$ мм) (рис. 63 а). В области формирования хронического дефекта левой голени границы его визуализировались частично. Наблюдалась ассимиляция остеозамещающего материала с подлежащей костью. В сравнении с правой голенью наблюдалось сходство рентгенологической визуализации материала по размерам и форме. Структура костной полости в эти же сроки являлась более упорядоченной в сравнении с группой, где использовался сульфат кальция, однако виднелись зоны просветления в местах, где отсутствовал костнопластический материал. Проведенная спица – без признаков миграции (рис. 63 б).



Рис. 63. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием хронического костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 45-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполнен β -трикальцийфосфатом; б – левая голень с зоной дефекта, заполненной остеозамещающим материалом и проведенной через зону дефекта спицей

Морфологическое исследование показало широкую зону продуктивной тканевой реакции в стенке дефекта с выраженной макрофагальной реакцией на

материал, а так же его резорбцию (рис. 64 а). Признаки перестройки β -трикальцийфосфата были представлены в виде краевой реорганизации по периферии материала с образованием костных балок вокруг гранул ($12,0 \pm 5,5\%$) (рис. 64 б), площадь соединительной ткани была сопоставима с 3-й группой ($36,3 \pm 7,5\%$).



а

б

Рис. 64. Морфологическое исследование хронического дефекта костной ткани, заполненного β -трикальцийфосфатом, на 45-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. X 40; б – ув. X 400 (окраска гематоксилином и эозином)

На 90-е сутки после удаления костного цемента из проксимального метаэпифиза правой голени процесс закрытия костного дефекта продолжился. Границы дефекта определялись с трудом за счет ассимиляции материала. Размер дефекта составил $6,5 \pm 0,22$ мм. При этом костный дефект подвергся регенерации преимущественно на $26,0 \pm 2,67\%$, структура костной полости не была однородной. Кортикальная пластинка восстановилась на $32,0 \pm 6,96\%$ от начальной зоны обработки фрезой. Процесс резорбции остеозамещающего материала протекал медленнее, диаметр зоны, заполненной гранулами материала, составил $1,70 \pm 0,15$ мм, на месте резорбции гранул визуализировались зоны просветления размером $0,60 \pm 0,22$ мм. Общая зона просветления в этой группе была равна $0,5 \pm 0,17$ мм, что, по-видимому, способствовало более активной его остеорегенерации (рис. 65 а). В области формирования дефекта левой голени, границы дефекта не визуализировались. Структура костной полости была

неоднородной, зоны просветления в местах, где отсутствовал костнопластический материал, в сравнении с предыдущим сроком были менее видимы, заполнены новообразованной костной тканью. Шел процесс формирования новообразованной костной ткани. Проведенная спица – без признаков миграции (рис. 65 б).

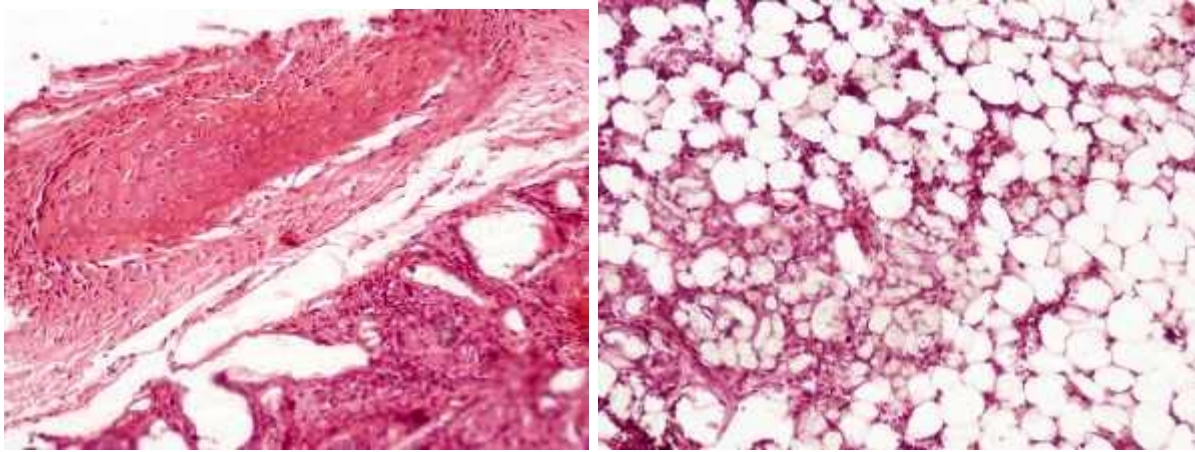


а

б

Рис. 65. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием хронического костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 90-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполнен β -трикальцийфосфатом; б – левая голень с зоной дефекта и проведенной поперечно спицей

Данные морфологического исследования продемонстрировали начальное восстановление костного мозга с небольшими остаточными полостями и более выраженной макрофагальной реакцией в виде скоплений макрофагов ($41,0 \pm 6,0\%$). В зоне резорбирующихся гранул β -трикальцийфосфата отмечено большее количество костных балок ($12,5 \pm 3,5\%$) (рис. 66 а). Периферия костной полости была представлена очагами петрификации, продольным ориентированием костных балок и очагом фиброза ($19,5 \pm 0,5\%$) продольно зоне петрификации со скоплением макрофагов. Площадь кроветворного костного мозга составила $3,5 \pm 0,5\%$. Жировой костный мозг занимал $5,5 \pm 0,5\%$ от общей площади дефекта (рис. 66 б).



а

б

Рис. 66. Морфологическое исследование хронического дефекта костной ткани, заполненного β -трикальцийфосфатом, на 90-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. X 200; б – ув. X 100 (окраска гематоксилином и эозином)

На 135-е сутки после удаления костного цемента из проксимального метаэпифиза правой голени происходило все более выраженное стирание границы костного дефекта. С трудом определялись его размеры ($5,84 \pm 0,48$ мм). Зона дефекта была заполнена резорбированными на $80,0 \pm 6,32\%$ от своего изначального объема гранулами остеозамещающего материала и на $60,0 \pm 7,75\%$ неоднородной новообразованной костной тканью, что, в свою очередь, повлекло уменьшение зоны просветления ($0,33 \pm 0,33$ мм). Диаметр зоны, заполненной гранулами материала, равнялся $1,0 \pm 0,32$ мм. На месте краевой резорбции материала оставались пустоты размером $0,5 \pm 0,34$ мм (рис. 67 а). В области формирования костной полости левой голени, границы костной полости не визуализировались. Остеозамещающий материал так же не прослеживался. Структура дефекта неоднородна, продолжался процесс формирования новообразованной костной ткани. Проведенная спица без признаков миграции (рис. 67 б).

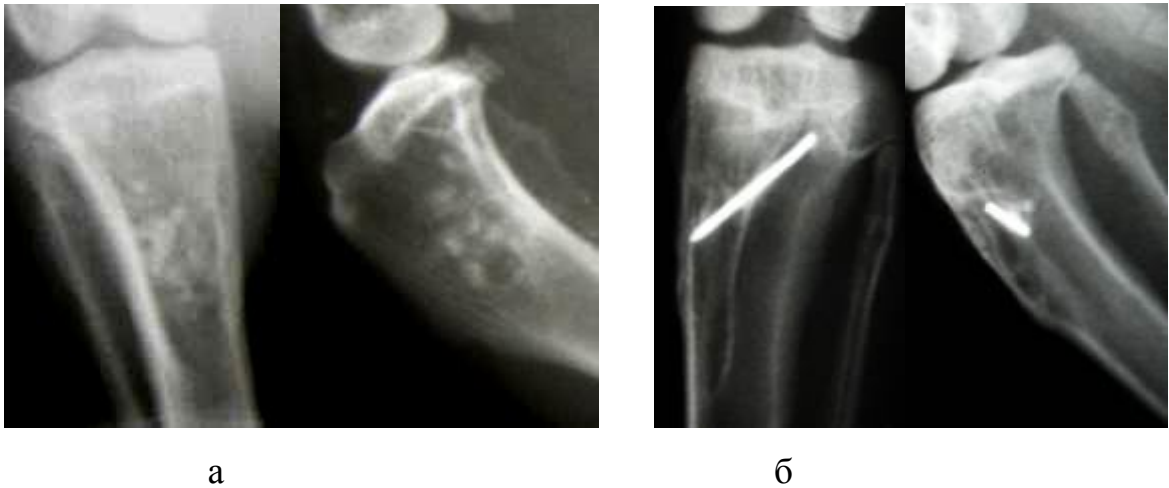


Рис. 67. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием хронического костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 135-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли β -трикальцийфосфатом; б – левая голень с зоной дефекта и проведенной поперечно спицей

Гистологическая картина была следующей: количество незрелой костной ткани в виде скоплений костных балок составило $18,0 \pm 8,36\%$ от общего объема дефекта. Новообразованная костная ткань располагалась на месте резорбции гранул материала (рис. 68 а). Фиброзная ткань занимала $17,3 \pm 4,81\%$, по периферии резорбции гранул материала, поверх молодых костных балок отмечено скопление макрофагов ($18,33 \pm 4,67\%$). Кроветворный костный мозг располагался преимущественно по периферии зоны регенерата и занимал $10,33 \pm 6,74\%$. Восстановление кроветворного костного мозга происходила за счет дифференцировки жирового костного мозга, площадь которого составила $10,67 \pm 5,78\%$ (рис. 68 б).

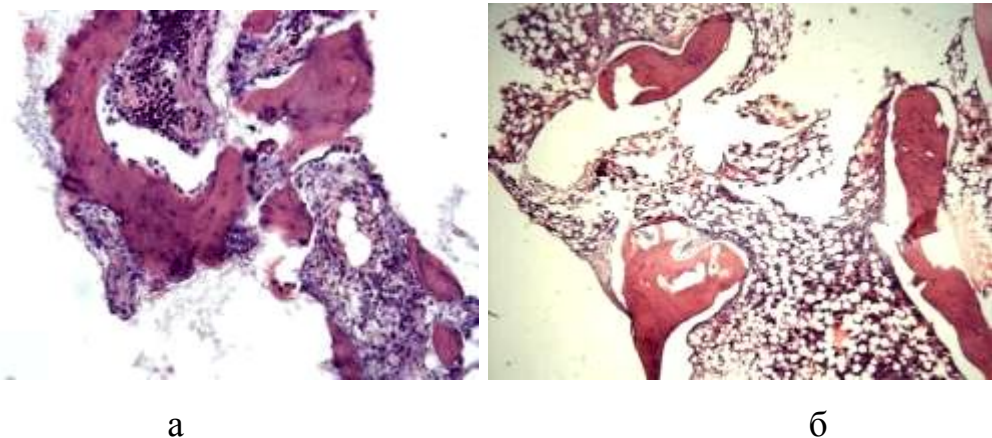
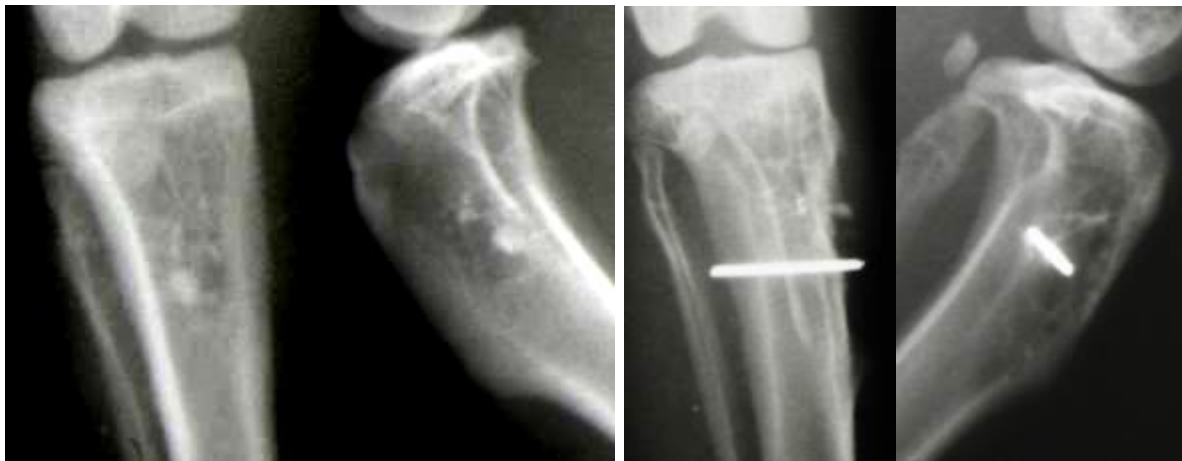


Рис. 68. Морфологическое исследование хронического дефекта костной ткани, заполненного β -трикальцийфосфатом, на 135-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. X 200; б – ув. X 100 (окраска гематоксилином и эозином)

На 180-е сутки после удаления костного цемента из проксимального метаэпифиза правой голени процесс ремоделирования продолжал свое развитие. Размер костного дефекта равнялся $5,52 \pm 0,24$ мм. Кортикальная пластинка восстановилась на $83,33 \pm 12,02\%$ от начального размера. Зона костного дефекта на $80,0 \pm 10,0\%$ заместились новообразованной костной тканью, в центре – структура костной ткани с единичными субтотально резорбированными гранулами материала. Диаметр зоны, заполненной гранулами материала, при этом составил $0,33 \pm 0,33$ мм. Зона просветления в этой группе равнялось $0,3 \pm 0,4$ мм. По периферии процесс набора костной массы был отчетливо виден (рис. 69 а). В области формирования костной полости левой голени, границы дефекта не визуализировались. Остеозамещающий материал также не прослеживался. Структура костной полости имела неоднородный характер, процесс структуризации продолжал свое развитие более выражено. Новообразованная костная ткань набирала костную массу. Проведенная спица без признаков миграции (рис. 69 б).



а

б

Рис. 69. Контрольные рентгенограммы правой и левой голени с созданием хронического костного дефекта в прямой и боковой проекциях на 180-е сутки после операции: а – правая голень, дефект заполняли β -трикальцийфосфатом; б – левая голень с зоной дефекта с проведенной поперечно спицей

При анализе гистологических срезов, помимо схожей морфологической картины с 3-й группой касательно фиброзной ткани, количество новообразованной костной ткани в этой группе равнялось $6,0 \pm 4,0\%$, при этом образование костных трабекул происходило внутри остеозамещающего материала, что говорит о более выраженной биологической активности в группе с применением β -трикальцийфосфата (рис. 70 а). Сохранялись очаги фиброзной ткани ($16,0 \pm 2,0\%$) с гигантоклеточной реакцией на инородный материал ($12,5 \pm 4,5\%$). Проявление модели сохранялось до 180 суток. Кровотворный костный мозг составил незначительную часть объема дефекта ($13,0 \pm 10,0\%$). Жировой костный мозг присутствовал в несколько большем объеме ($17,5 \pm 16,5\%$) (рис. 70 б).

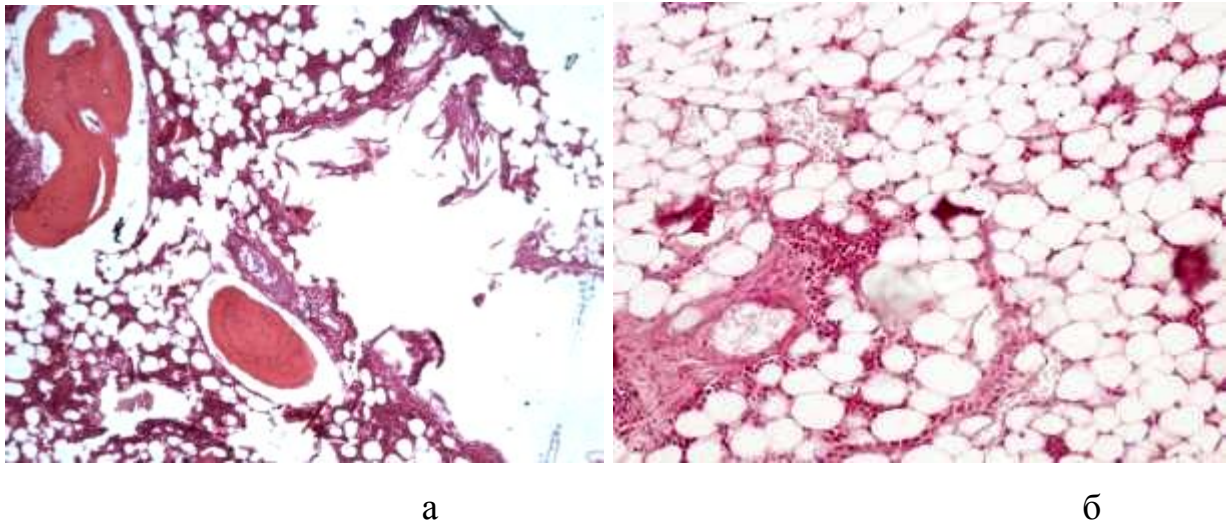


Рис. 70. Морфологическое исследование хронического дефекта костной ткани, заполненного β -трикальцийфосфатом, на 180-е сутки от момента оперативного вмешательства: а – ув. $\times 100$; б –ув. $\times 200$ (окраска гематоксилином и эозином)

На основании представленных данных оценена динамика изменений рентгенологической и морфологической картины в четвертой опытной группе (хронический дефект + фосфат кальция) на всех сроках наблюдения (рис. 71, 72) .

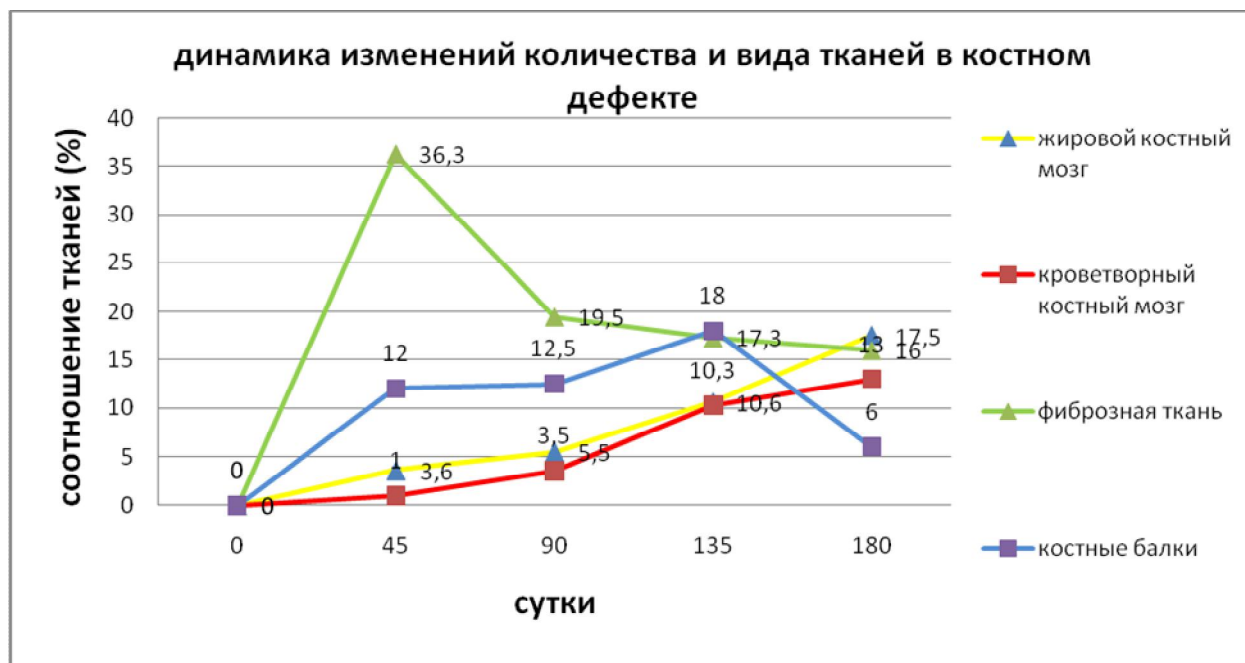


Рис. 71. Динамика изменений соотношения тканей в хроническом костном дефекте с укладкой сульфата кальция в различные сроки наблюдения

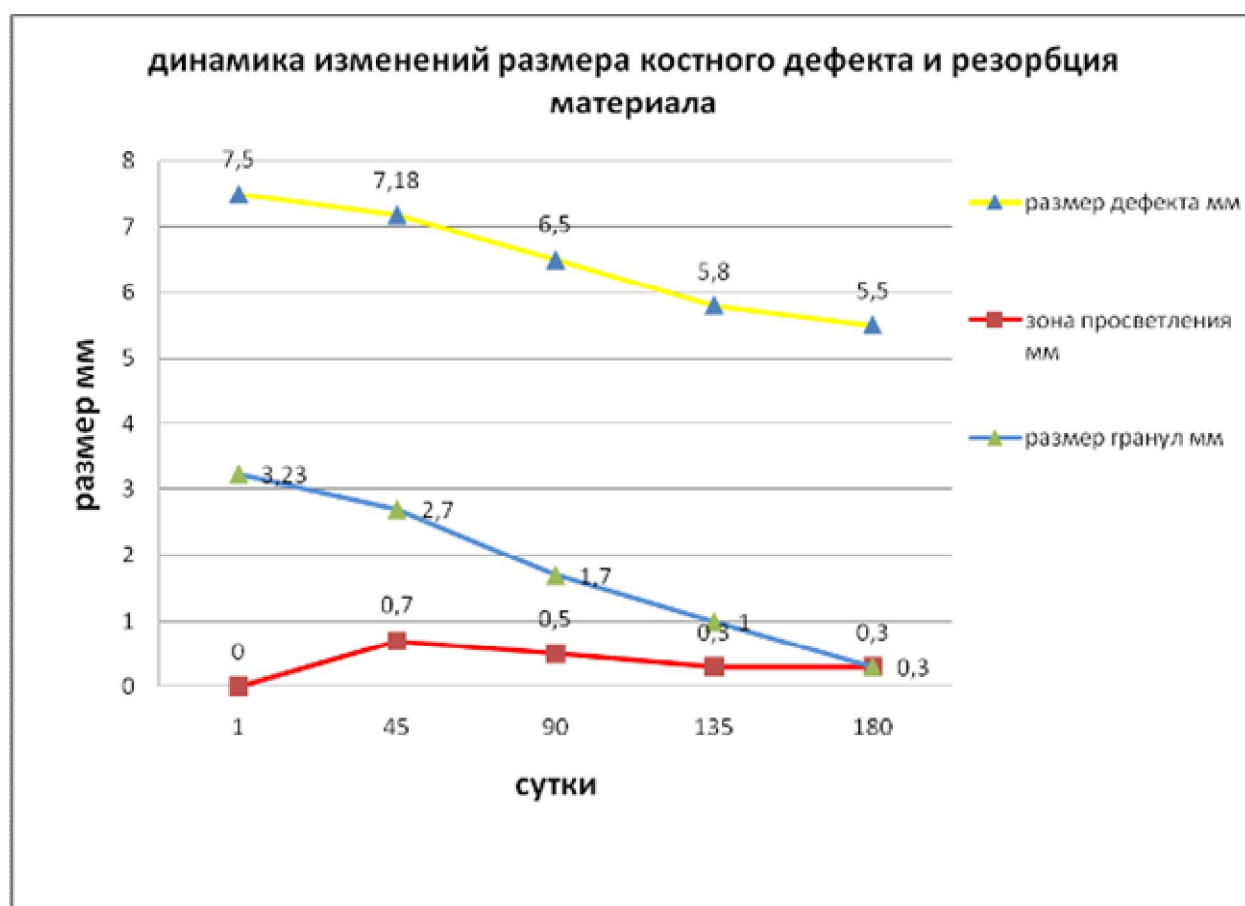


Рис. 72. Динамика изменений размера хронического костного дефекта и резорбция фосфата кальция в различные сроки

3.3. Обобщение полученных результатов

Процессы биорезорбции остеозамещающих материалов в хронических костных дефектах с измененной стенкой в виде склерозирования, влекущей нарушение кровоснабжения зоны дефекта, протекают менее интенсивно в сравнении с острыми костными дефектами без зон склероза. Так, в группе с простым дефектом и использованием сульфата кальция к 45-м суткам материал был полностью резорбирован, а при создании склероза стенки дефекта, полной резорбции материала к этому сроку не наблюдалось, диаметр зоны заполненной гранулами материала составлял $1,95 \pm 0,8$ мм. Схожие проявления резорбции были и в группах с β -трикальцийфосфатом: без моделирования склероза в остром дефекте к 45-м суткам диаметр зоны, заполненной гранулами материала, равнялся $1,5 \pm 0,15$ мм, в хроническом дефекте при моделировании склероза резорбция гранул запаздывала – $2,7 \pm 0,14$ мм (рис. 73, 74).

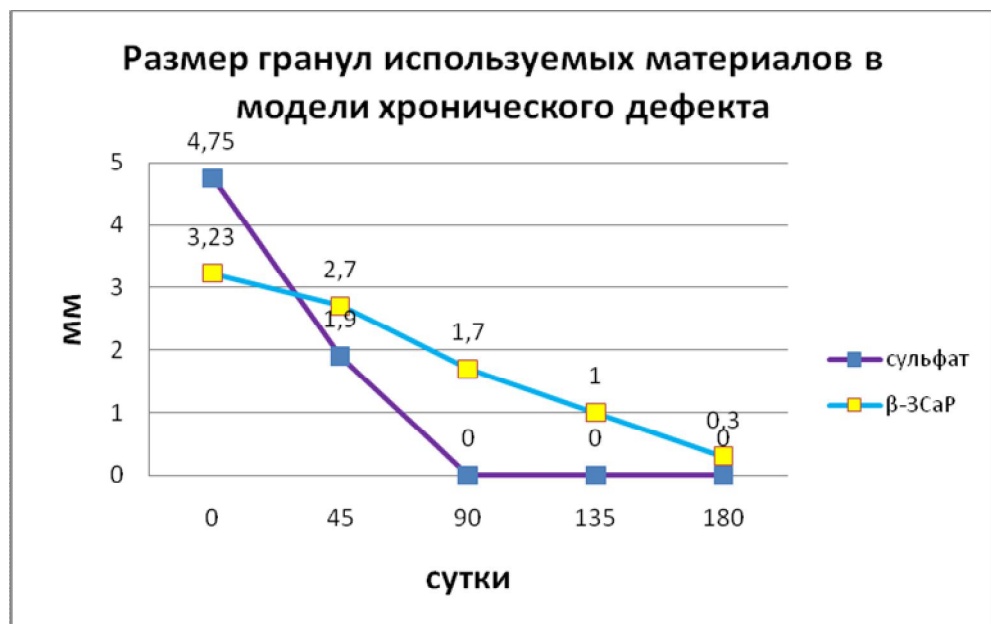


Рис. 73. Темп резорбции гранул материалов в хроническом костном дефекте со склерозированной стенкой

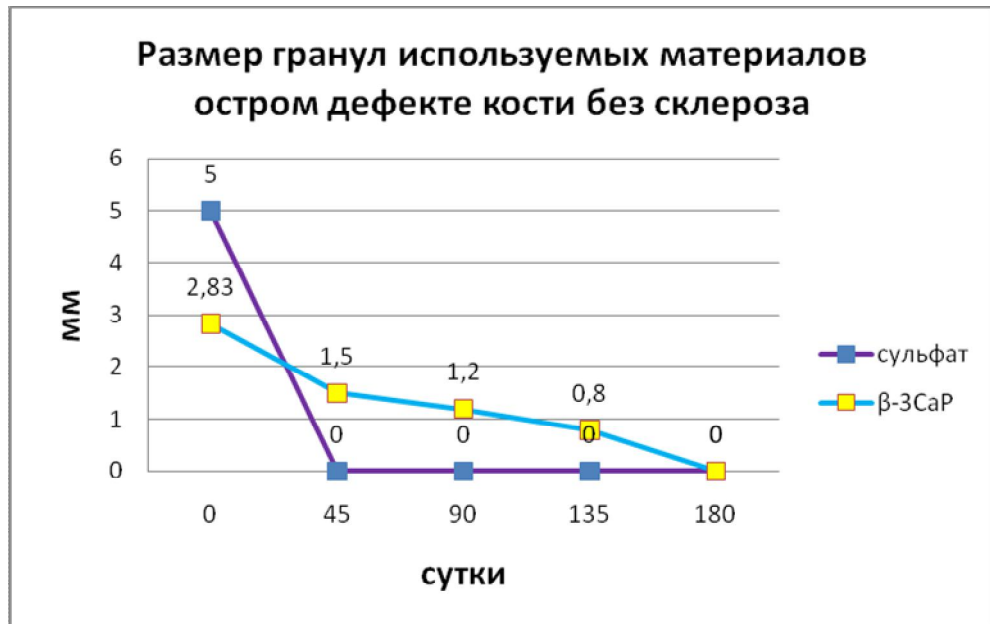


Рис. 74. Темп резорбции гранул материалов в остром костном дефекте

Результаты рентгенологического и морфологического исследований показали, что комбинированное воздействие в виде термического ожога и укладки полиметилметаакрилатного цемента способствует формированию зоны склероза и фиброза вокруг сформированной костной полости, что приводит к нарушению кровоснабжения стенок дефекта. В контрольной группе с неизмененным острым костным дефектом доля фиброзной ткани в центральной зоне равнялась $1,6 \pm 0,3\%$, а в модели хронического дефекта костной ткани соотношение фиброзной ткани было существенно выше – $35,5 \pm 2,5\%$. Помимо этого, как известно, восстановление кроветворного костного мозга происходит посредством дифференцировки жирового костного мозга в кроветворный костный мозг. В результате морфологических исследований установлено, что при создании модели хронического костного дефекта с зонами склероза костной стенки восстановление костного мозга существенно запаздывало в сравнении с контрольной группой (рис. 75, 76). Это позволило нам считать данную модель пригодной для оценки поведения биорезорбируемых материалов в условиях хронического костного дефекта с нарушенной трофикой.

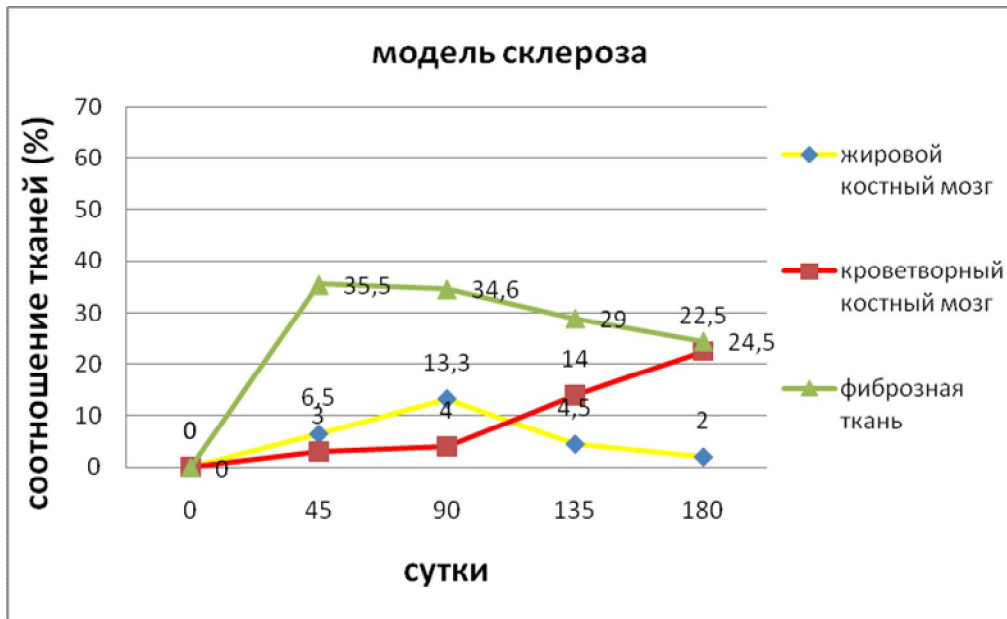


Рис. 75. Динамика изменения соотношения тканей в модели хронического костного дефекта

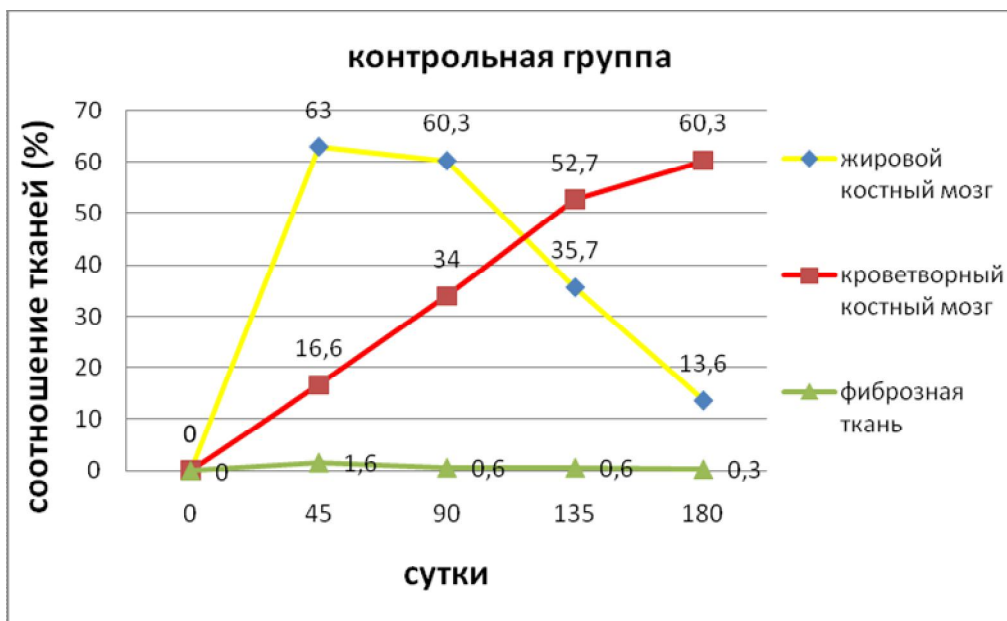


Рис. 76. Динамика изменения соотношения тканей в остром костном дефекте без создания склерозирования стенок

Данные дальнейших рентгенологических и морфологических исследований продемонстрировали изменение в темпах резорбции и качестве костной перестройки в разных группах животных. В частности, было установлено, что в группах с острыми дефектами (без предварительного склерозирования дефекта костной ткани) первые проявления органотипической перестройки наблюдались уже на 45-е сутки с образованием массивных костных балок ($22,0 \pm 3,5\%$) и

очагов кроветворения, тогда как на фоне склероза костной стенки эти проявления были менее выражены и проявились в более поздние сроки – лишь на 90-е сутки ($12,5 \pm 4,9\%$ новообразованной костной ткани).

Полученные данные также свидетельствуют о том, что остеозамещающие материалы на основе β -трикальцийфосфата кальция более активно участвуют в органотипической перестройке зоны костного дефекта с преобладанием остеогенеза, даже в условиях заполнения ими хронических дефектов, имеющих обширные зоны склероза и фиброзные изменения в стенках костного дефекта. Это выражалось в виде образования костных балок на 90-е сутки, которые занимали $12,5 \pm 3,5\%$ от общей площади дефекта в условиях склеротических изменений в стенке костного дефекта. В группе с сульфатом кальция доля костных балок существенно отличалась в меньшую сторону и была равна $2,3 \pm 0,3\%$ площади. Схожая тенденция наблюдалась в группах с моделированием хронического костного дефекта с зонами склероза в костной стенке, но в более поздние сроки.

Кроме того, сульфат кальция и β -трикальцийфосфат имеют разный темп реорганизации. Материалы на основе сульфата кальция в хронических костных дефектах (со склерозированной стенкой) подвергаются резорбции интенсивнее β -трикальцийфосфатов в созданных условиях, однако при этом количество новообразованной костной ткани и интенсивность органотипической перестройки преобладает в группе с использованием β -трикальцийфосфата. Эта тенденция проявлялась как на ранних сроках, так и на промежуточных (90-е сутки и 135-е сутки) и прослеживалась вплоть до 180-х суток: при использовании сульфата кальция процент костных балок в дефекте равнялся $1,0 \pm 0,5\%$, а при замещении дефекта β -трикальцийфосфатом – $6,0 \pm 4,0\%$ (рис. 77, 78).

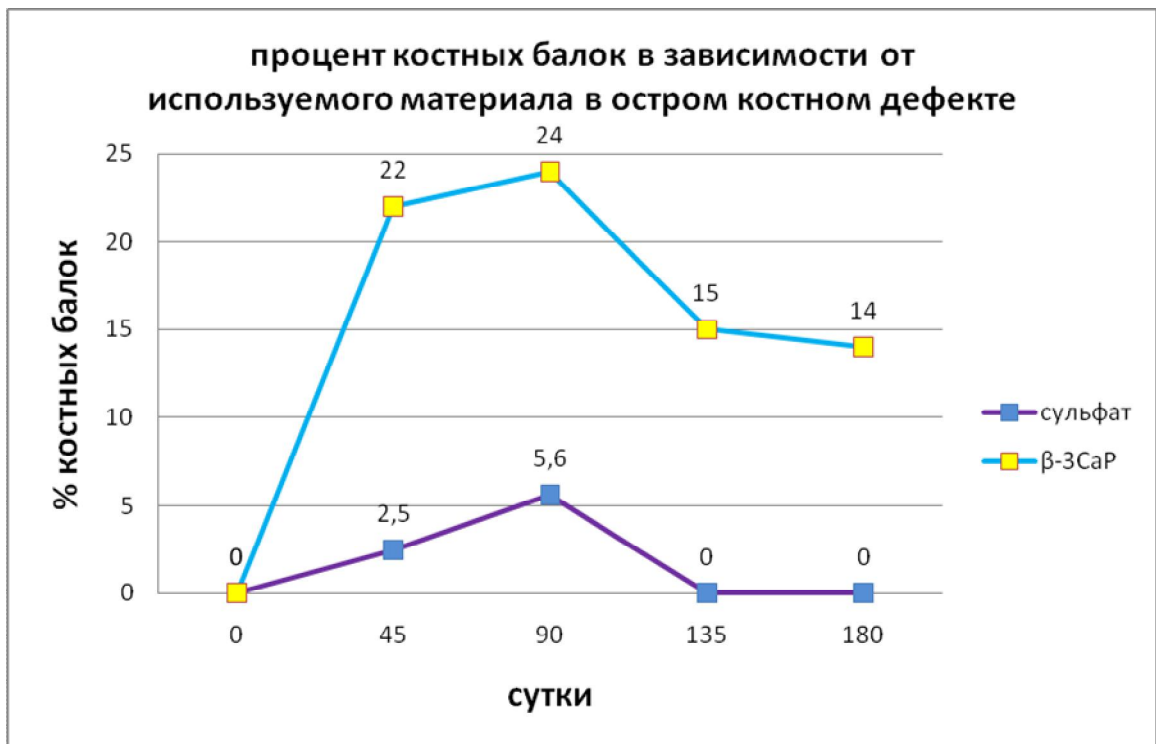


Рис. 77. Интенсивность остеогенеза в остром костном дефекте в зависимости от материала

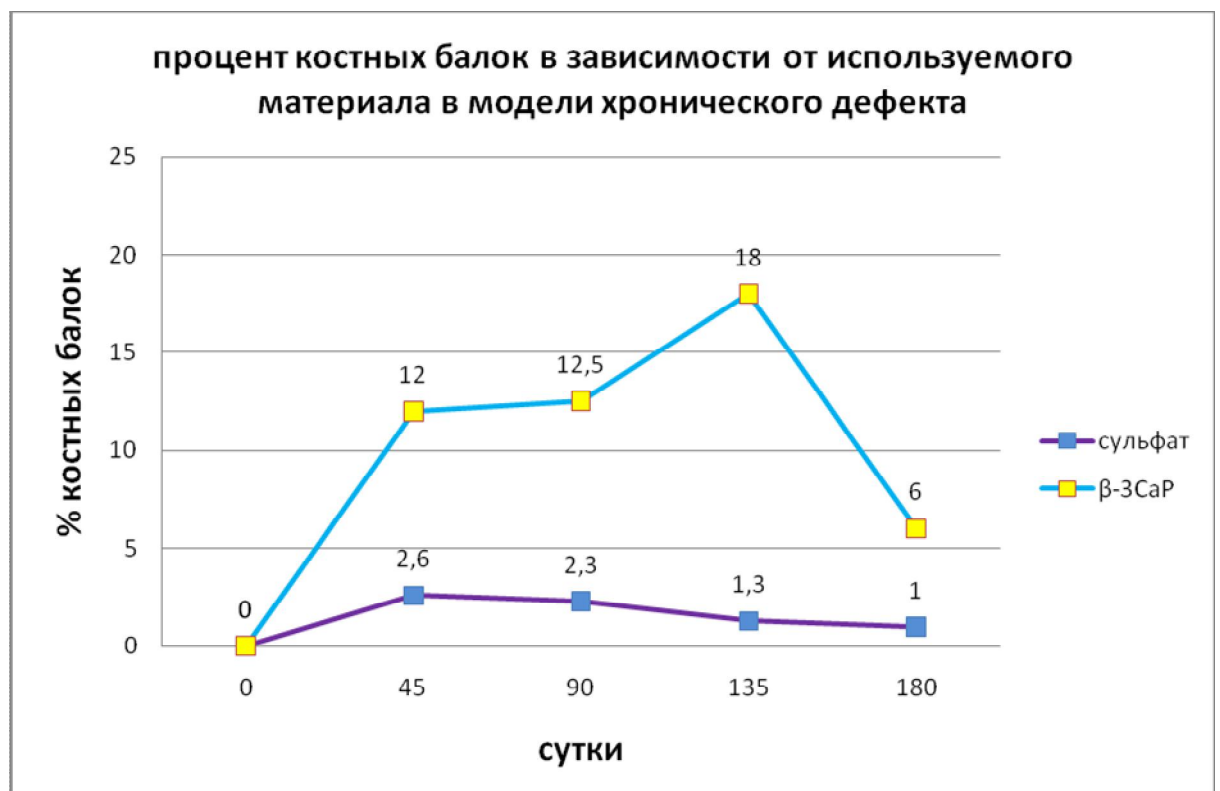


Рис. 78. Интенсивность остеогенеза в хроническом костном дефекте со склерозом стенки в зависимости от материала

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что при замещении длительно существующих дефектов с изменениями трофики костных стенок биорезорбируемые материалы значительно медленнее подвергаются резорбции, при этом страдает качество органотипической перестройки. Соответственно, при замещении хронических костных дефектов необходимо уделять внимание не только качеству заполнения дефекта и выбору костнопластического материала, но и формированию условий для улучшения кровоснабжения области дефекта.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1. Характеристика клинических групп

В исследование вошли 62 (79 наблюдений) пациента с диагнозом «остеонекроз головки бедренной кости», наблюдаемых в период с 2006 по 2014 г. в клинике РНИИТО им. Р.Р. Вредена.

В зависимости от стадии заболевания клинические случаи распределились следующим образом: II-A стадия – 1 наблюдение; II-B – 7; II-C – 9; III-A – 15; III-B стадия – 21; III-C – 22; IV-A – 4 наблюдения. Причем при двусторонней форме остеонекроза головки бедренной кости стадии процесса в правом и левом тазобедренном суставах были различными (рис. 79).

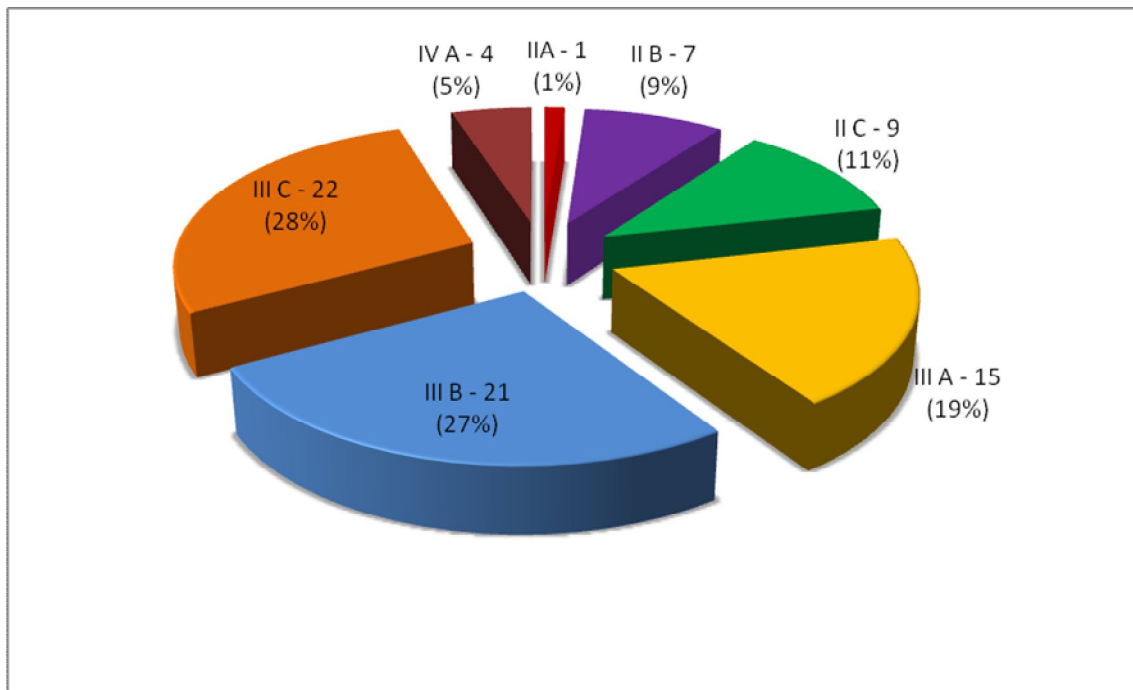


Рис. 79. Распределение наблюдений по стадиям заболевания

Всем пациентам после подтверждения диагноза выполнено оперативное вмешательство в объеме декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости с пластикой дефекта биорезорбируемыми остеозамещающими материалами по описанной выше методике. Семнадцати (27,4%) пациентам выполнена двусторонняя декомпрессия головок бедренных костей. Монолатеральные оперативные вмешательства выполнены 45 (72,6%) пациентам. Исходя из этого,

количество оперативных вмешательств и, соответственно, наблюдений составило 79 случаев. II стадией остеонекроза головки бедренной кости выявлена в 17 случаев. При III стадии проанализировано 58 случаев; при IV стадии остеонекроза головки бедренной кости наблюдали 4 случая.

В 31 случае (39,2%) выполняли обработку очага при помощи кюретки, эти пациенты составили первую группу. Во вторую группу вошли 48 случаев (60,7%) выполнения обработки очага остеонекроза с помощью специального инструмента «Core Decompression Rimmer» фирмы «Wright Medical» (табл. 4).

Таблица 4

Распределение наблюдений в зависимости от вида используемого инструмента при выполнении декомпрессии очага ОНГБК и стадии заболевания

Стадия	Вид инструмента	
	Кюретка	Риммер
2	5	12
3	25	33
4	1	3
Итого	31 (39,3%)	48 (60,7%)

Заполнение полости после обработки очага осуществляли в первой группе гранулированным материалом Calciresorb (CEREVER, France) на основе сульфата кальция, во второй группе – с помощью композитного затвердевающего материала PRO-DENCE (Wright Medical, USA), представляющего комбинацию сульфата кальция и β -трикальцийфосфата (CaSO_4 – 75%, CaPO_4 – 25%), в третьей группе для замещения дефекта использовалась затвердевающая паста cyclOs Putty (Mathys, Switzerland) на основе β -трикальцийфосфата (табл. 5).

Распределение пациентов в зависимости от половозрастных характеристик
и применяемого материала

Характеристика	Calciresorb		PRO-DENSE		cyclOS Putty	
Пол	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
Возраст	41,53 ± 2,52	38,67 ± 2,78	33,42 ± 3,73	26,85 ± 2,59	38,67 ± 6,28	48 ± 6,54
Количество пациентов (n = 62)	n=28	n=17	n=8	n=4	n=3	n=2

Как видно из таблицы 6, средний возраст пациентов, которым выполняли замещение очага остеонекроза биорезорбируемым материалом Calciresorb, составил $40,7 \pm 1,96$ лет. В этой группе наблюдали 45 пациентов. Среди мужчин наблюдали 28 пациентов, средний возраст которых составил $41,53 \pm 2,52$ года (от 30 до 71 года), среди женщин отслежено 17 пациентов со средним возрастом $38,6 \pm 2,78$ лет (от 32 до 47 лет).

Во второй группе, 12 пациентам выполняли замещение очага остеонекроза комбинированным биорезорбируемым материалом на основе сульфата и β -трикальций фосфата (PRO-DENSE). Средний возраст пациентов этой группы составил $31,23 \pm 2,68$ лет (от 18 до 60 лет). Количество мужчин в этой группе составляло 8 пациентов, возраст которых равнялся $33,42 \pm 13,98$ года (от 18 до 60 лет), среди женщин наблюдали 4 пациентки с возрастом $26,85 \pm 2,59$ лет (от 20 до 35 лет).

В группе с использованием биорезорбируемого материала «cyclOS Putty» 5 пациентов. Средний возраст пациентов этой группы составил $42,40 \pm 4,60$ (от 23 до 59 лет). При этом среди мужчин в этой группе было 3 пациента, возраст

которых был равен $38,67 \pm 6,28$ года (от 23 до 57 лет), среди женщин наблюдали 2 пациентки с возрастом $48,0 \pm 6,54$ лет (от 29 до 59 лет).

Как было сказано ранее, семнадцати пациентам (27,4%) выполнена двусторонняя декомпрессия головок бедренных костей, соответственно количество наблюдений среди пациентов увеличилось и составило 79 случаев декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости (табл. 6).

Таблица 6

Распределение случаев в зависимости от материала для заполнения полости и стадии остеонекроза

Стадия	Материал		
	Calciresorb	PRO-DENSE	cyclOS Putty
2	13	2	2
3	41	14	3
4	2	1	1
Итого	56	17	6

4.2. Анализ послеоперационных осложнений и ближайшие результаты декомпрессии очага остеонекроза

У 4 пациентов (6 суставов) на стороне оперативного вмешательства наблюдались явления вертельного бурсита, которые были купированы после нескольких сеансов ударно-волновой терапии. Кистовидная перестройка головки бедренной кости наблюдалась у 9 пациентов (14 случаев). В двух случаях у пациентов с предоперационным участком импрессии головки бедренной кости, составляющем 15% от суставной поверхности и глубиной 2 мм, через 9 и 14 месяцев соответственно наблюдались прогрессирующие клинические проявления феморо-ацетабулярного импинджмента за счет увеличения степени импрессии головки бедренной кости. Это потребовало выполнения моделирующей резекции участка головки бедренной кости, в одном случае окончившемся эндопротезированием сустава ввиду массивного отслоения хряща.

Прогрессирующее развитие артроза наблюдалось у 21 пациента (31 сустав). В совокупности после выполнения декомпрессии очага остеонекроза потребовалось эндопротезирование 36 (45,5%) суставов в срок от 4 до 26 месяцев. У 37 пациентов (43 сустава) наблюдалась стойкая клинικο-рентгенологическая ремиссия, позволившая им вернуться к привычному образу жизни.

Парадоксально, но первичный анализ всех случаев, потребовавших выполнения эндопротезирования тазобедренного сустава ($n=36$), не выявил статистически значимого отличия в объемах очага остеонекроза в сравнении с остальными 43 суставами, где замена сустава пока не потребовалась ($p=0,26$). Но при этом прослеживалась четкая связь с качеством заполнения очага и отмечалась слабая обратная корреляция (коэффициент Пирсона 0,37) между показателями шкалы OHS и объемом первоначального очага (рис. 80).

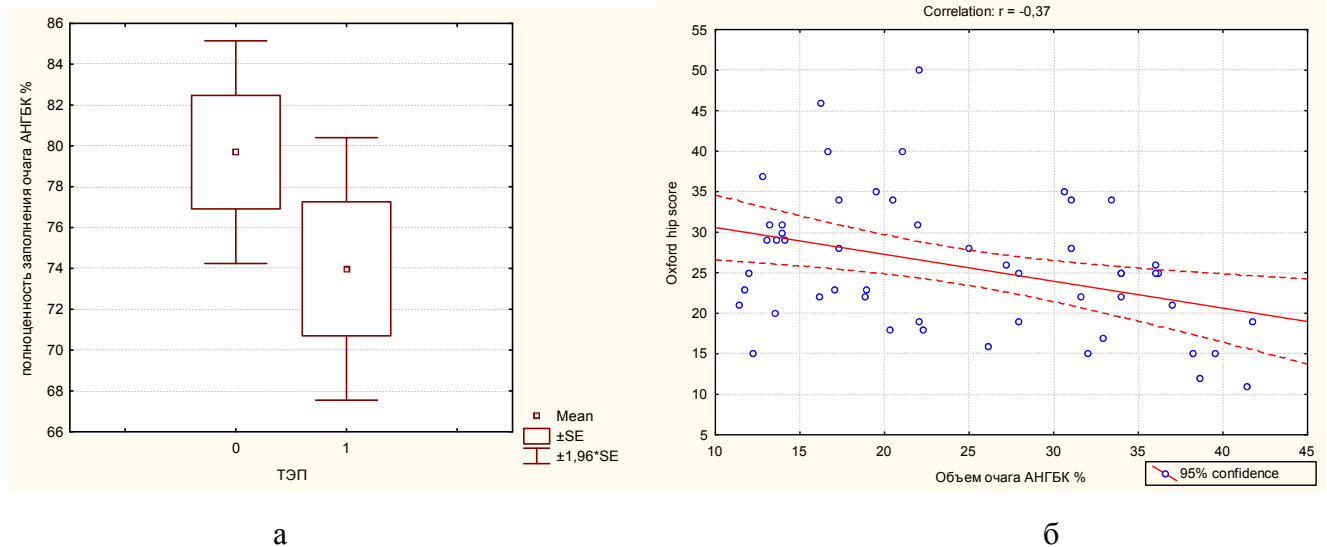


Рис. 80. Зависимость результатов лечения от объема и полноты заполнения очага: а – зависимость исходов лечения от качества заполнения очага остеонекроза; (ТЭП – тотальное эндопротезирование 0 – не выполнено; 1 – выполнено); б – корреляция показателей OHS от объема первоначального очага остеонекроза

Кроме того, существовала очевидная разница в количестве операций эндопротезирования, выполненных при больших очагах поражения головки, в сравнении с небольшими, особенно заметная при третьей стадии остеонекроза (рис. 81).

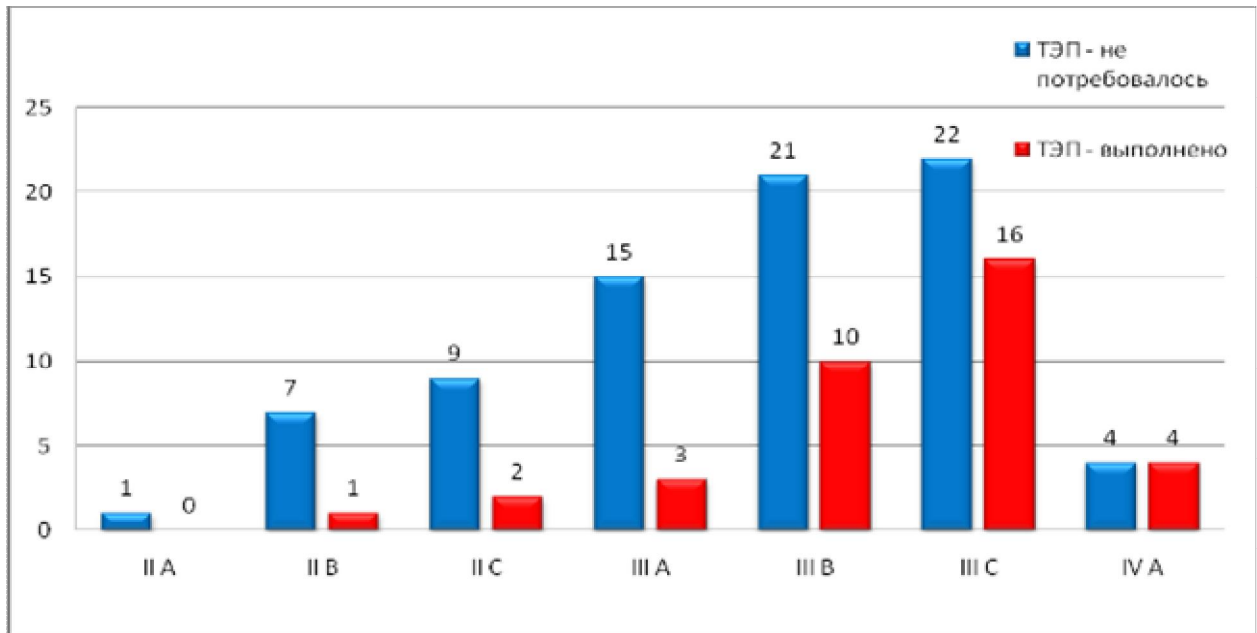


Рис. 81. Зависимость частоты эндопротезирования тазобедренного сустава от стадии остеонекроза, на которой была выполнена декомпрессия головки бедренной кости

4.3. Продолжительность операции и величина интраоперационной кровопотери в основных группах

Как было сказано ранее, декомпрессию очага остеонекроза головки бедренной кости выполняли при помощи двух различных инструментов. Проанализирована интраоперационная кровопотеря в зависимости от использования различного инструментария при обработке очага. Так, при кюретаже ($n=31$) очага остеонекроза величина кровопотери равнялась $65,5 \pm 5,4$ мл, что было достоверно ниже ($p<0,05$) в сравнении с показателями кровопотери при обработке очага остеонекроза при помощи риммера ($n=48$), где данный показатель был равен $82,1 \pm 5,5$ мл (рис. 82).

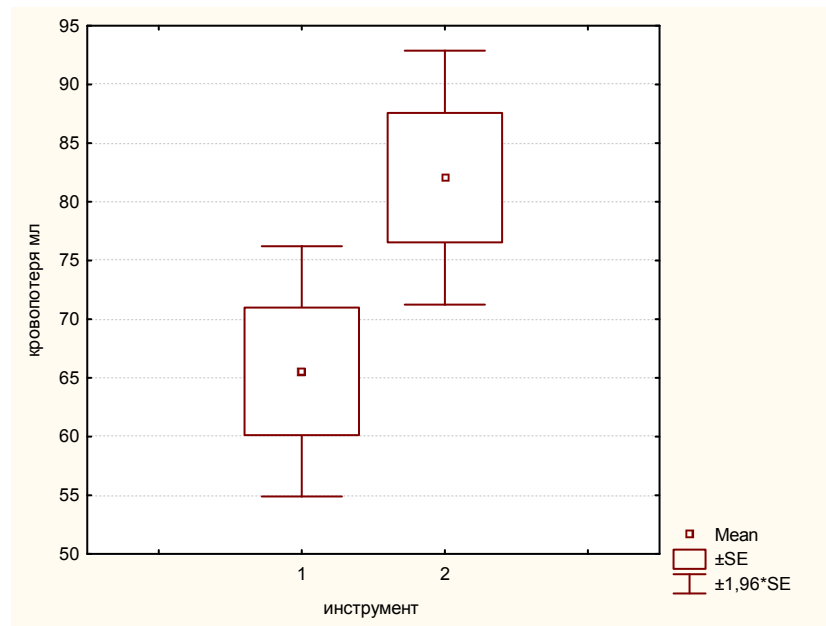


Рис. 82. Разница в величине кровопотери при различных способах обработки очага остеонекроза: 1 – кюретаж; 2 – риммирование

Длительность оперативного вмешательства достоверно не отличалась при использовании различных методик обработки очага остеонекроза. Средний показатель продолжительности операции в обеих группах равнялся $65,5 \pm 4,2$ мин.

При анализе величины кровопотери и продолжительности оперативного вмешательства в сформированных группах в зависимости от вида используемого биорезорбируемого материала был выявлен ряд особенностей. При сравнении первой группы пациентов, которым выполняли пластику очага остеонекроза материалом Calciresorb, и второй группы пациентов с использованием материала PRO-DENSE, достоверных отличий в длительности операции не выявлено ($p > 0,47$). Длительность операции в первой группе составила $60,7 \pm 2,7$ мин, во второй группе – $65,0 \pm 5,03$ мин. Величина кровопотери в этих группах показывала слабую тенденцию к различию ($p = 0,1$). Во второй группе кровопотеря была несколько выше ($82,38 \pm 6,43$ мл), чем в первой ($67,61 \pm 6,09$ мл). При сравнении длительности операции первой группы с третьей (cyclOS Putty) эта группа превосходила первую ($76,5 \pm 8,6$ мин) ($p < 0,05$), но по объему кровопотери достоверно не отличалась. В сравнении со второй группой достоверных отличий

по длительности операции и величине кровопотери не выявлено (рис. 83). Общее время операции и объем кровопотери приведены в таблице 7.

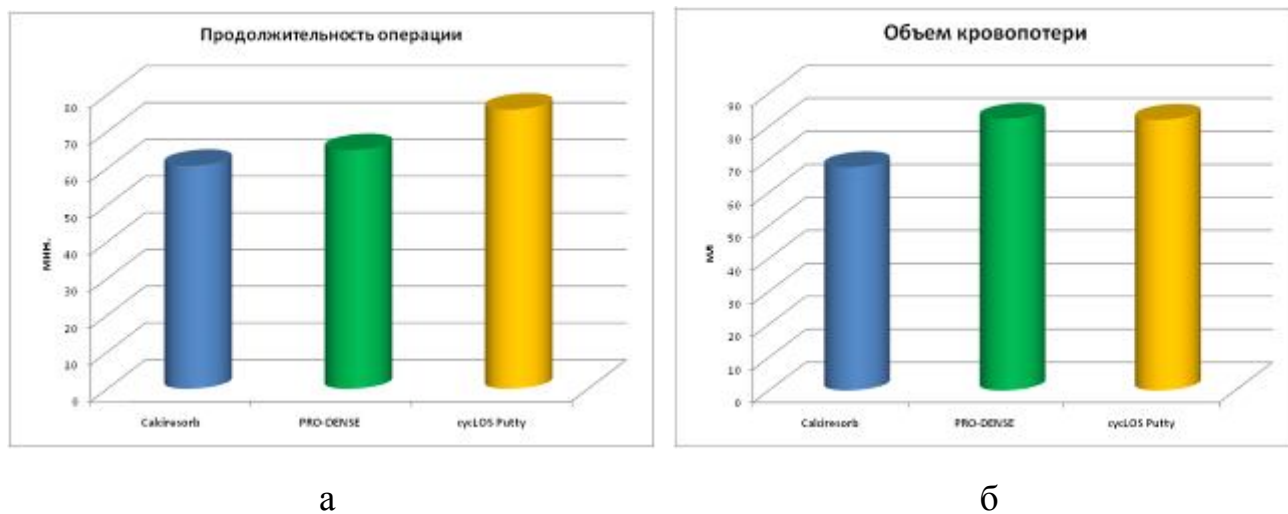


Рис. 83. Продолжительность оперативного вмешательства (а); объем интраоперационной кровопотери (б) в различных группах

Таблица 7

Средние продолжительность операции и интраоперационная кровопотеря в группах пациентов с использованием различных биорезорбируемых материалов

Хирургические характеристики	Calciresorb (n=56)	PRO-DENSE (n=17)	cyclOS Putty (n=6)
Объем кровопотери, мл	67,61±6,09	82,38±6,43	82,0±10,93
Продолжительность операции, мин	60,71±2,78	65,0±5,30	76,5±8,26

4.4. Результаты рентгенологического анализа пациентов различных клинических групп

По методике расчета объема очага остеонекроза, описанной во второй главе, получен средний объем очага поражения головки бедренной кости в см³. Достоверных отличий по этому показателю между группами в зависимости от используемого материала не выявлено (табл. 8).

Средний объем остеонекроза в клинических группах без учета стадии процесса

1-я группа (Calciresorb)	2-я группа (PRO-DENSE)	3-я группа (cyclOS Putty)
13,94 см ³ ± 1,41	14,64 см ³ ± 1,14	13,3 см ³ ± 1,51

Помимо расчета объема очага остеонекроза в абсолютных цифрах (см³), оценен объем поражения в процентном соотношении, что, на наш взгляд, является более удобным.

Важным, на наш взгляд, является полноценность заполнения очага остеонекроза в зависимости от типа инструмента, с помощью которого выполняли обработку очага поражения. При использовании кюретки объем первоначального очага был заполнен на $63,8 \pm 3,8\%$, что достоверно отличалось от такового показателя при использовании риммера ($p < 0,05$). Наиболее полную обработку очага остеонекроза, вплоть до контакта со здоровой костью, удалось получить при использовании риммера, где очаг остеонекроза после обработки данным инструментом был заполнен биорезорбируемым материалом на $83,03 \pm 1,7\%$ от первоначального объема (рис. 84).

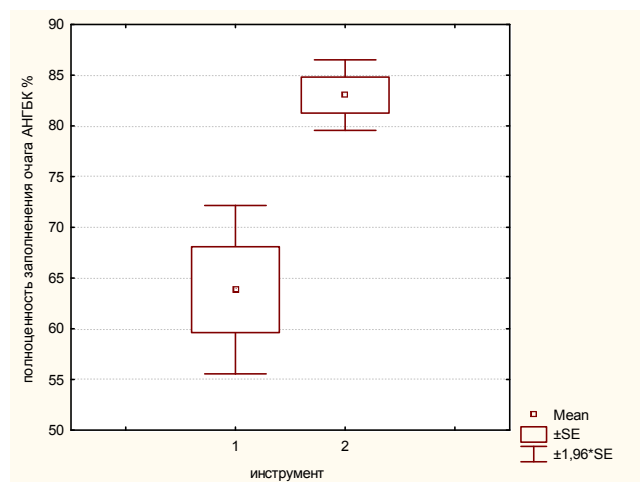


Рис. 84. Зависимость полноценности заполнения очага остеонекроза от вида используемого инструмента: 1 – кюретка; 2 – риммирование

Вид использованного инструментария для выполнения декомпрессии очага остеонекроза оказывал влияние на результаты лечения согласно шкале опросника Oxford Hip Score. Нами отмечено, что наибольший балл был достигнут в группе пациентов, которым выполняли обработку очага остеонекроза при помощи риммера ($27,47 \pm 1,61$). При выполнении декомпрессии очага остеонекроза при помощи кюреток балльная оценка была ниже – $24,38 \pm 2,1$ (рис. 85).

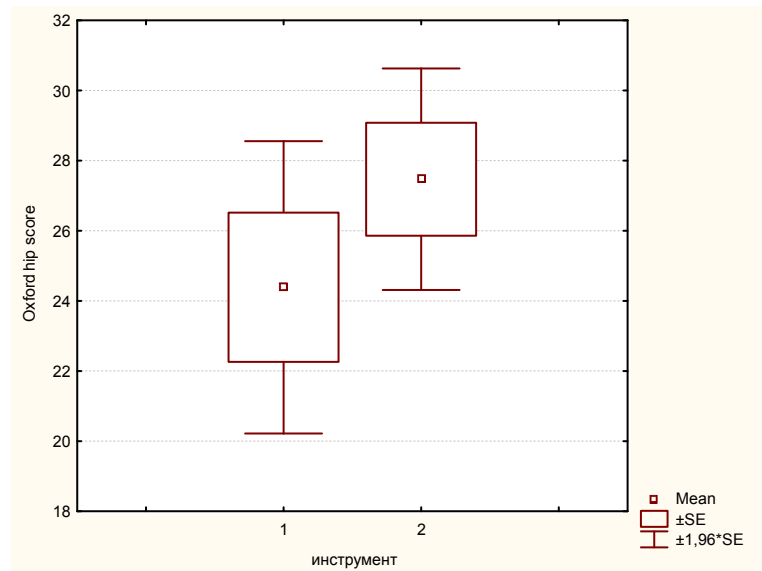


Рис. 85. Зависимость балльной оценки по шкале опросника Oxford Hip Score от вида используемого инструмента: 1 – кюретаж; 2 – риммирование

Проанализирован объем очага остеонекроза головки бедренной кости в группах, разделенных по типу используемого материала. В первой группе (Calciresorb) объем очага остеонекроза составил $23,95 \pm 2,32\%$. Средний объем у больных со второй стадией остеонекроза составил $28,65 \pm 3,94\%$, а у пациентов с третьей стадией – $22,55 \pm 2,95\%$. При четвертой стадии объем был равен $12,90 \pm 1,20\%$. В группе пациентов, которым выполнялось замещение очага остеонекроза комбинированным биорезорбируемым материалом «PRO-DENSE» объем очага был равен $25,61 \pm 1,95\%$, что достоверно не отличалось от аналогичного показателя в первой группе. Средний объем очага остеонекроза у пациентов со второй стадией составил $13,25 \pm 3,9\%$, с третьей стадией – $26,89 \pm 1,92\%$. Объем остеонекроза при четвертой стадии был равен $13,90 \pm 3,62\%$. В группе пациентов, которым выполняли замещение очага остеонекроза биорезорбируемым

материалом «cyclOS Putty», средний объем очага был равен $22,52 \pm 2,62\%$, что достоверно не отличалось от аналогичного показателя в первой и второй группах. Средний объем очага остеонекроза у пациентов со второй стадией остеонекроза этой группы составил $16,25 \pm 2,57\%$, при третьей стадии этот показатель был равен $25,78 \pm 3,34\%$. При четвертой стадии остеонекроза головки бедренной кости в этой группе объем очага равнялся $18,10 \pm 4,55\%$ (табл. 9).

Таблица 9

Объем очага остеонекроза головки бедренной кости при различных стадиях

Стадия остеонекроза	Группа		
	Calciresorb	PRO-DENSE	cyclOS Putty
2	$28,65 \pm 3,94$	$13,25 \pm 3,9$	$16,25 \pm 2,57$
3	$22,55 \pm 2,95$	$26,89 \pm 1,92$	$25,78 \pm 3,34$
4	$12,90 \pm 1,20$	$13,90 \pm 3,62$	$18,10 \pm 4,55$
Средний объем (%)	$23,95 \pm 2,32$	$25,61 \pm 1,95$	$22,52 \pm 2,62$

При сравнении объема очага остеонекроза головки бедренной кости в зависимости от стадии процесса достоверных отличий между группами не выявлено.

Частота эндопротезирования тазобедренного сустава напрямую зависела от стадии заболевания, при котором выполнялась декомпрессия головки бедренной кости. При второй стадии процесса эндопротезированию подверглись лишь 3 сустава (17,6%), при третьей стадии удовлетворительные показатели наблюдались только в случае малого размера очага некроза (3 из 15 суставов), а при четвертой стадии процесса эндопротезирование было выполнено во всех четырех случаях.

Качество заполнения очага некроза в значительной мере зависело от использованного инструментария и материала, которым выполняли замещение очага остеонекроза. Во всех случаях использования гранулированного материала

на основе сульфата кальция этот показатель составлял $69,4 \pm 3,8\%$ от первоначального объема. В подавляющем большинстве случаев использования данного материала обработка очага остеонекроза была выполнена при помощи кюреток. Данный факт был обусловлен отсутствием дополнительной обработки очага остеонекроза до жизнеспособной кости. В других группах после выполнения римирирования очага с последующим заполнением костного дефекта материалом на основе β -трикальцийфосфата или на основе комбинации сульфата и β -трикальцийфосфата этот показатель составлял $79,7 \pm 3,9\%$ и $81,6 \pm 3,1\%$ соответственно (рис. 86).

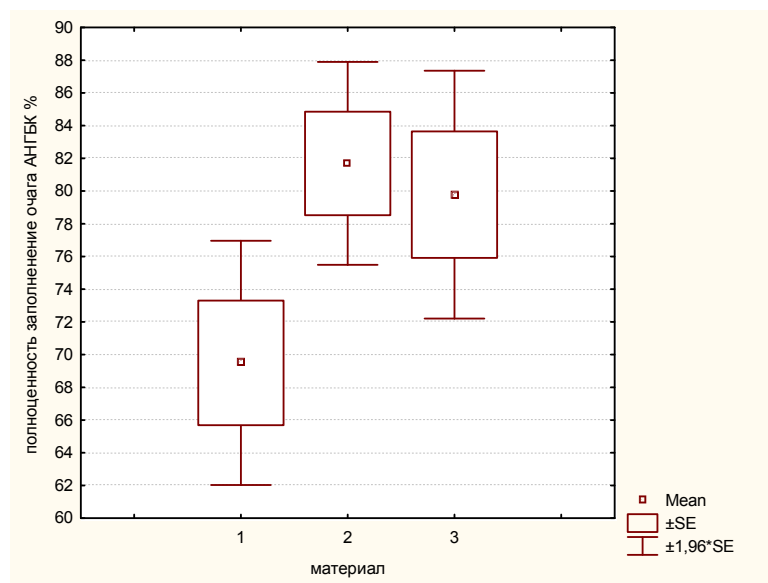


Рис. 86. Зависимость качества заполнения очага от используемого материала:
1 – сульфат кальция; 2 – комбинация сульфата кальция и β -трикальцийфосфат;
3 – β -трикальцийфосфат

Необходимо подчеркнуть, что балльная оценка результатов лечения по опроснику Oxford Hip Score также продемонстрировала наименьшие показатели именно в первой группе пациентов, где пластика дефекта гранулированным материалом на основе сульфата кальция выполнялась без предшествующей обработки очага остеонекроза до здоровой кости ($22,8 \pm 1,8$ балла) в отличие от групп, где после обработки очага использовался β -трикальцийфосфат ($28,0 \pm 2,0$ балла) ($p < 0,05$) и комбинированный материал на основе сульфата и β -трикальцийфосфата ($30,5 \pm 2,8$ балла) (рис. 87). Данное обстоятельство

указывает на взаимосвязь функционального результата с полнотой обработки очага остеонекроза и степенью его последующего заполнения.

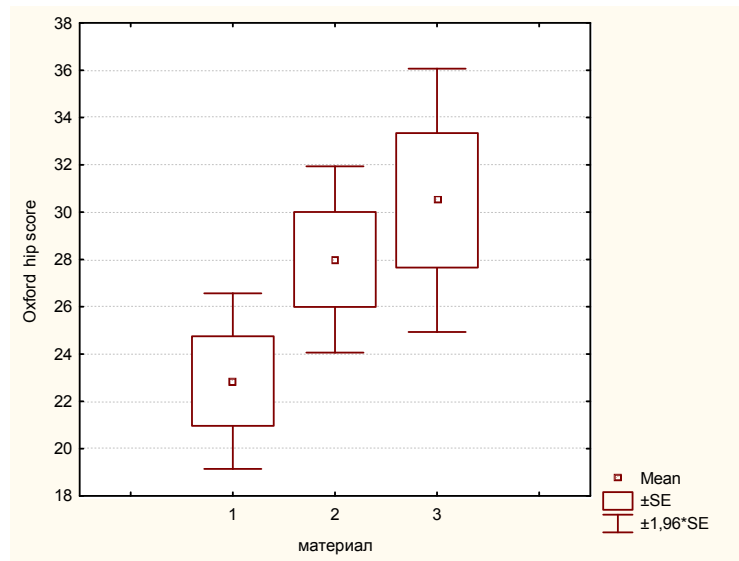


Рис. 87. Оценка результатов лечения по опроснику Oxford Hip Score при использовании различных материалов: 1 – сульфат кальция; 2 – комбинация сульфата кальция и β -трикальцийфосфата; 3 – β -трикальцийфосфат

При анализе исходов лечения по опроснику Oxford Hip Score в зависимости от стадии остеонекроза выявлена слабая тенденция к увеличению количества баллов с возрастанием стадии остеонекроза головки бедренной кости. Так, при второй стадии количество баллов по шкале опросника составило $23,3 \pm 3,4$ ($n=17$), при 3 стадии – $26,1 \pm 1,4$ ($n=58$), при 4-й стадии – $28,3 \pm 1,3$ ($n=4$). При этом следует учитывать то, что объем очага при третьей стадии достоверно не отличался от второй стадии остеонекроза. Однако при 4-й стадии объем очага был меньше, чем при второй стадии. Так, при второй стадии остеонекроза головки бедренной кости объем очага равнялся $25,8 \pm 3,6\%$, а при четвертой стадии – $15,6 \pm 2,3\%$ от объема головки ($p<0,05$). Данное обстоятельство могло повлиять на оценку результатов по шкале Oxford Hip Score (рис. 88).

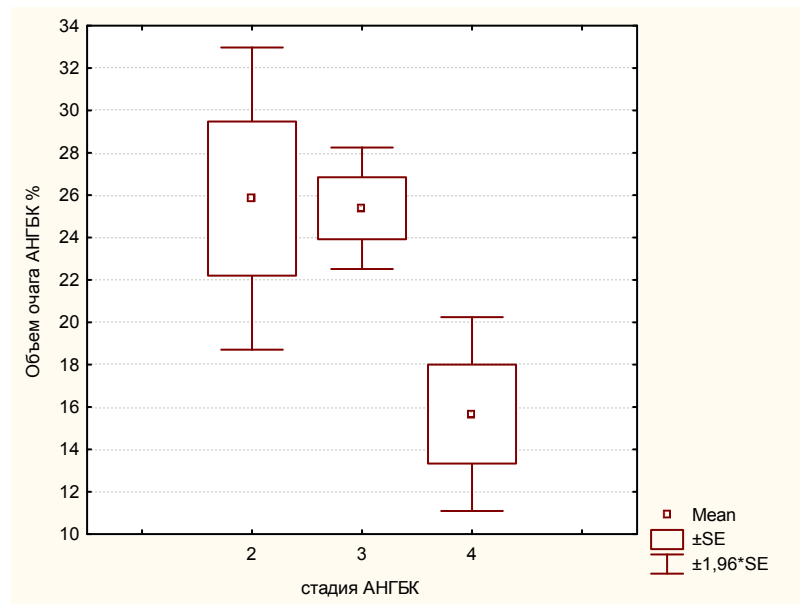


Рис. 88. Объем очага остеонекроза при различных стадиях заболевания

Клинические примеры

Клинический пример 1

Пациент Э., 21 год. Обратился в РНИИТО им. Р.Р. Вредена с диагнозом: идиопатический остеонекроз головок обеих бедренных костей: стадия 2-С – слева и 3-В – справа. Пациент предъявлял жалобы на боли в паховой области, больше справа, ограничение амплитуды движений, нарушение походки.

Пациенту выполнена декомпрессия головки левой бедренной кости с последующей обработкой очага до жизнеспособной кости и замещением образовавшегося дефекта минеральным заменителем костной ткани на основе β-трикальцийфосфата. Первичное купирование болевого синдрома наблюдалось на вторые сутки после оперативного вмешательства. Рекомендованная длительность разгрузки оперированной конечности составляла 1,5 месяца.

Спустя год после проведенного лечения болевой синдром практически не проявляется. Амплитуда движений в тазобедренном суставе сохранена в полном объеме. Сохранилась хромота, обусловленная в большей степени болевым синдромом в области правого тазобедренного сустава. Оценка функциональных результатов по Oxford Hip Score составила 38 баллов. Рентгенологически

отмечалась резорбция материала от периферии к центру с признаками реорганизации (рис. 89).



а

б

в

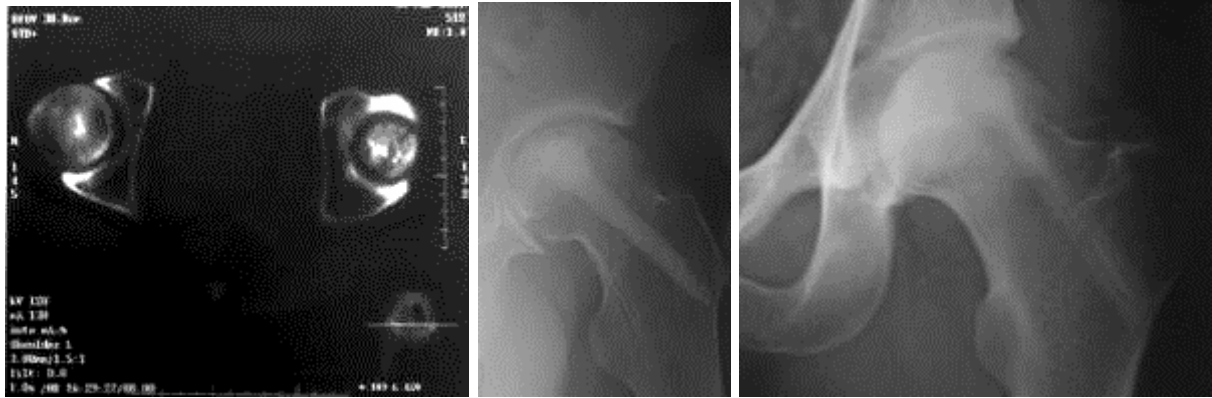
Рис. 89. Данные лучевых исследований: а – томограммы тазобедренных суставов до операции; б – рентгенограмма тазобедренного сустава непосредственно после операции; в – через год после операции

Клинический пример 2

Пациент С., 24 лет, обратился в РНИИТО им. Р.Р. Вредена с диагнозом: остеонекроз головки левой бедренной кости 3В стадии. При поступлении в клинику пациент предъявлял жалобы на боли, ограничение амплитуды движений в левом тазобедренном суставе, нарушение походки.

Пациенту выполнена декомпрессия очага остеонекроза головки левой бедренной кости с его обработкой до жизнеспособной кости и замещением дефекта минеральным заменителем костной ткани на основе β -трикальцийфосфата.

Спустя год после проведенного лечения болевой синдром существенно уменьшился, походка не нарушена. Оценка функциональных результатов по Oxford Hip Score составила 40 баллов. Рентгенологически отмечается резорбция материала от периферии к центру с признаками реорганизации, сферичность головки бедренной кости не нарушена (рис. 90).



а

б

в

Рис. 90. Данные лучевых исследований пациента С.: а – компьютерная томограмма тазобедренных суставов до операции; б – рентгенограмма тазобедренного сустава непосредственно после операции; в – рентгенограмма спустя год после операции

Клинический пример 3

Пациент З., 37 лет, обратился в РНИИТО им. Р.Р. Вредена с диагнозом: остеонекроз головки левой бедренной кости 3С стадии (рис. 91 а). При поступлении в клинику пациент предъявлял жалобы на боли, ограничение амплитуды движений в левом тазобедренном суставе, нарушение походки.

Пациенту выполнена декомпрессия очага остеонекроза головки левой бедренной кости с его обработкой до жизнеспособной кости и замещением дефекта минеральным заменителем костной ткани на основе сульфата кальция.

Через год после проведенного лечения болевой синдром уменьшился, походка улучшилась. После выполнения контрольной рентгенографии отмечена реорганизация материала (рис. 91 б). Спустя два года после декомпрессии очага остеонекроза болевой синдром начал усиливаться. На контрольных рентгенограммах отмечено продолжение процесса реорганизации материала, сферичность головки бедренной кости не нарушена, однако со стороны вертлужной впадины наблюдалось прогрессирование артроза (рис. 91 в). Оценка функциональных результатов по Oxford Hip Score составила 32 балла.

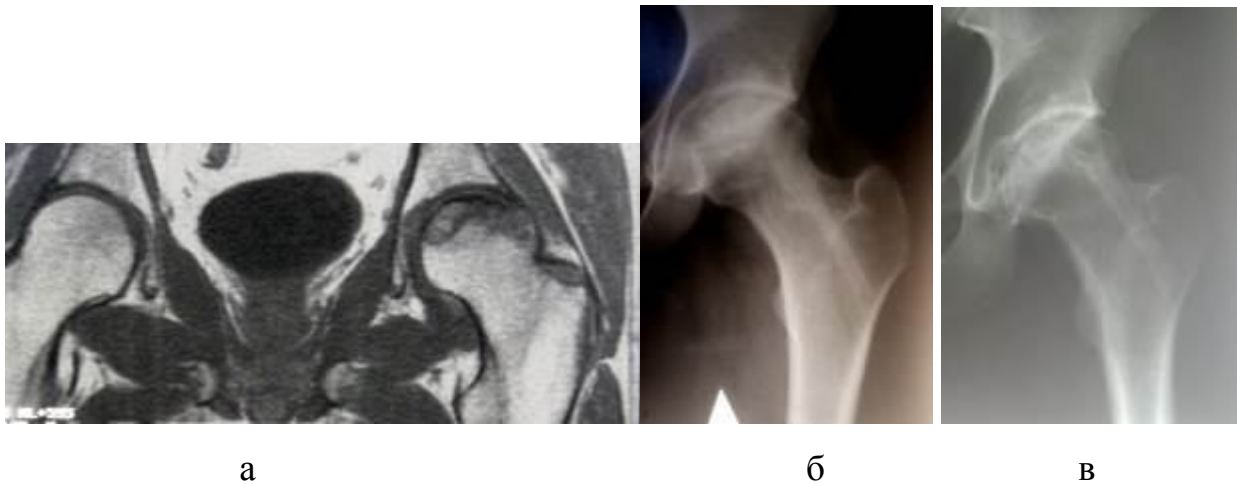


Рис. 91. Данные лучевых исследований пациента 3.: а – компьютерная томограмма тазобедренных суставов до операции; б – рентгенограмма тазобедренного сустава спустя год после операции; в – спустя два года после операции

Клинический пример 4

Пациент П., 21 год. Обратился в РНИИТО им. Р.Р. Вредена с диагнозом: идиопатический остеонекроз головки правой бедренной кости 3В стадии. Пациент предъявлял жалобы на боли в паховой области, ограничение амплитуды движений, нарушение походки.

Пациенту выполнена декомпрессия головки правой бедренной кости с последующей обработкой очага до жизнеспособной кости и замещением образовавшегося дефекта минеральным комбинированным заменителем костной ткани на основе сульфата кальция и β -трикальцийфосфата. Первичное купирование болевого синдрома наблюдалось на вторые сутки после оперативного вмешательства. Рекомендованная длительность разгрузки оперированной конечности составляла 1,5 месяца.

Спустя год после проведенного лечения болевой синдром существенно снизился и проявлялся незначительно. Амплитуда движений в тазобедренном суставе сохранена в полном объеме. Сохранилась хромота, обусловленная в большей степени болевым синдромом в области правого тазобедренного сустава. Оценка функциональных результатов по Oxford Hip Score составила 32 балла. Рентгенологически отмечалась резорбция материала от периферии к центру с признаками реорганизации (рис. 92).



а

б

в

Рис. 92. Данные лучевых исследований пациента П.: а – томограммы тазобедренных суставов до операции; б – аксиальная проекция; в – рентгенограмма тазобедренного сустава спустя 6 месяцев после операции

Клинический пример 5

Пациент К., 38 лет, обратился в РНИИТО им. Р.Р. Вредена с диагнозом: идиопатический остеонекроз головок обеих бедренных костей: стадия 3А справа и 2В – слева (рис. 93 а). Пациент предъявлял жалобы на боли в паховой области, больше справа, ограничение амплитуды движений, нарушение походки. При поступлении в клинику пациент предъявлял жалобы на боли, ограничение амплитуды движений в левом тазобедренном суставе, нарушение походки.

Пациенту выполнена декомпрессия очага остеонекроза головки левой бедренной кости с его обработкой до жизнеспособной кости и замещением дефекта минеральным заменителем костной ткани на основе сульфата кальция.

Спустя год после проведенного лечения болевой синдром уменьшился, походка улучшилась. После выполнения контрольной рентгенографии отмечена реорганизация материала (рис. 93 б). Спустя два года после декомпрессии очага остеонекроза болевой синдром начал усиливаться. На контрольных рентгенограммах отмечено продолжение процесса реорганизации материала, сферичность головки бедренной кости не нарушена, однако со стороны вертлужной впадины отмечено прогрессирование артроза (рис. 93 в). Оценка функциональных результатов по Oxford Hip Score составила 32 балла.



а б в
Рис. 93. Данные лучевых исследований пациента К.:

а – компьютерная томограмма тазобедренных суставов до операции;
б – рентгенограмма тазобедренного сустава спустя год после операции;
в – рентгенограмма спустя два года после операции

4.5. Резюме

Сочетание классической декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости с последующей пластикой дефекта биорезорбируемыми остеозамещаемыми материалами, выполненной на ранних стадиях заболевания, позволяет быстро купировать болевой синдром, восстановить функцию и на неопределенный срок отложить выполнение эндопротезирования пораженного сустава.

Однако необходимо подчеркнуть, что успех операции существенно зависит от стадии процесса и первоначального объема очага. Вероятно, бесперспективно выполнять декомпрессию при наличии значительных участков импрессии, приводящих к нарушению сферичности головки. Помимо этого, на результативность методики оказывают значительное влияние способ обработки очага остеонекроза и тип биорезорбируемого материала, используемого для последующей пластики образовавшегося дефекта. Так, при обработке очага остеонекроза до жизнеспособной кости при помощи риммера мы наблюдали наиболее качественное заполнение дефекта, составляющее в среднем $83,0 \pm 1,7\%$ от его первоначального объема. В свою очередь, полнота заполнения дефекта позволила достичь максимального контакта материала с окружающей жизнеспособной костью, увеличив тем самым шансы на его последующую

перестройку. Однако декомпрессия очага остеонекроза головки бедренной кости при помощи риммера оказывает отрицательное влияние на величину интраоперационной кровопотери. Так при кюретаже ($n=31$) очага остеонекроза величина кровопотери равнялась $65,5 \pm 5,4$ мл, что было достоверно ниже ($p<0,05$) в сравнении с показателями кровопотери при обработке очага остеонекроза при помощи риммера ($n=48$), где данный показатель был равен $82,1 \pm 5,5$ мл. Данное обстоятельство объясняется тем, что как было сказано ранее, при декомпрессии очага остеонекроза помощи риммера, наблюдали наиболее качественное удаление некротических масс из головки бедренной кости, в пределах кровоточащей, здоровой кости, что, в свою очередь, привело к несколько большей величине интраоперационной кровопотери при использовании данного инструмента.

Немаловажную роль играет и сам биорезорбируемый материал, используемый для замещения дефекта. В группе пациентов, которым пластика дефекта была выполнена биорезорбируемым материалом на основе β -трикальцийфосфата и комбинации сульфата и β -трикальцийфосфата, мы наблюдали наилучший показатель по Oxford Hip Score – $32,0 \pm 2,7$ балла, что статистически значимо отличалось от группы с использованием материала на основе сульфата кальция ($26,4 \pm 2,25$ балла) ($p < 0,05$).

На основании результатов экспериментальной и клинической частей исследования мы можем предположить, что с целью создания благоприятных условий для костной репарации и дальнейшей реорганизации биорезорбируемых материалов в хроническом дефекте кости необходима обработка очага склероза в костной стенке до здоровой кости. То есть, процедуру классической декомпрессии целесообразно дополнять обработкой очага остеонекроза головки бедренной кости риммером с последующим заполнением образовавшегося дефекта биорезорбируемыми остеозамещающими материалами на основе β -трикальцийфосфата или комбинации сульфата и β -трифосфатакальция. Однако для оценки долговременной эффективности этой хирургической тактики требуются дополнительные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение современного состояния проблемы замещения хронических костных дефектов, имеющих склерозированные стенки, показало, что в настоящее время отсутствует единый подход к выбору того или иного костнопластического материала, отсутствует понимание процессов перестройки этих материалов в условиях измененного кровоснабжения зоны дефекта. Поэтому нами было выполнено экспериментально-клиническое исследование с целью обоснования рационального применения биорезорбируемых материалов при пластике хронических костных дефектов, имеющих склерозированную стенку.

В ходе работы была создана экспериментальная модель хронического дефекта костной ткани со склерозированной стенкой. В эксперименте изучены процессы естественного замещения смоделированной костной полости в сравнении с острым дефектом костной ткани, а также проанализирована динамика перестройки двух типов костнопластического материала при замещении ими острого и хронического дефектов.

В дальнейшем, используя разработанную модель, мы проанализировали процессы реорганизации двух типов биорезорбируемых материалов в остром и хроническом дефектах. В первой опытной группе животных создавали острый дефект в проксимальном отделе голени и заполняли его материалом на основе сульфата кальция. Во второй опытной группе с острым дефектом в качестве биорезорбируемого материала использовали β -трикальцийфосфат. В третьей опытной группе у животных создавали хронический костный дефект со склерозированной стенкой на обеих конечностях. После формирования хронического дефекта костной ткани производили укладку сульфата кальция в обе конечности. Четвертая опытная группа была аналогична третьей, за исключением того, что в качестве биорезорбируемого материала использовали β -трикальцийфосфат.

В клинической части диссертационной работы проведен сравнительный анализ ближайших и среднесрочных результатов декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости в зависимости от способа декомпрессии (приммирование, кюретаж) и вида используемого материала (Calciresorb «CeraVer», PRO-DENSE «Wright Medical», cyclOS Putty «Mathys»). Таким образом, клинический материал был разделен на две группы в зависимости от способа обработки очага остеонекроза и на три подгруппы сравнения в зависимости от используемого материала.

Экспериментальное исследование включало две серии, различавшиеся по целям и методикам. Первая серия была выполнена на модели дефекта без предварительного склерозирования его стенок с последующей укладкой в нее биорезорбируемых материалов. Она проводилась с целью изучения процессов перестройки двух биорезорбируемых материалов для последующего сравнения с опытными группами, где создавался костный дефект с измененной стенкой в виде очагов склерозирования. Эти исследования позволили определить эталонную скорость биорезорбции и реорганизации биорезорбируемых материалов в дефекте с неизменным кровоснабжением (острый дефект). В ходе проведения первой серии экспериментальных исследований особое внимание уделяли не только особенностям биорезорбции материалов, но и таким важным характеристикам, как реорганизация материалов и органотипическая перестройка.

Вторая серия экспериментальных исследований была направлена на изучение и оценку количественных характеристик экспериментальных данных, полученных в ходе замещения хронических дефектов костной ткани со склерозированной стенкой биорезорбируемыми материалами.

Результаты рентгенологических и морфологических исследований показали, что комбинированное воздействие в виде термического ожога и укладки полиметилметакрилатного цемента способствует формированию зоны склероза и фиброза вокруг сформированной костной полости. В контрольной группе с неизменным костным дефектом процент фиброзной ткани в

центральной зоне составлял $1,6 \pm 0,3$, а в модели хронического дефекта со склерозированной стенкой доля фиброзной ткани была существенно выше – $35,5 \pm 2,5\%$. Как известно, восстановление кроветворного костного мозга происходит посредством дифференцировки жирового костного мозга в кроветворный костный мозг. В результате морфологических исследований установлено, что при создании хронического костного дефекта с зонами склероза стенок восстановление костного мозга существенно запаздывало в сравнении с контрольной группой (рис. 94, 95). Это позволило нам считать данную модель пригодной для оценки поведения биорезорбируемых материалов в условиях хронического костного дефекта с нарушенной трофикой.

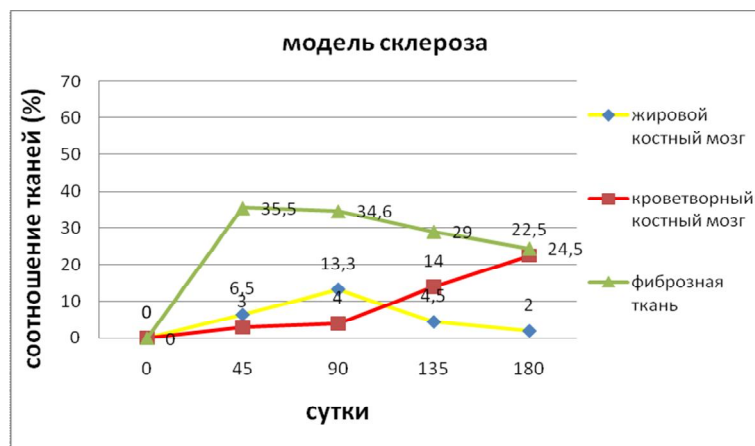


Рис. 94. Динамика изменения соотношения тканей в модели склерозирования стенки дефекта

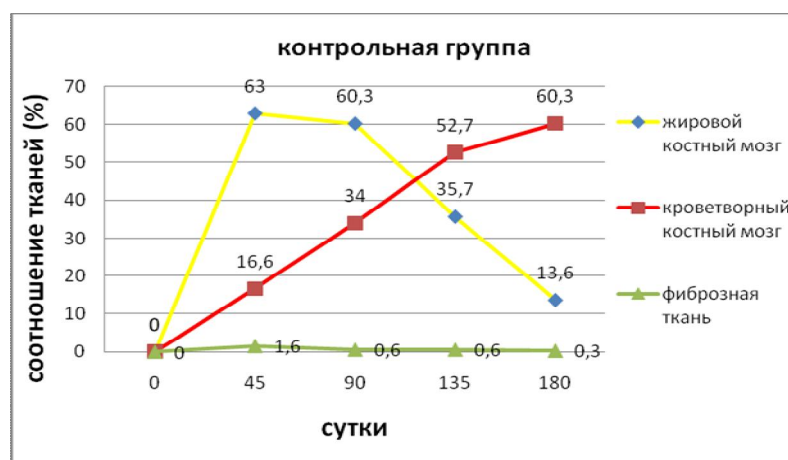


Рис. 95. Динамика изменения соотношения тканей в контрольной группе

Результаты дальнейших рентгенологических и морфологических исследований продемонстрировали изменение в темпах резорбции и качестве костной перестройки в разных группах животных. В частности, было установлено, что в группах без предварительного склерозирования стенок дефекта костной ткани первые проявления органотипической перестройки наблюдались уже на 45-е сутки с образованием массивных костных балок ($22,0\% \pm 3,5$), тогда как на фоне склероза костной стенки эти проявления были менее выражены и проявились лишь на 90-е сутки ($12,5\% \pm 4,9$ новообразованной костной ткани).

Полученные данные также свидетельствуют о том, что остеозамещающие материалы на основе β -трикальцийфосфата более активно участвуют в органотипической перестройке зоны костного дефекта с преобладанием остеогенеза, даже в условиях заполнения ими хронических костных дефектов, имеющих зону склероза в стенке. Это выражалось в виде образования костных балок на 90-е сутки в условиях хронического костного дефекта, которые занимали $12,5\% \pm 3,5$ общей площади дефекта. В группе с сульфатом кальция процент костных балок существенно отличался в меньшую сторону и был равен $2,3\% \pm 0,3$ от общей площади дефекта. Схожая тенденция наблюдалась в группах с моделированием зон склероза в костной стенке, но в более поздние сроки. Процессы биорезорбции остеозамещающих материалов в костных дефектах, имеющих склерозированную стенку, протекают менее интенсивно в сравнении с костными дефектами без зон склероза. Так, в группе с простым дефектом и использованием сульфата кальция к 45-м суткам материал полностью подвергся резорбции, а при создании склероза стенки дефекта полной резорбции материала к этому сроку не наблюдалось, диаметр зоны заполненной гранулами материала составлял $1,95 \pm 0,8$ мм. Схожие проявления резорбции были и в группах с β -трикальцийфосфатом: без моделирования склероза к 45-м суткам диаметр зоны заполненной гранулами материала составлял $1,5 \pm 0,15$ мм, при моделировании склероза резорбция гранул запаздывала – $2,67 \pm 0,14$ мм (рис. 96, 97).

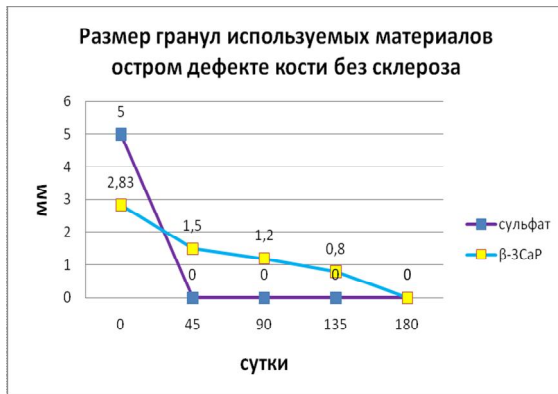


Рис. 96. Темп резорбции гранул материалов в остром дефекте

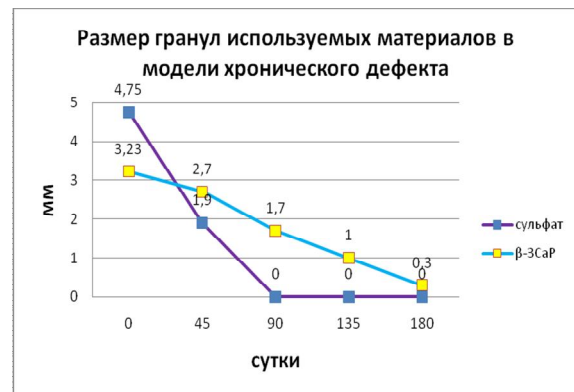


Рис. 97. Темп резорбции гранул материалов в хроническом дефекте костной ткани со склерозированной стенкой

Кроме того, сульфат кальция и β-трикальцийфосфат имеют разный темп реорганизации. Материалы на основе сульфата кальция в хронических костных дефектах со склерозированной стенкой подвергаются резорбции интенсивнее, чем β-трикальцийфосфат в созданных условиях, однако при этом количество новообразованной костной ткани и интенсивность органотипической перестройки преобладают в группе с использованием β-трикальцийфосфата. Эта тенденция проявлялась как на ранних сроках, так и на промежуточных (90-е сутки и 135-е сутки) и прослеживалась вплоть до 180-х суток: при использовании сульфата кальция процент костных балок в дефекте равнялся $1,0\% \pm 0,5$, а при замещении дефекта β-трикальцийфосфатом – $6,0\% \pm 4,0$ (рис. 98, 99).

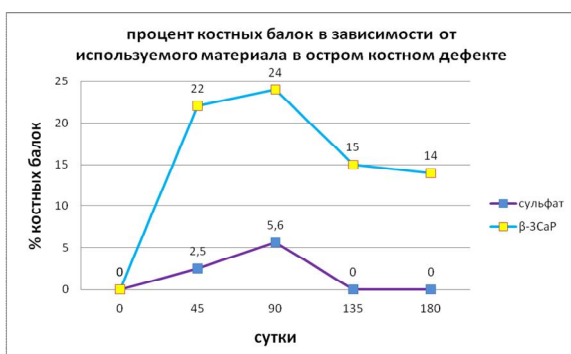


Рис. 98. Интенсивность остеогенеза в остром дефекте в зависимости от материала

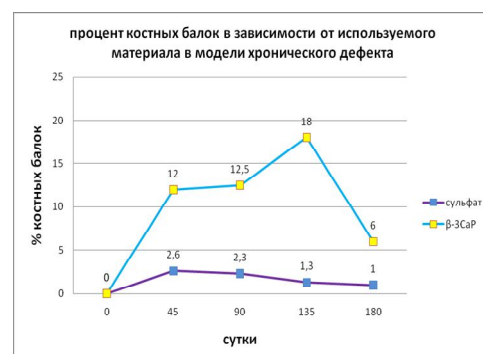


Рис. 99. Интенсивность остеогенеза в хроническом костном дефекте со склерозом стенки в зависимости от материала

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при замещении длительно существующих дефектов с изменениями трофики костных стенок биорезорбируемые материалы значительно медленнее подвергаются резорбции, и при этом страдает качество органотипической перестройки. Соответственно, при замещении хронических костных дефектов необходимо уделять внимание не только качеству заполнения дефекта и выбору костнопластического материала, но и формированию условий для улучшения трофики области дефекта. Результаты экспериментальной части работы послужили основой для клинической апробации биорезорбируемых материалов у пациентов с остеонекрозом головки бедренной кости.

Клиническая часть диссертационной работы включала изучение результатов хирургического лечения 62 пациентов (79 суставов) с остеонекрозом головки бедренной кости, госпитализированных в ФГБУ «РНИИТО им Р.Р. Вредена» Минздрава России в период с 2006 по 2014 год. Этим пациентам была выполнена декомпрессия очага остеонекроза головки бедренной кости двумя различными способами с последующим замещением образовавшегося дефекта тремя различными биорезорбируемыми материалами: Calciresorb (CeraVer), PRO-DENSE (Wright Medical), cyclOS Putty (Mathys).

Стадии остеонекроза головки бедренной кости определяли на основании классификации, предложенной Association Research Circulation Osseous (ARCO). Для анализа исходов лечения во всех группах пациентов нами был использован пациентский опросник для оценки функции тазобедренного сустава Oxford Hip Score.

Семнадцать (27,4%) пациентам выполнена двусторонняя декомпрессия головок бедренных костей. Монолатеральные оперативные вмешательства выполнены 45 (72,6%) пациентам. Исходя из этого, количество оперативных вмешательств и соответственно наблюдений составило 79 случаев. Соотношение пациентов мужского и женского пола было 2:1 (39 мужчин и 23 женщины). Средний возраст больных составил $37,4 \pm 9,1$ (от 18 до 60) лет. Во всех случаях

диагноз был подтвержден с помощью МРТ, а объем очага уточнялся на основании данных КТ. Только у 17,7% больных (11 пациентов – 17 суставов) диагноз был поставлен на ранней (второй) стадии заболевания. У части пациентов (31 случай (39,2%)) декомпрессия очага остеонекроза головки бедренной кости дополнялась обработкой очага при помощи кюретки, у других 48 больных (60,7%) после декомпрессии обработка очага остеонекроза производилась с помощью специального инструмента Core Decompression Rimmer фирмы «Wright Medical». Заполнение полости после обработки очага осуществляли в первой подгруппе гранулированным материалом Calciresorb (Ceraver, France) на основе сульфата кальция, во второй подгруппе – композитным затвердевающим материалом PRO-DENCE (Wright Medical, USA), представляющим комбинацию сульфата кальция и β -трикальцийфосфата (CaSO_4 – 75%, CaPO_4 – 25%), в третьей подгруппе для замещения дефекта использовалась затвердевающая паста cyclOs Putty (Mathys, Switzerland) на основе β -трикальцийфосфата. Пациенты трех подгрупп имели сопоставимые поло-возрастные характеристики, а также схожую степень функциональных ограничений (выраженность предоперационной контрактуры, деформации конечности, интенсивности болевого синдрома).

Сочетание классической декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости с последующим замещением дефекта биорезорбируемыми материалами позволяет быстро купировать болевой синдром, восстановить функцию и на неопределенный срок отложить выполнение эндопротезирования пораженного сустава.

Однако необходимо подчеркнуть, что успех операции существенно зависит от стадии процесса и первоначального объема очага. Бесперспективно выполнять декомпрессию при наличии значительных участков импрессии, приводящих к нарушению сферичности головки. Помимо этого, на результативность методики оказывают значительное влияние способ обработки очага остеонекроза и тип биорезорбируемого материала, используемого для последующего замещения образовавшегося дефекта. Так, при обработке очага остеонекроза до

жизнеспособной кости при помощи риммера мы наблюдали наиболее качественное заполнение дефекта, составляющее в среднем $83,0 \pm 1,7\%$ от его первоначального объема. Полнота заполнения дефекта позволила достичь максимального контакта материала с окружающей жизнеспособной костью, увеличив тем самым шансы на его последующую перестройку. Немаловажную роль играет и сам биорезорбируемый материал, используемый для замещения дефекта. В группе пациентов, у которых использовался биорезорбируемый материал на основе β -трикальцийфосфата и комбинации сульфата и β -трикальцийфосфата, мы наблюдали наибольший балл по Oxford Hip Score – $32,0 \pm 2,7$, что статистически значимо отличалось от группы с использованием материала на основе сульфата кальция ($26,4 \pm 2,25$ балла) ($p < 0,05$).

На основании вышесказанного мы можем заключить, что процедуру классической декомпрессии целесообразно дополнять обработкой очага остеонекроза головки бедренной кости риммером до «здоровой кости», что позволяет перевести хронический дефект в острый с последующим заполнением его биорезорбируемыми остеозамещающими материалами на основе β -трикальцийфосфата или комбинации сульфата и β -трикальцийфосфата. Соответственно, данное хирургическое вмешательство способно в значительной степени устранить болевой синдром и повысить качество жизни в средние сроки наблюдения. В то же время, успех операции зависит от ряда факторов, таких как стадия процесса и объем первоначального очага остеонекроза. Помимо этого, на результат оказывают влияние способ обработки очага остеонекроза и вид используемого материала для последующей пластики. Однако для оценки долговременной эффективности этой хирургической тактики требуются дополнительные исследования.

Таким образом, анализ результатов лечения после выполнения декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости с использованием различных биорезорбируемых материалов и способов обработки очага

остеонекроза позволил сформулировать их следующие преимущества и недостатки.

Основные преимущества декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости:

- перспектива сохранения собственного сустава и возможность отсрочить тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава на неопределенный срок;
- ранняя реабилитация пациентов в послеоперационном периоде с возможностью дозированной нагрузки на оперированную конечность.

Недостатки декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости:

- неудовлетворительные результаты лечения при обширных поражениях головки бедренной кости (более 30% ее объема) и на поздних стадиях заболевания.

Таким образом, проведенное экспериментально-клиническое исследование обеспечило решение всех поставленных задач и достижение цели диссертационной работы – изучение в эксперименте и клинике процессов замещения костных дефектов после их заполнения синтетическими биорезорбируемыми материалами на основе сульфата и фосфата кальция. Анализ полученных данных позволил обосновать и сформулировать представленные далее выводы и практические рекомендации.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная экспериментальная модель позволяет изучать процессы реорганизации биорезорбируемых остеозамещающих материалов в условиях, соответствующих хроническому дефекту кости. Соответственно рентгенологическим и морфологическим данным, комбинированное воздействие в виде термического ожога и укладки полиметилметакрилатного цемента способствует формированию зоны склероза и фиброза вокруг сформированного костного дефекта, что приводит к нарушениям трофики и сопровождается замедлением процессов репарации костной ткани в сравнении с дефектами костной ткани с неизмененными стенками.

2. Данные рентгенологических и морфологических исследований продемонстрировали разницу в темпах резорбции и качестве костной перестройки в группах животных с острым дефектами костной ткани, замещенными различными материалами. Материал на основе β -трикальцийфосфата продемонстрировал выраженную способность к реорганизации с массивным остеогенезом и органотипической перестройкой на 45-е сутки. Напротив, материал на основе сульфата кальция не показывал ранней органотипической перестройки, но при этом имел наивысший темп резорбции и наименьшую остеогенную активность на всех сроках наблюдения.

3. В условиях хронического костного дефекта разные остеозамещающие материалы продемонстрировали различные темпы остеогенеза. Материалы на основе β -трикальцийфосфата в условиях склероза стенки дефекта более активно участвуют в органотипической перестройке с преобладанием остеогенеза. Это выражалось в формировании костных балок на 90-е сутки, которые занимали $12,57 \pm 4,3\%$ от общей площади дефекта. В группе с сульфатом кальция процент костных балок был значительно меньше – $2,33 \pm 0,57\%$ от площади дефекта. Наличие металлоконструкции в области дефекта не влияло на темпы резорбции и качество органотипической перестройки биорезорбируемых материалов во всех исследуемых группах.

4. Использование биорезорбируемых материалов для замещения дефектов, сформировавшихся при выполнении декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости, способствует улучшению функциональных результатов и позволяет в значительной степени устранить болевой синдром. Наилучший показатель по Oxford Hip Score – $32,0 \pm 2,7$ балла – получен у пациентов, у которых полость замещалась биорезорбируемым материалом на основе β -трикальцийфосфата или β -трикальцийфосфатом в комбинации с сульфатом, что статистически значимо отличалось от группы с использованием материала на основе сульфата кальция ($26,4 \pm 2,25$ балла) ($p < 0,05$)

5. Обработка очага остеонекроза специальным римером в сравнении с обработкой при помощи кюретки способствует более качественному заполнению дефекта и составляет в среднем от его первоначального объема $83,0 \pm 1,7\%$ и $63,8 \pm 3,8\%$ соответственно. В свою очередь, качественное заполнение дефекта позволяет получить лучший контакт материала с окружающей жизнеспособной костью, увеличивая тем самым шансы на его последующую перестройку. Однако при значительном объеме поражения головки, даже в начальной стадии заболевания, декомпрессия очага с заполнением дефекта может не дать эффекта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Успех декомпрессии очага остеонекроза головки бедренной кости зависит от ряда факторов, таких как стадия процесса и объем первоначального очага остеонекроза. При значительных объемах очага остеонекроза (более 30%), даже при начальной стадии заболевания, оперативное лечение может не дать эффекта.
2. Обработку очага остеонекроза следует выполнять при помощи риммера. Благодаря этому происходит наиболее качественное заполнение очага остеонекроза, что, в свою очередь, создает больший контакт материала с подлежащей костью и оказывает положительное влияние на результаты лечения.
3. Наиболее предпочтительными для замещения очага остеонекроза головки бедренной кости, обладающими наибольшей эффективностью, являются материалы на основе β -трикальцийфосфата – «cyclOS Putty» и «Wright PRO-DENSE».

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюшкевич, А.С. Раннее хирургическое лечение врождённых расщелин верхней губы и нёба / А.С. Артюшкевич, Г.М. Руман. – Минск, 2002. – 303 с.
2. Арьев, Т.Я. Мышечная пластика костных полостей / Т.Я. Арьев. – М. : Медгиз, 1955. – 176 с.
3. Атманский, И.А. Клинико-биомеханическое обоснование реконструктивно-восстановительных вмешательств на бедренной кости при патологии тазобедренного сустава : дис. ... д-ра мед. наук / Атманский И.А. – Курган, 2006. – 395 с.
4. Балаев, И.И. Чрескостный остеосинтез в костной онкологии и его перспективы // И.И. Балаев // Материалы I интернационального симпозиума пластической реконструктивной хирургии в онкологии. – М., 1997. – с. 57.
5. Баринов, С.М. Динамическая усталость пористой гидроксиапатитовой керамики / С.М. Баринов, В.Я. Шевченко // Огнеупоры и техническая керамика. – 1996. – № 2. – С.36–47.
6. Бартов, С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С.М. Бартов, В.С. Комлев. – М. : Наука, 2005. – 237 с.
7. Безруков, В.М. Руководство по хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в 2-х томах / В.М. Безруков, Т.Г. Робустова. – Изд. 2-е, перераб. и доп. М. : Медицина, 2000.
8. Берглезов, М.А. Остеоартроз (этиология, патогенез) / М.А. Берглезов, Т.М. Андреева // Вестн. травматологии и ортопедии. – 2006. – № 4. – С. 79–87.
9. Берченко, Г.Н. Костные трансплантаты в травматологии и ортопедии / Г.Н. Берченко // Биоматериалы. – 2008. – № 9. – С. 4-5.
10. Берченко, Г.Н. Биоконпозиционный наноструктурированный препарат Коллапан в инжиниринге костной ткани / Г.Н. Берченко // Искусственные материалы в травматологии и ортопедии : сб. работ V науч.-практ. семинара. М., 2009. – С. 7–13.

11. Бок, В.Ф. Рентгенологическая характеристика изменений в костном гомотрансплантате / В.Ф. Бок / Гомопластика в травматологии и ортопедии. – Л., 1972. – С. 39–41.
12. Бурьянов, А.А. Металлические материалы для имплантатов ортопедического и травматологического назначения / А.А. Бурьянов, Н.А. Корж, С.П. Ошкадеров // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2008. – № 3. – С. 5–10.
13. Васильев, А.В. Применение остеозамещающего материала "БИОСИТ СР-ЭЛКОР" в хирургической стоматологии / А.В. Васильев, Н.В. Котова-Лапоминская. – СПб. : Русская графика, 2004. – 86 с.
14. Вересов, А.Г. Достижения в области кальцийфосфатных биоматериалов / А.Г. Вересов, В.И. Путляев, Ю.Д. Третьяков // Российский химический журн. – 2000. – № 6, ч. 2. – С. 32–46.
15. Виссарионов, С.В. Использование керамических имплантатов для пластики тел позвонков в растущем организме : дис. ... канд. мед. наук / Виссарионов С.В. – СПб., 2001. – 152 с.
16. Волков М.В. Новое направление в костной пластике / М.В. Волков // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1981. – № 6. – С. 85–88.
17. Вусик, А.Н. Закономерности взаимодействия пористых имплантатов из никелида титана с биологическими тканями / А.Н. Вусик // Биосовместимые материалы и имплантаты с памятью формы. – Томск, 2001. – С. 171–176.
18. Гайдуков, В.М. Современные методы лечения ложных суставов костей : дис. ... канд. мед. наук / Гайдуков В.М. – СПб., 1988. – 328 с.
19. Голубенко, Г.Н. Выбор метода лечения при асептическом некрозе головки бедренной кости у взрослых / Г.Н. Голубенко // Реабилитация больных с заболеваниями и последствиями повреждений позвоночника и крупных суставов. – М., 1994. – С. 31–32.
20. Гурин, А.Н. Костные кальций-фосфатные цементы, применение в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А.Н. Гурин, В.С.

Комлев, И.В. Фадеева, С.М. Баринов // Стоматология. – 2011. – Т. 90, № 5. – С. 64–72.

21. Гюнтер, В.Э. Закон запаздывания – основной закон биологической совместимости / В.Э. Гюнтер // Биосовместимые материалы и имплантаты с памятью формы. – Томск, 2001. – С. 5–9.
22. Дамбаев, Г.Ц. Замещение дефектов длинных трубчатых костей пористыми имплантатами из никелида титана / Г.Ц. Дамбаев, К.А. Гураль, Н.В. Соловьева // Сверхэластичные имплантаты с памятью формы в медицине : материалы междунар. конф. – Томск, 1995. – С. 20.
23. Диваков, М.Г. Идиопатический асептический некроз головки / М.Г. Диваков // Современная медицина. – 1990. – № 8. – С. 92–96.
24. Егоров, В.В. Стволовые клетки человека / В.В. Егоров, А.А. Иванов, М.А. Пальцев // Молекулярная медицина. – 2003. – № 2. – С. 3–14.
25. Жадёнов, И.И. Использование биоконпозиционного препарата Коллапан-Г и гидроксиапатитколлагенового композита ЛитАр у больных с костной патологией / И.И. Жадёнов, И.Д. Ковалева // Травматология и ортопедия XXI века : сб. тез. – Т. 2. – М., 2006. – С. 826–827.
26. Жердев, К.В. Применение имплантата Коллапан гель в детской костной патологии : дис. ... канд. мед. наук / Жердев К.В. – М., 2007. – 139 с.
27. Загородний, Н.В. Эндопротезирование при повреждениях и заболеваниях тазобедренного сустава : дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1998. – 406 с.
28. Зайцева, М.Ю. Остеонекроз мышечков бедренной и большеберцовой костей: этиопатогенез, клинико-морфологические особенности, диагностика : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Зайцева Марина Юрьевна. – СПб., 2005. – 22 с.
29. Зарацян, А.К. Хирургическое лечение переломов с применением углеродных конструкций / А.К. Зарацян, С.Д. Тумян // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1988. – № 7. – С. 29–32.
30. Золкин, П.И. Биосовместимые углеродные материалы / П.И. Золкин, Т.В. Юдина, И.А. Филатова // Перспективные материалы. – 2000. – № 4. – С. 48–53.

31. Кесян, Г.А. Особенности репаративного остеогенеза в условиях применения различных биоимплантатов / Г.А. Кесян, Г.Н. Берченко, А.Ф. Лазарев [и др.] // Клинические и фундаментальные аспекты тканевой терапии. Теория и практика клеточных биотехнологий : матер. II Всерос. симп. с международным участием. – Самара, 2004. – С. 19–20.
32. Кирилова, И.А. Деминерализованный костный трансплантат как стимулятор остеогенеза: современные концепции / И.А. Кирилова // Хирургия позвоночника. – 2004. – № 3. – С. 105–110.
33. Копысова, В.А. Экспериментальное исследование остеосинтеза фиксаторами из пористого никелида титана / В.А. Копысова, В.В. Городилов, В.А. Кишкарев // Актуальные вопросы имплантологии и остеосинтеза. – Новокузнецк, 2000. – С. 27–29.
34. Корж, Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеоинтеграции в реконструкции кости / Н.А. Корж, Л.А. Кладченко, С.В. Малышкина [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2005. – № 4. – С. 118–127.
35. Корнилов, Н.В. Хирургическое лечение дегенеративно-дистрофических поражений тазобедренного сустава / Н.В. Корнилов, А.В. Войтович, В.М. Машков, Г.Г. Эпштейн. – СПб. : ЛИТО-Синтез, 1997. – 291 с.
36. Корнилов, Н.Н. Особенности асептического некроза мышечков бедренной и большеберцовой костей / Н.Н. Корнилов, К.А. Новоселов // Травматология и ортопедия России. – 2003. – № 1 – С. 76–81.
37. Лаврищева, Г.И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г.И. Лаврищева. – М., 1996. – 207 с.
38. Ланшаков, В.А. Имплантаты с памятью формы в травматологии и ортопедии / В.А. Ланшаков. – Томск : изд-во НТЛ, 2004. – 221 с.
39. Лопатин, В.В. Полиакриламидные материалы для эндопротезирования и их место в ряду полимерных материалов медицинского назначения / В.В. Лопатин // Анналы реконструктивной, пластической и эстетической хирургии. – 2000. – № 3. – С. 57–61.

40. Линник, С.А. Применение препарата OSTEOSET для заполнения костных полостей / С.А. Линник, П.П. Ромашов, К.А. Новоселов [и др.] // Травматология и ортопедия России. – 2009. – № 3. – С. 155–156.
41. Лукин, Е.С. Биоактивная высокопористая керамика на основе гидроксиапатита и ее применение для костной пластики / Е.С. Лукин, Е.И. Горелик, М.Н. Сафина // Фундаментальные основы инженерных наук. – 2006. – Т. 1. – С. 166–171.
42. Лунева, С.Н. Экспериментально-морфологическое исследование влияния кальцийфосфатных соединений и неколлагеновых костных белков на репаративный процесс в костной ткани / С.Н. Лунева, И.А. Талашова, Е.В. Осипова [и др.] // Гений ортопедии. – 2012. – № 1. – С. 119–123.
43. Лунева, С.Н. Влияние состава биокомпозиционных материалов, имплантированных в дырчатые дефекты метафиза, на репаративную регенерацию и минерализацию костной ткани / С.Н. Лунева // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – № 8. – С. 255–259.
44. Мамонов, В.Е. Исследование in vivo трехкомпонентного резорбируемого кальций фосфатного костного цемента на основе трикальций фосфата / В.Е. Мамонов, А.Г. Чемис, Н.И. Дризе [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2014. – № 1. – С. 72-77.
45. Матвеев, А.Г. Сочетанное применение ГАП-содержащего материала и химотрипсина при хирургическом лечении доброкачественных опухолей и опухолеподобных заболеваний костей и суставов : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Матвеев А.Г. – М., 2004. – 23 с.
46. Митбрейт, И.М. Асептический некроз головки бедренной кости у взрослых: этиология, патогенез, выбор метода лечения / И.М. Митбрейт, Г.Н. Голубенко // Актуальные вопросы практической медицины: сб. науч. тр. – М., 2000 – С. 366–368.
47. Насонов, Е.Л., Насонова В.А. (ред.) Ревматология : национальное руководство. – М. : Гэотар-Медиа, 2010. – 728 с.

48. Наumenко, Л.Ю. Пластика дефектов и посттравматических кист костей кисти с применением костно-пластического материала «Остеоматрикс» / Л.Ю. Наumenко, В.Ю. Кириченко, А.А. Маметьев, Д.А. Бондарук. – Режим доступа: // <http://www.medicina-online.ru/articles/44895/>
49. Нетылько, Г.И. Результаты экспериментальной пересадки костного мозга с применением силиконовых имплантатов / Г.И. Нетылько, В.И. Кулик, Л.О. Анисимова, Д.Е. Иванкин // Биоимплантология на пороге XXI века : матер. симпозиума по проблемам тканевых банков с международным участием. – Самара, 2001. – С. 49–50.
50. Омеляненко, М.П. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани / М.П. Омеляненко, С.П. Миронов, Ю.И. Денисов-Никольский // Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2002. – № 4. – С. 85–88.
51. Патент № 2131709 Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости / В.И. Рузанов, И.И. Жаденов, В.К. Рабов ; Саратовский НИИ травматологии и ортопедии. – № 95110607/14 от 23.06.1995. – Оpubл. 20.06.1999.
52. Петровская, Т.С. Биоматериалы и имплантаты для травматологии и ортопедии / Т.С. Петровская, В.П. Шахов, В.И. Верещагин, В.П. Игнатов. – Томск : изд-во Томского политехнического университета, 2011. – 307 с.
53. Подрушняк, Е.П. Перспективы использования стеклокерамики, содержащей биологический гидроксиапатит для восстановления костной ткани / Е.П. Подрушняк, Л.А. Иванченко, А.Т. Бруско // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2000. – № 2. – С. 129–130.
54. Попов, В.П. Использование биоактивных и биоинертных имплантатов при лечении переломов / В.П. Попов, В.Д. Завадовская, В.П. Шахов, В.П. Игнатов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8 (часть 1). – С. 135–139.
55. Путляев, В.И. Современные биокерамические материалы/ В.И. Путляев // Соросовский образовательный журнал. – 2004. – Т. 8, № 1. – С. 44–50.

56. Путляев, В.И. Новое поколение кальций-фосфатных биоматериалов: роль фазового и химического составов / В.И. Путляев, Т.В. Сафронова // Стекло и керамика. – 2006. – № 3. – С. 30–33.
57. Савельев, В.И. Трансплантация костной ткани / В.И. Савельев, Е.Н. Родюкова. – Новосибирск : Наука, 1992. – 220 с.
58. Савельев, В.И. Получение и сохранение деминерализованной костной ткани для клинического применения / В.И. Савельев // Деминерализованные костные трансплантаты и их использование в восстановительной хирургии : сб. науч. трудов. – СПб., 1996. – С. 3–12.
59. Сафина, Н. Биокерамика в медицине / Н. Сафина, Т. Сафронова, С. Баринов // Стекло и керамика. – 2007. – № 2. – С. 34–36.
60. Сафронова, Т. Керамика на основе гидроксиапатита кальция, синтезированного из ацетата кальция и гидрофосфата калия / Т. Сафронова, С. Корнейчук, В. Путляев, О. Бойцова // Стекло и керамика. – 2008. – № 4. – С. 28–32.
61. Сизиков, М.Ю. Вентральный спондилодез с использованием самофиксирующегося имплантата : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Сизиков М.Ю. – Новосибирск, 2000. – 24 с.
62. Сысолятин, С.П. Клинико-экспериментальное обоснование применения «Костмы» в хирургии пародонта / С.П. Сысолятин, И.А. Кирилова, Н.Ю. Почуева // Материалы докл. IV Всерос. конгресса. – Новосибирск, 2005. – С. 146–157.
63. Ткаченко, С.С. Костная гомопластика / С.С. Ткаченко. – Л. : Медицина, 1970. – 296 с.
64. Третьяков, Ю.Д. Развитие неорганической химии как фундаментальной основы создания новых поколений функциональных материалов / Ю.Д. Третьяков // Успехи химии. – 2004. – Т. 73, № 9. – С. 899–916.
65. Трофимов, В.В. Исследования биологической совместимости гидроксиапатита / В.В. Трофимов, В.А. Климов // Стоматология. – 1996. – № 5. – С. 20–22.

66. Филатов, А.Н. Пересадки и замещения тканей и органов / А.Н. Филатов, Ю.В. Берингер, Г.В. Головин, П.М. Медведев. – Л. : Медгиз, Ленинградское отд., 1960. – 324 с.
67. Фомичев, Н.Г. Первый опыт применения депротеинизированных костных трансплантатов в травматологии и ортопедии / Н.Г. Фомичев, М.У. Сизиков, С.Б. Корочкин // Материалы 12-й Международной конференции Европейской ассоциации тканевых банков. – Брюгге, 2003. – С. 50.
68. Чаклин, В.Д. Костная пластика / В.Д. Чаклин. – М. : Медицина, 1971. – 228 с.
69. Чертов, С.А. Стимуляция репаративной регенерации костной ткани в клинической практике / С.А. Чертов // Стоматология. – 2002. – № 10. – С. 52–53.
70. Шкандратов, Е.В. Применение стеклокерамического остеозамещающего материала «Биосит-Ср-Элкор» при операциях эндопротезирования тазобедренного сустава : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Шкандратов Е.В. – СПб., 2007. – 24 с.
71. Щепеткин, И.А. Кальцийфосфатные материалы в биологических средах / И.А. Щепеткин // Успехи современной биологии. – 1995. – № 1. – С. 58–73.
72. Ambard, A. Calcium phosphate cement: review of mechanical and biological properties / A. Ambard, L. Mueninghoff // J. Prosthodont. – 2006. – Vol. 15. – P. 321–328.
73. Andriacchi, T.P. Gait analysis and total knee replacement / T.P. Andriacchi, C.O. Dyrby. // Total knee arthroplasty. – Berlin : Springer, 2005. – P. 38–42.5.
74. Albee, F.H. Studies in bone growth – triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis / F.H. Albee, H.F. Morrison // Ann. Surg. – 1920. – Vol. 7. – P. 32–39.
75. Ambard, A. Calcium phosphate cement: review of mechanical and biological properties / A. Ambard, L. Mueninghoff // J. Prosthodont. – 2006. – Vol. 15. – P. 321–328.
76. Apelt, D. In vivo behavior of three different injectable hydraulic calcium phosphate cements / D. Apelt, F. Theiss, A.O. El-Warrak [et al.] // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25. – P. 1439–1451.

77. Arisan, V. The effect of injectable calcium phosphate cement on bone anchorage of titanium implants: an experimental feasibility study in dogs / V. Arisan, A. Aniel, J. Wolke [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2010. – Vol. 39, N 5. – P. 463–468.
78. Aro, H.T. Recombinant human bone morphogenetic protein-2: a randomized trial in open tibial fractures treated with reamed nail fixation / H.T. Aro, S. Govender, A.D. Patel [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 2011. – Vol. 93-A. – P. 801–808.
79. Aryal, S. Synthesis and characterization of hydroxyapatite using carbon nanotubes as a nano-matrix / S. Aryal, C. Bahadur, N. Dharmaraj // *Scripta Materialia.* – 2006. – Vol. 54. – P. 131–135.
80. Assouline-Dayana, Y. Pathogenesis and natural history of osteonecrosis / Y. Assouline-Dayana // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2002. – Vol. 32, N 2. – P. 94–124.
81. Attar, S. Conversion of cephalomedullary nail fixation to hip arthroplasty: technical points and pitfalls / S. Attar, D. Manning, M. Spangehl // *Am. J. Orthop.* (Belle Mead NJ). – 2014. – Vol. 43, N 10. – P. 472–475.
82. Babis, G.C. Osteonecrosis of the femoral head / G.C. Babis, V. Sakellariou, J. Parvizi, P. Soucacos // *Orthopedics.* – 2011. – Vol. 34, N 1. – P. 39–47.
83. Bae, J.H. Effects of platelet-rich plasma on sinus bone graft: meta-analysis / J.H. Bae, Y.K. Kim, S.K. Myung // *J. Periodontol.* – 2011. – Vol. 82. – P. 660–667.
84. Bajammal, S.S. The use of calcium phosphate bone cement in fracture treatment: a meta-analysis of randomized trials / S.S. Bajammal, M. Zlowodzki, A. Lelwica [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 2008. – Vol. 90-A, N 6. – P. 1186–1196.
85. Becker, D. Unusual application of carbon fiber ligaments to joints / D. Becker // *Unfallheilkunde.* – 1984. – Bd. 87, N 7. – P. 163–167.
86. Bessa, P.C. Bone morphogenetic proteins in tissue engineering: the road from laboratory to clinic, part II (BMP delivery) / P.C. Bessa, M.Casal, R.L. Reis // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2008. – Vol. 2. – P. 81–96.
87. Bierbaum, B. Ceramic-on-ceramic bearings in total hip arthroplasty / B. Bierbaum, J. Nairus, D. Kuesis [et al.] // *Clin. Orthop.* – 2002. – N 405. – P. 158–163.

88. Bianco, P. Stem cells in tissue engineering / P. Bianco, P.G. Robey // *Nature*. – 2001. – Vol. 414. – P. 118–121.
89. Bilic, R. Osteogenic protein-1 (BMP-7) accelerates healing of scaphoid non-union with proximal pole sclerosis / R. Bilic, P. Simic, M. Jelic [et al.] // *Int. Orthop.* – 2006. – Vol. 30. – P. 128–134.
90. Böhner, M. Effects of sulfate, pyrophosphate, and citrate ions on the physicochemical properties of cements made of alpha-tricalcium phosphate-phosphoric acid-water mixtures / M. Böhner, J. Lemaitre, A. Ring // *J. Am. Ceramic Soc.* – 1996. – Vol. 79. – P. 1427–1434.
91. Böhner, M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements / M. Böhner // *Injury*. – 2000. – Vol. 31, Suppl. 4. – P. 37–47.
92. Böhner, M. Theoretical model to determine the effects of geometrical factors on the resorption of calcium phosphate bone substitutes / M. Böhner, F. Baumgart // *Biomaterials*. – 2004. – Vol. 25. – P. 3569–3582.
93. Böhner, M. Synthesis and characterization of porous beta-tricalcium phosphate blocks / M. Böhner, G.H. Van Lenthe, S. Grunenfelter [et al.] // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26. – P. 6099–6105.
94. Böhner, M. Technological issues for the development of more efficient calcium phosphate bone cements: a critical assessment / M. Böhner, U. Gbureck, J.E. Barralet // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26. – P. 6423–6439.
95. Burger, E.L. Calcium phosphates as bone graft extenders / E.L. Burger, V. Patel // *Orthopedics*. – 2007. – Vol. 30. – P. 939–942.
96. Calori, G.M. Application of rhBMP-7 and platelet-rich plasma in the treatment of long bone non-unions A prospective randomised clinical study on 120 patients / G.M. Calori, L. Tagliabue, L. Gala [et al.] // *Int. J. Care Injured*. – 2008. – Vol. 39. – P. 1391–1402.
97. Cancedda, R. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone / R. Cancedda, B. Dozin, P. Giannoni, R. Quarto // *Matrix Biology*. – 2003. – Vol. 22. – P. 81–91.

98. Carter, T.G. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans / T.G. Carter, P.S. Brar, A. Tolas, O.R. Beirne // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2008. – Vol. 66. – P. 1417–1425.
99. Chazono, M. Bone formation and bioresorption after implantation of injectable tricalcium phosphate granules-hyaluronate complex in rabbit bone defects / M. Chazono, T. Tanaka, H. Komaki, K. Fujii // J. Biomed. Mater. Res. – 2004. – Vol. 70-A, N 4. – P. 542–549.
100. Chow, L.C. Next generation calcium phosphate-based biomaterials / L.C. Chow // Dent. Mater J. – 2009. – Vol. 28. – P. 1–10.
101. Cook S.D. Effect of recombinant human osteogenic protein-1 on healing of segmental defects in non-human primates / S.D. Cook, M.W. Wolfe, S.L. Salkeld [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 1995. – Vol. 77-A. – P. 734–750.
102. Cook, S. Long-term follow-up on pyrolytic carbon metacarpophalangeal implants / S. Cook, R. Beckenbaugh, J. Redondo [et al.] // J. Bone Joint Surg. 1999. – Vol. 81-A. – P. 635–647.
103. Cornell, C.N. Osteoconductive materials and their role as substitutes for autogenous bone grafts / C.N. Cornell // Orthop. Clin. North Am. – 1999. – Vol. 30. – P. 591–598.
104. Coetzee, A.S. Regeneration of bone in the presence of calcium sulfate / A.S. Coetzee // Arch Otolaryngol. – 1980. – Vol. 106, N 7. – P. 405–409.
105. Dallari, D. In vivo study on the healing of bone defects treated with bone marrow stromal cells, platelet-rich plasma, and freeze-dried bone allografts, alone and in combination / D. Dallari, M. Fini, C. Stagni [et al.] // J. Orthop. Res. – 2006. – Vol. 24. – P. 877–888.
106. Derner, R. The bone morphogenic protein / R. Derner, A.C. Anderson // Clin. Podiatr. Med. Surg. – 2005. – Vol. 22. – P. 607–618.
107. Dimitriou, R. Application of recombinant BMP-7 on persistent upper and lower limb non-unions / R. Dimitriou, Z. Dahabreh, E. Katsoulis [et al.] // Injury. – 2005. – Vol. 36, Suppl. 4. – P. S51–S59.

108. Dong, J. Long term durability of porous hydroxyapatite with low pressure system to support osteogenesis of mesenchymal stem cells / J. Dong, T. Uemura, M. Kikuchi, J. Tanaka // *Bio. Med. Mat. Eng.* – 2002. – Vol. 12, N 2. – P. 203–209.
109. Dorozhkin, S.V. Calcium orthophosphate cements for biomedical application / S.V. Dorozhkin // *J. Mater. Sci.* – 2008. – Vol. 43. – P. 3028–3057.
110. Dorozhkin, S.V. Bioceramics of calcium orthophosphates / S.V. Dorozhkin // *Biomaterials.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1465–1485.
111. Dorozhkin, S.V. Self-setting calcium orthophosphate formulations: cements, concretes, pastes and putties / S.V. Dorozhkin // *J. Funct. Biomater.* – 2011. – Vol. 2. – P. 1–80.
112. Dreesmann, H. Ueber Knochenplombierung / H. Dreesmann // *Beitr. Klin. Chir.* – 1892. – Bd. 9. – S. 804–810.
113. Drew, H. Use of a buccal exostosis autograft for alveolar ridge augmentation: an aid to implant placement / H. Drew, Zweig B. // *J. W. J. Dent. Assoc.* – 2007. – Vol. 78, N 3. – P. 40–42.
114. Ducheyne, P. Bioceramics: material characteristics versus in vivo behavior / P. Ducheyne, J. Lemons (eds.). New York: New York Academy of Science, 1988.
115. Esposito, M. Effectiveness of sinus lift procedures for dental implant rehabilitation: a Cochrane systematic review / M. Esposito, M.G. Grusovin, J. Rees [et al.] // *Eur. J. Oral Implantol.* – 2010. – Vol. 3. – P. 7–26.
116. Finkemeier, C.G. Bone-grafting and bone-graft substitutes / C.G. Finkemeier // *J. Bone Joint Surg.* – 2002. – Vol. 84-A. – P. 454–464.
117. Friedlaender, G.E. Osteogenic protein-1 (bone morphogenetic protein-7) in the treatment of tibial nonunions / G.E. Friedlaender, C.R. Perry, J.D. Cole [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 2001. – Vol. 83-A, Suppl. 1. – P. S151–S158.
118. Friedlaender, G. Osteogenic protein-1 in treatment of tibial nonunions: current status / G. Friedlaender // *Surg. Technol. Int.* – 2004. – Vol. 13. – P. 249–252.
119. Froimson, M.I. Minimum 10-year results of a tapered, titanium, hydroxyapatite-coated hip stem / M.I. Froimson, J. Garino, A. Machenau, J.-P. Vidalain // *J. Arthroplasty* – 2007. – Vol. 22, N 1. – P. 1–7.

120. Gamradt, S.C. Tracking expression of virally mediated BMP-2 in gene therapy for bone repair / S.C. Gamradt, N. Abe, M.E. Bahamonde [et al.] // Clin. Orthop. – 2006. – N 450. – P. 238–245.
121. Genecov, D. Norian craniofacial repair system: compatibility with resorbable and nonresorbable plating materials / D. Genecov, M. Kremer, R. Agarwal [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2007. – Vol. 120. – P. 1487–1495.
122. Giannoudis, P.V. Biological enhancement of bone healing with bone morphogenetic protein-7 at the clinical setting of pelvic girdle non-unions / P.V. Giannoudis, S. Psarakis, N.K. Kanakaris, H.C. Pape // Injury. – 2007. – Vol. 38, Suppl. 4. – P. S43–48.
123. Ginebra, M.P. Calcium phosphate cements as bone drug delivery systems: a review / M.P. Ginebra, T. Traykova, J. Planell // J. Control. Rel. – 2006. – Vol. 113. – P. 102–110.
124. Griffin, X.L. The clinical use of platelet-rich plasma in the promotion of bone healing: A systematic review / X.L. Griffin, C.M. Smith, M.L. Costa // Injury. – 2009. – Vol. 40. – P. 158–162.
125. Grimer, R.J. Surgical outcomes in osteosarcoma / R.J. Grimer, A.M. Taminiau, S.R. Cannon // J. Bone Joint Surg. – 2002. – Vol. 84-B, N 3. – P. 395–400.
126. Govender, S. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients / C. Csimma, H.K. Genant [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2002. – Vol. 84-A. – P. 21–23.
127. Gronthos, S. Surface protein characterization of human adipose tissue-derived stromal cells / S. Gronthos, D.M. Franklin, H.A. Lcddy [et al.] // Cell Physiol. – 2001. – Vol. 189. – P. 54–63.
128. Habibovic P. 3D microenvironment as essential element for osteoinduction by biomaterials / P. Habibovic, H. Yuan, C.M. Van Der Valk [et al.] // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26. – P. 3565–3575.
129. Hench, L. Surface-active biomaterials / L. Hench, J. Wilson // Science. – 1984. – Vol. 226. – P. 630–636.

- 130.Hench, L.L. Bioceramics: from concept to clinic / L.L. Hench // J. Amer. Ceram. Soc. – 1991. – Vol. 74. – P. 1487–1510.
- 131.Hench, L.L. Bioceramics / L.L. Hench // J. Amer. Ceram. Soc. – 1998. – Vol. 81. – P. 1705–1728.
- 132.Hench, L.L. Third-generation biomedical materials / L.L. Hench, J.M. Polak. // Science. – 2002. – Vol. 295. – P. 1014–1017.
- 133.Hench, L. Ceramics, glasses and glass-ceramics / L. Hench, S. Best // Biomaterials Science. – New York : Elsevier, 2004. – 745 p.
- 134.Herford, A.S. Bone morphogenetic protein-induced repair of the premaxillary cleft / A.S. Herford P.J. Boyne, R. Rowson, R.P. Williams // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2007. – Vol. 65, N 1. – P. 2136–2141.
- 135.Hing, K.A. Microporosity enhances bioactivity of synthetic bone graft substitutes / K.A. Hing, B. Annaz, S. Saeed [et al.] // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2005. – Vol. 16, N 5. – P. 467–475.
- 136.Hoelscher-Doht, S. Bone substitute first or screws first? A biomechanical comparison of two operative techniques for tibial-head depression fractures / S. Hoelscher-Doht, M.C. Jordan, C. Bonhoff [et al.] // J Orthop Sci. 2014 [Epub ahead of print]
- 137.Hofmann, M.P. High-strength resorbable brushite bone cement with controlled drug-releasing capabilities / M.P. Hofmann, A.R. Mohammed, Y. Perrie [et al.] // Acta Biomater. – 2009. – Vol. 5. – P. 43–49.
- 138.Horstmann, W.G. Autologous platelet gel in total knee arthroplasty: a prospective randomized study / W.G. Horstmann, R. Slappendel, G.G. van Hellemond [et al.] // Knee Surg. Sports Traumatol. Arthrosc. – 2011. – Vol. 19. – P. 115–121.
- 139.Howieson, A.J. The change in energy absorbed post removal of metalwork in a simulated paediatric long bone fracture / A.J. Howieson, M.D. Jones, P.S. Theobald // J. Child Orthop. – 2014. – Aug 27. [Epub ahead of print]
- 140.Hubble, M.J. Bone grafts / M.J. Hubble // Surg. Technol. Int. – 2002. – Vol. 10. – P. 261–265.

141. Hulbert, S. Attachment of prosthesis to the musculoskeletal system by tissue ingrowth and mechanical locking / S. Hulbert, F. Cooke, J. Klawitter [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 1973. – Vol. 7, N 3. – P. 1–23.
142. Jansen, J. Injectable calcium phosphate cement for bone repair and implant fixation / J. Jansen, E. Ooms, N. Verdonchot [et al.] // Orthop. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 36. – P. 89–95.
143. Jazayeri, M.A. Comparison of various delivery systems for demineralized bone matrix in a rat cranial defect model / M.A. Jazayeri, L.S. Wichter, Y. Zhouz [et al.] // J. Craniofac. Surg. – 1994. Vol. 5, N 3. – P. 172–178.
144. Jensen T.B. No effect of platelet-rich plasma with frozen or processed bone allograft around noncemented implants / T.B. Jensen, O. Rahbek, S. Overgaard, K. Soballe // Int. Orthop. – 2005. – Vol. 29. – P. 67–72.
145. Jones, A.L. Recombinant human BMP-2, allograft compared with autogenous bone graft for reconstruction of diaphyseal tibial fractures with cortical defects. A randomized, controlled trial / A.L. Jones, R.W. Bucholz, M.J. Bosse [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2006. – Vol. 88-A. – P. 14–31.
146. Jones, J.R. Regeneration of trabecular bone using porous ceramics / J.R. Jones, L.L. Hench // Curr. Opin. Solid State Mater. Sci. – 2003. – Vol. 7. – P. 301–307.
147. Insall, J.N. Joint replacement and its alternatives / J.N. Insall, J.M. Leonell // Surgery of the knee. – New York : Churchill Livingstone, 2006. – P. 1295–1521.
148. Intini, G. The use of platelet-rich plasma in bone reconstruction therapy / G. Intini // Biomaterials. – 2009. – Vol. 30. – P. 4956–4966.
149. Kanakaris, N.K. Application of BMP-7 to tibial non-unions: a 3-year multicenter experience / N.K. Kanakaris, G.M. Calori, R. Verdonk [et al.] // Injury. – 2008. – Vol. 39, Suppl. 2. – P. S83–S90.
150. Kasten, P. Induction of bone tissue on different matrices: an in vitro and a in vivo pilot study in the SCID mouse / P. Kasten, R. Luginbuhl, J. Vogel [et al.] // Z. Orthop. – 2004. – Bd. 142. – S. 467–475.

151. Kawashita, M. Antibacterial silver-containing silica glass prepared by solgel method / M. Kawashita, S. Tsuneyama, F. Miyaji // *Biomaterials*. – 2000. – Vol. 21, N 4. – P. 393–398.
152. Kenny, S. Bone cements and fillers: a review / S. Kenny, M. Buggy // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2003. – Vol. 14. – P. 923–938.
153. Kitoh, H. Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in distraction osteogenesis of the long bones / H. Kitoh, T. Kitakoji, H. Tsuchiya [et al.] // *Bone*. – 2007. – Vol. 40. – P. 522–528.
154. Komaki, H. Repair of segmental bone defects in rabbit tibiae using a complex of beta-tricalcium phosphate, type I collagen, and fibroblast growth factor-2 / H. Komaki, T. Tanaka, M. Chazono, T. Kikuchi // *Biomaterials*. – 2006. – Vol. 27, N 29. – P. 5118–5126.
155. Komath, M. Development of a fully injectable calcium phosphate cement for orthopedic and dental applications / M. Komath, H. Varma // *Bull. Mater. Sci.* – 2003. – Vol. 26. – P. 415–422.
156. Landgraeber, S. Advanced core decompression, a new treatment option of avascular necrosis of the femoral head--a first follow-up / S. Landgraeber, J.M. Theysohn, T. Classen [et al.] // *J. Tissue Eng. Regen. Med.* – 2013. – Vol. 7, N 11. – P. 893–900.
157. Larsson, S. Use of injectable calcium phosphate cement for fracture fixation: a review / S. Larsson, T. Bauer // *Clin. Orthop.* – 2002. – N 395. – P. 23–32.
158. Larsson, S. Calcium phosphates: what is the evidence / S. Larsson // *J. Orthop. Trauma*. – 2010. – Vol. 24. – P. S41–S45.
159. Laurencin, C. (ed.) Bone graft substitutes. – W. Conshohocken: ASTM Press, 2003.
160. Lee, J.K. Management of tibial bone defects with metal augmentation in primary total knee replacement / J.K. Lee, C.H. Choi // *J. Bone Joint Surg.* – 2011. – Vol. 93-B, N 11. – P. 1493–1496.

161. Lew, D. Use of hydroxyapatite cement to support implants in extraction sockets / D. Lew, T. Rubey, K. Klizan, J. Keller // *Implant. Dent.* – 2000. – Vol. 9, N 1. – P. 45–50.
162. Lim, T.H. Biomechanical evaluation of an injectable calcium phosphate cement for vertebroplasty / T.H. Lim, G.T. Brebach, S.M. Renner [et al.] // *Spine.* – 2002. – Vol. 27. – P. 1297–1302.
163. Liu, J. Autologous bone grafting plus screw fixation for medial tibial defects in total knee arthroplasty / J. Liu [et al.] // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2011. – Vol. 91, N 29. – P. 2046–2050.
164. Lobernhoffer, P. Use of an injectable calcium phosphate bone cement in the treatment of tibial plateau fractures: a prospective study of twenty-six cases with twenty-month mean follow-up / P. Lobernhoffer, T. Gerich, F. Witte [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* – 2002. – Vol. 16. – P. 143–149.
165. Lombardi, A.V. Jr. Delta ceramic-on-alumina ceramic articulation in primary THA: prospective, randomized FDA-IDE study and retrieval analysis / A.V. Lombardi Jr., P. Lobernhoffer, K.R. Berend, B.E. Seng [et al.] // *Clin. Orthop.* – 2010. – Vol. 468, N 2. – P. 367–374.
166. Lu, J.X. Role of interconnections in porous bioceramics on bone recolonization in vitro and in vivo / J.X. Lu, B. Flautre, K. Anselme [et al.] // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 1999. – Vol. 10. – P. 111–120.
167. Ma, P.X. Scaffolds for tissue fabrication / P.X. Ma // *Mater. Today.* – 2004. – Vol. 7. – P. 30–40.
168. Manley, M.T. Calcium phosphates: a survey of the orthopedic literature / M.T. Manley, J.A. Epinette, M.T. Manley // *Fifteen years of clinical experience with hydroxyapatite coatings in joint arthroplasty.* – Springer-Verlag France, 2004. – P. 9–29.
169. Marx, R.E. Platelet-rich plasma – growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* – 1998. – Vol. 85. – P. 638–646.

170. Masaaki C. Bone formation and bioresorption after implantation of injectable tricalcium phosphate granules-hyaluronate complex in rabbit bone defects / C. Masaaki // J. Biomed. Mater. Res. – 2004. – Vol. 70-A, N 4. – P. 542–549.
171. Mater, J. Preparation of porous apatite granules from calcium phosphate cement / J. Mater // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2008. – Vol. 19. – P. 2231–2239.
172. Mastrogiacomo, M. Tissue engineering of bone: search for a better scaffold / M. Mastrogiacomo, A. Muraglia, V. Komlev [et al.]. – 2005. – Vol. 8, N 4. – P. 277–283.
173. Mirtchi, A.A. Calcium phosphate cements: study of the beta-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate system / A.A. Mirtchi, J. Lemaitre, N. Terao // Biomaterials. – 1989. – Vol. 10. – P. 475–480.
174. Mizushima, Y. Injectable porous hydroxyapatite microparticles as a new carrier for protein and lipophilic drugs / Y. Mizushima, T. Ikoma, J. Tanaka // J. Control. Rel. – 2006. – Vol. 110, N 2. – P. 260–265.
175. Mont, M.A. Use of bone morphogenetic proteins for musculoskeletal applications: an overview / M.A. Mont, P.S. Ragland, B. Biggins [et al.] // J. Bone Joint Surg. – 2004. – Vol. 86-A. – P. 41–55.
176. Mont, M.A. Osteonecrosis of the knee / M.A. Mont, Ph.S. Ragland // Surgery of the knee. – New York : Churchill Livingstone, 2006. – P. 460–480.
177. More, R. Pyrolytic carbon for long-term medical implants / R. More, A. Haubold, J. Bokros // Biomaterials science. – San Diego : Elsevier; 2004:170-181.
178. Mori, T. Effects of chitin and its derivatives on the proration and cytokine production of fibroblasts in vitro / T. Mori, M. Okumura, M. Matsuura [et al.] // Biomaterials. – 1997. – Vol. 13. – P. 947–951.
179. Morone, M.A. Experimental posterolateral lumbar spinal fusion with a demineralized bone matrix gel / M.A. Morone, S.D. Boden // Spine. – 1998. – Vol. 23, N 2. – P. 159–167.
180. Mousa, G.D. Effect of calcium phosphate bone cement and type i collagen mixture on healing of segmental bone defect in rabbit radius / G.D. Mousa, D.

- Sharifi, Mohajeri [et al.] // Aust. J. Basic Appl. Sci. – 2010. – Vol. 4. – P. 5144–5153.
181. Nasser, B.A. Tissue engineering in the 21st century / B.A. Nasser, J.P. Vacanti // Surg. Technol. Int. – 2002. – Vol. 10. – P. 25–37.
182. Nasu, T. EP4 agonist accelerates osteoinduction and degradation of beta-tricalcium phosphate by stimulating osteoclastogenesis / T. Nasu, M. Takemoto, N. Akiyama [et al.] J. Biomed. Mater. Res. A. – 2009. – Vol. 89, N 3. – P. 601–608.
183. Niemeyer, P. Evaluation of mineralized collagen and alpha-tricalcium phosphate as scaffolds for tissue engineering of bone using human mesenchymal stem cells / P. Niemeyer, U. Krause, J. Fellenberg [et al.] // Cells Tissues Organs. – 2004. – Vol. 177, N 2. – P. 68–78.
184. Ogushi, H. Osteogenic differentiation of marrow stromal stem cells in porous hydroxyapatite ceramics / H. Ogushi, Y. Dohi, S. Tamai, Sh. Tobata // J. Biomed. Mater. Res. – 2004. – Vol. 27, N 11. – P. 1401–1407.
185. Ohura, K. Resorption of, and bone formation from, new beta-tricalcium phosphate-monocalcium phosphate cements: an in vivo study / K. Ohura, M. Böhner, P. Hardouin [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 1996. – Vol. 30. – P. 193–200.
186. Ooms, E.M. Histological evaluation of the bone response to calcium phosphate cement implanted in cortical bone / E.M. Ooms, J.G. Wolke, M.T. Van De Heuvel [et al.] // Biomaterials. – 2003. – Vol. 24. – P. 989–1000.
187. Ooms, E.M. Use of injectable calcium-phosphate cement for the fixation of titanium implants: an experimental study in goats / E.M. Ooms, J.G. Wolke, J.P. van der Waerden [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2003. – Vol. 15. – P. 447–456.
188. Okafuji, N. Three-dimensional observation of reconstruction course of rabbit experimental mandibular defect with rhBMP-2 and atelocollagen gel / N. Okafuji, T. Shimizu, T. Watanabe [et al.] // Eur. J. Med. Res. – 2006. – Vol. 11. – P. 351–354.
189. Oxford Concise Medical Dictionary. – Oxford, New York : Oxford University Press, 2002. – 754 p.

190. Park, J. *Biomaterials principles and applications* / ed. by J.B. Park, D.J. Bronzino. – CRC Press, 2007.
191. Pecina, M. Orthopaedic applications of osteogenic protein-1 (BMP-7) / M. Pecina, L.R. Giltaij, S. Vukicevic // *Int. Orthop.* – 2001. – Vol. 25. – P. 203–208.
192. Pecina, M. Repair of a resistant tibial non-union with a recombinant bone morphogenetic protein-7 (rh-BMP-7) / M. Pecina, M. Haspl, M. Jelic [et al.] // *Int. Orthop.* – 2003. – Vol. 27. – P. 320–321.
193. Pecora, G.E. Short-term healing following the use of calcium sulfate as a grafting material for sinus augmentation. A clinical report / G.E. Pecora, D. De Leonardi, C. Della Rocca [et al.] // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* – 1998. – Vol. 13. – P. 866–887.
194. Peltier, L.F. The use of plaster of paris to fill large defects in bone / L.F. Peltier // *Am. J. Surg.* – 1959. – Vol. 97, N 3. – P. 311–315.
195. Giannoudis, P.V. Masquelet technique for the treatment of bone defects: Tips-tricks and future directions / P.V. Giannoudis, O. Faour, T. Goff [et al.] // *Injury.* – 2011. – Vol. 42– P. 168–598.
196. Petite, H. Tissue-engineered bone regeneration / H. Petite, V. Viateau, W. Bensaid [et al.] // *Nature Biotechnol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 959–963.
197. Pho, W.H. *Microsurgical Technique in Orthopaedics* / W. H. Pho. – Butterworth Co Ltd., 1988. – P. 128.
198. Qiu, Y.S. Evaluation of gateshead carbon fibre rod as an implant material for repair of osteochondral defects / Y.S. Qiu, B.F. Shahgaldi, W.J. Revell // *Biomaterials.* – 2002. – Vol. 23. – P. 43–55
199. Qu, S.X. Evolution of the expression of collagen type in porous calcium phosphate ceramics implanted in an extra-osseous site / S.X. Qu, X. Guo, J. Weng [et al.] // *Biomaterials.* – 2004. – Vol. 25. – P. 659–667.
200. Ratner, B. *Biomaterials Science: A Multidisciplinary Endeavor* Hoffman / B. Ratner, A. Schoen, F. J. Lemons // *Biomaterials Science. An Introduction to materials in medicine*– San Diego, California: Elsevier Academic Press, 2004. – P. 1–9.

- 201.Reddi, A.H. Bone morphogenetic proteins: from basic science to clinical applications / A.H. Reddi // J. Bone Joint Surg. – 2001. – Vol. 83-A, Suppl. 1. – P. S1–S6.
- 202.Ricci, J.L. Biological mechanisms of calcium sulfate replacement by bone / J.L. Ricci // Bone engineering. – Toronto, Ontario: EM Squared Inc., 2000. – P. 332–344.
- 203.Pflugmacher, R. Biomechanical comparison of bioabsorbable cervical spine interbody, fusion-cages / R. Pflugmacher, P. Schleicher, S. Gumnior [et al.] // Spine (Phila Pa 1976). – 2004. – Vol. 29, N 16. – P. 1717–1722.
- 204.Raghoobar, G.M. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? / G.M. Raghoobar, J. Schortinghuis, R.S.B. Liem [et al.] // Clin. Oral Implants Res. –2005. – Vol. 16. – P. 349–356.
- 205.Robinson, Y. Evidence supporting the use of bone morphogenetic proteins for spinal fusion surgery / Y. Robinson, C.E. Heyde, S.K. Tschinke [et al.] // Expert Rev. Med. Devices. – 2008. – Vol. 5, N 1. – P. 75–84.
- 206.Rodl, R.W. Osteoarticular allograft in surgery for High-grade malignant tumours of bone / R.W. Rodl, T. Ozaki, C. Hoffman // J. Bone Joint Surg. – 2000. – Vol. 82-B. – P. 1006–1010.
- 207.Roldan, J.C. Bone formation in the presence of platelet-rich plasma vs. bone morphogenetic protein-7 / J.C. Roldan, S. Jepsen, J. Miller [et al.] // Bone. – Vol. 2004. – Vol. 34. – P. 80–90.
- 208.Ronga, M. Recombinant human bone morphogenetic protein-7 for treatment of long bone non-union: an observational, retrospective, non-randomized study of 105 patients / M. Ronga, F. Baldo, G. Zappala, P. Cherubino // Injury. – 2006. – Vol. 37, Suppl. 3. – P. S51–S56.
- 209.Ruhaimi, R.A. Effect of adding resorbable calcium sulfate to grafting materials on early bone regeneration in osseous defects in rabbits / R.A. Ruhaimi // Int. J. Oral Maxillofac. Impl. – 2000. – Vol. 15, N 6. – P. 853–864.

210. Ryf, C. A new injectable brushite cement: first results in distal radius and proximal tibia fractures / C. Ryf, S. Goldhahn, M. Radziejowski [et al.] // *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.* – 2009. – Vol. 35. – P. 389–396.
211. Sanchez, M. Nonunions treated with autologous preparation rich in growth factors / M. Sanchez, E. Anitua, R. Cugat [et al.] // *J. Orthop. Trauma.* – 2009. – Vol. 23. – P. 52–59.
212. Sarkar, M.R. Bone formation in a long bone defect model using a platelet-rich plasma-loaded collagen scaffold / M.R. Sarkar, P. Augat, S.J. Shefelbine [et al.] // *Biomaterials.* – 2006. – Vol. 27. – P. 1817–1823.
213. Schieker, M. Bone substitutes / M. Schieker, C. Heiss, W. Mutschler // *Unfallchirurg.* – 2008. – Bd. 111. – P. 613–619.
214. Schmidmaier, G. Use of bone morphogenetic proteins for treatment of non-unions and future perspectives / G. Schmidmaier, P. Schwabe, B. Wildemann, N.P. Haas // *Injury.* – 2007. – Vol. 38, Suppl. 4. – P. S35–41.
215. Schroder, J. Polymethylmethacrylate (PMMA) in anterior cervical spine surgery current situation in Germany / J. Schroder, H. Wassmann // *Zentralbl. Neurochir.* – 2001. – Vol. 62, N 2. – P. 33–36.
216. Schuttle, E., Kaplan D., Picciolo G. (eds) *Tissue engineered medical products.* STP 1452. W. Conshohocken, PA: ASTM Press; 2004.
217. Schutze-Moosgan, S. Histomorphometric and densitometric changes in bone volume and structure after avascular bone grafting / S. Schutze-Moosgan, M. Keweloh, I. Wilffang [et al.] // *Brit. J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2001. – Vol. 89, N 6. – P. 439–447.
218. Seyler, T.M. Advances in hip arthroplasty in the treatment of osteonecrosis / T.M. Seyler, Q. Cui, W.M. Mihalko [et al.]. // *Instr. Course Lect.* – 2007. – Vol. 56. – P. 221–233.
219. Serhan, H. Is galvanic corrosion between titanium alloy and stainless steel implants a clinical concern / H. Serhan, M. Slivka, T. Albert, S.D. Kwak // *Spine J.* – 2004. – Vol. 4, N 4. – P. 379–387.

220. Shah, R.P. Periprosthetic fractures around loose femoral components / R.P. Shah, N.P. Sheth, C. Gray [et al.] // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2014. – Vol. 22, N 8. – P. 482–490.
221. Shields, L.B. Adverse effects associated with high-dose recombinant human bone morphogenetic protein-2 use in anterior cervical spine fusion / L.B. Shields, G.H. Raque, S.D. Glassman [et al.] // Spine. – 2006. – Vol. 31. – P. 542–547.
222. Silveira, R.L. Bone repair process in calvarial defects using bioactive glass and calcium sulfate barrier / R.L. Silveira, R.A. Machado, C.R. Silveira, R.B. Oliveira // Acta Chir. Bras. – 2008. – Vol. 23, N 4. – P. 322–328.
223. Song, W.S. Results of multiple drilling compared with those of conventional methods of core decompression / W.S. Song, J.J. Yoo, Y.M. Kim, H.J. Kim // Clin. Orthop. – 2007. – N 454. – P. 139–146.
224. Spiro, A.S. BMP-7-induced ectopic bone formation and fracture healing is impaired by systemic NSAID application in C57BL/6-mice / A.S. Spiro // J. Orthop. Res. – 2010. – Vol. 28, N 6. – P. 785–791.
225. Steffen, T. Porous tricalcium phosphate and transforming growth factor used for anterior spine surgery / T. Steffen, T. Stoll, T. Arvinte, R.K. Schenk // Eur. Spine J. – 2001. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. S132–S140.
226. Su-Gran, K. Combined implantation of particulate dentine, plaster of Paris and a bone xenograft (Bio-Oss) for bone regeneration «in rats / K. Su-Gran, R. Hak-Ryn, L. Sung-Chul // J. Craniomaxillofac. Surg. – 2001. – Vol. 29, N 5. – P. 282–288.
227. Sugawara, A. Histopathologic reaction of a calcium phosphate cement for alveolar ridge augmentation / A. Sugawara, K. Fujikawa, K. Kusama // J. Biomed. Mater. Res. – 2002. – Vol. 61, N 1. – P. 47–52.
228. Suhm, N. Injectable bone cement augmentation for the treatment of distal radius fractures: a review / N. Suhm, A. Gisep // J. Orthop. Trauma. – 2008. – Vol. 22. – P. S121—S125.
229. Takahashi, Y. Enhanced osteoinduction by controlled release of bone morphogenetic protein-2 from biodegradable sponge composed of gelatin and β -

- tricalcium phosphate / Y. Takahashi, M. Yamamoto, Y. Tabata // *Biomaterials*. – 2005. – Vol. 26. – P. 4856–4865.
230. Tampieri, A. Porosity-graded hydroxyapatite ceramics to replace natural bone / A. Tampieri, G. Celotti, S. Sprio [et al.] // *Biomaterials*. – 2001. – Vol. 22, N 11. – P. 1365–1370.
231. Tas, A.C. Preparation of porous apatite granules from calcium phosphate cement / A.C. Tas // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2008. – Vol. 19. – P. 2231–2239.
232. Temenoff, J.S. Injectable biodegradable materials for orthopedic tissue engineering / J.S. Temenoff, A.G. Mikos // *Biomaterials*. – 2000. – Vol. 21. – P. 2405–2412.
233. Termaat, M.F. Bone morphogenetic proteins. Development and clinical efficacy in the treatment of fractures and bone defects / M.F. Termaat, F.C. Den Boer, F.C. Bakker [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* – 2005. – Vol. 87-A. – P. 1367–1378.
234. Urist, M.R. Bone formation by autoinduction / M.R. Urist // *Science*. – 1965. – Vol. 150, N 3698. – P. 893–899.
235. Urist, M.R. The bone induction principle / M.R. Urist, B.F. Silverman, K. Buring // *Clin. Orthop.* – 1967. – N 53. – P. 243–283.
236. Vehof, J.W. Ectopic bone formation in titanium mesh loaded with bone morphogenetic protein and coated with calcium phosphate / J.W. Vehof, J. Mahmood, H. Takita [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2001. – Vol. 108, N 2. – P. 434–443.
237. Walsh, W. Response of a calcium sulfate graft substitute in a confined cancellous defect / W. Walsh, P. Morberg, Y. Yu [et al.] // *Clin. Orthop.* – 2003. – N 406. – P. 228–236.
238. Walsh, W.R. Beta-TCP bone graft substitutes in a bilateral rabbit tibial defect model / W.R. Walsh, F. Vizesi, D. Michael [et al.] // *Biomaterials*. – 2008. – Vol. 29. – P. 266–271.
239. Weimin, P. Tendon-to-bone healing using an injectable calcium phosphate cement combined with bone xenograft/BMP composite / P. Weimin // *Biomaterials*. – 2013. – Vol. 34, N 38. – P. 9926–9936.

240. Williams, D.F. The Williams dictionary of biomaterials / D.F. Williams. – Liverpool, 1999. – 368 p.
241. Wright, T. The articulation / T. Wright, S. Maher // Joint Replacement Arthroplasty. – Philadelphia : Churchill Livingstone, 2003. – P. 34–35.
242. Yamamura, T. Handbook of bioactive ceramics / T. Yamamura, L. Hench, J. Wilson. Vol. 1, 2. – Boca Raton, FL: CRC Press, 1990.
243. Yan, Z.Q. Treatment of osteonecrosis of the femoral head by percutaneous decompression and autologous bone marrow mononuclear cell infusion / Z.Q. Yan, Y.S. Chen, W.J. Li [et al.] // Chin. J. Traumatol. – 2006. – Vol. 9. – P. 3–7.
244. Yoshikawa, G. Guided bone regeneration (GBR) using membranes and calcium sulphate after apicectomy: a comparative histomorphometrical study / G. Yoshikawa, Y. Murashima, R. Wadachi [et al.]. // Int. Endod. J. – 2002. – Vol. 35, N 3. – P. 255–263.
245. Zang, Z. Osteoinduction with HA/TCP Ceramics of different composition and porous structure / Z. Zang, H. Kurita, H. Kobayashi, K. Kurashina // Oral Science Int. – 2005. – Vol. 2, N 2. – P. 85–95.
246. Zhou, A.J. An evaluation of hydroxyapatite and biphasic calcium phosphate in combination with Pluronic F127 and BMP on bone repair / A.J. Zhou // Craniofac. Surg. – 2007. – Vol. 18, N 6. – P. 1264–1275.
247. Zins J.E. Use of calcium-based bone cements in the repair of large, full-thickness cranial defects: a caution / J.E. Zins, A. Moreira-Gonzalez, F.A. Papay // Plast. Reconstr. Surg. – 2007. – Vol. 120. – P. 1332–1342.
248. Zins J.E. Use of calcium-based bone cements in the repair of large, full-thickness cranial defects: a caution / J.E. Zins, F.A. Papay // Plast. Reconstr. Surg. – 2007. – Vol. 120. – P. 1332–1343.
249. Zins J.E. Biomechanical and histologic evaluation of the Norian craniofacial repair system and Norian Craniofacial Repair System Fast Set Putty in the long-term reconstruction of full-thickness skull defects in a sheep model / J.E. Zins, A. Moreira-Gonzalez, A. Parikh [et al.] // Plast. Reconstr. Surg. – 2008. – Vol. 121. – P. 271–282.

250. Zijderveld S.A. Maxillary sinus floor augmentation using a beta-tricalcium phosphate (Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts / S.A. Zijderveld, I.R. Zerbo, J.P. van den Bergh [et al.] // Int. Oral Maxillofac. Implants. – 2005. – Vol. 20. – P. 432–440.