

**Оригинальная статья**

УДК 616.71/.72-002.5-089-77

**ПЛАСТИКА ДЕФЕКТОВ КОСТИ ОСТЕОЗАМЕЩАЮЩИМИ МАТЕРИАЛАМИ В ХИРУРГИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО КОКСИТА (КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)***М.С. Сердобинцев, А.С. Кафтырев, А.И. Бердес, О.Л. Луцкая**ФГБУ «СПбНИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Санкт-Петербург***BONE GRAFTING IN SURGERY OF TUBERCULOUS COXITIS (CLINICAL-EXPERIMENTAL STUDY)***Serdobintsev M.S., Kaftyrev A.S., Berdes A.I., Lutskeya O.L.**“Saint-Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology”,**Ministry of Public Health, Saint-Petersburg, Russian Federation***Резюме.**

В эксперименте на 90 кроликах (здоровые животные и с моделированным туберкулезным оститом) доказана совместимость биоситалла и ЛитАр с костной тканью после некрэктомии очагов в условиях туберкулезного воспаления. Применение этих материалов в хирургическом лечении 74 больных туберкулезным кокситом позволило уменьшить объем интра- и послеоперационной кровопотери, добиться сопоставимых по сравнению с аутокостной пластикой функциональных результатов, сохраняющихся в отдаленные сроки наблюдения.

**Ключевые слова:** туберкулез костей и суставов; радикально-пластические операции; имплантат; биоситалл; ЛитАр.

**Resume**

During the experiment with 90 rabbits (healthy animals and animals with simulated tuberculous osteitis) and proven compatibility of Biositall and LitAr with bone tissue after necrectomy foci in terms of tuberculous inflammation. Use of these materials in the surgical treatment of 74 patients with tuberculous coxitis possible to reduce the volume of intra- and postoperative blood loss, to achieve comparable compared to autobone graft plastic functional results remaining in long-term follow.

**Key words:** Tuberculosis of the Bones and Joints; radical plastic surgery; implant; Biositall; LitAr

**Введение**

Для замещения дефектов костей при туберкулезных заболеваниях суставов в большинстве случаев используются костные алло- или аутоотрансплантаты, имеющие хорошо известные не только преимущества, но и недостатки [6], в связи с чем актуальной проблемой в ортопедии является изучение эффективности радикально-восстановительных операций (РВО) с применением искусственных биосовместимых материалов [1]. Неоспоримыми их преимуществами

являются: неограниченное количество, различные типы и размеры имплантатов, возможность замещения костных дефектов любой формы, отсутствие необходимости дополнительных доступов для взятия аутоотрансплантатов, а, следовательно, снижение продолжительности операции, операционного травматизма и кровопотери. В Санкт-Петербургском технологическом институте разработан отечественный стеклокристаллический материал марки М31 (биоситалл). В эксперименте на животных доказаны его остеокондуктивные и остеопротекторные свойства, что стало основой для промышленного производства остеозамещающих материалов медицинского назначения «Биосит-СР» и «Биосит-ХК» [7], официально разрешенных к применению в хирургии костей и суставов. ЛитАр представляет собой высокоинтегрированную смесь органического компонента коллагена и неорганического гидроксифосфата кальция [5]. Материал обладает остеоиндуктивным действием, резорбируется со скоростью, соответствующей росту новой костной ткани, при заполнении послеоперационного дефекта препятствует формированию фиброзной ткани [3, 4].

Цель исследования - экспериментальное обоснование и изучение возможности клинического использования остеозамещающих материалов (биоситалл, ЛитАр) для пластики операционных дефектов в лечении туберкулезного коксита.

**Материал и методы**

Исследование проведено в двух направлениях: экспериментальном и клиническом. Материалом экспериментального исследования служили 90 кроликов самцов породы шиншилла в возрасте от 7 до 12 месяцев. Для опыта использовались животные, содержащиеся в условиях вивария ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава РФ. Уход и содержание экспериментальных животных были стандартными в соответствии с требованиями приказов № 1045-73 от

06.04.1973, а также № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983, №267 МЗ РФ от 19.06.2003, «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», «Правилами по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных», утвержденных МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977), принципами Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинской декларации всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1964 г., с изменениями от 1975, 1983, 1989 и 1996 гг.). Поставлено 10 серий опыта. В 1 – 5 сериях, выполненных на здоровых животных, во время операции формировали костный дефект в дистальном эпиметафизе бедренной кости. Пластика этих дефектов в первой серии проводилась аутокостью, во второй - биоситаллом, в третьей - осуществлялась комбинированная аутокостно-биоситалльная пластика, в четвертой - выполнена монопластика костного дефекта биокомпозитом ЛитАр, в пятой - замещение костной полости аутокостью и ЛитАр. В 6 – 10 сериях использовалась модель туберкулезного остита по методике, разработанной в ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России (патент РФ № 2421823) [8]. Через 1 – 1,5 месяца после рентгенологически определяемого очага осуществлялась его некрэктомия и пластика дефекта, в том числе в шестой серии опытов аутокостью, в седьмой - монопластика биоситаллом, в восьмой - комбинацией аутокости и биоситалльными имплантатами, в девятой – ЛитАр и в десятой - комбинированная пластика аутокостью и ЛитАр. Начиная с первых суток после операции и до выведения из эксперимента, все зараженные животные получали курс туберкулоостатической терапии: изониазид внутримышечно, рифампицин, пипразинамид, этамбутол энтерально в средних терапевтических дозах, соответствующих массе каждого животного. В послеоперационном периоде проводилось рентгенологическое исследование оперированного сустава в двух проекциях. Изучали структуру костей, их взаимоотношение в суставе, состояние суставной щели, размеры суставных дефектов. Оценка оптической плотности костной ткани (ОПКТ) в зоне пластики выполнялась с помощью метода компьютерной рентгенометрии [2]. За 100% принималось значение ОПКТ в точке, соответствующей зоне исследования, на контралатеральной конечности. ОПКТ измерялась в зоне, непосредственно прилегающей к очагу поражения или к стенке операционного дефекта (пограничная зона) и в центральной части

трансплантата или импланта. Животные во всех сериях наблюдений выводились из эксперимента на 1, 2, и 4 месяца. Проводилась рентгенография полученных макропрепаратов.

Материалом клинического исследования явились результаты хирургического лечения 74 (40 мужчин и 34 женщин) больных активным прогрессирующим туберкулезным кокситом, проведенного в клинике ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава РФ в период с 2002 по 2013 год. Возраст больных колебался от 19 до 67 лет, средний - составил  $45,2 \pm 1,2$  года ( $40,1 \pm 1,1$  года для мужчин и  $49,4 \pm 2,1$  года для женщин). Дизайн исследования: смешанное ретроспективно-проспективное когортное исследование; класс доказательности - 3. Критерии включения: больные активным прогрессирующим туберкулезным кокситом 3 стадии; выполнение РВО в условиях СПбНИИФ.

Выделены 3 группы больных: 31 больному (группа 1) проведены РВО с использованием аутокостного трансплантата, 23 пациента (группа 2) перенесли РВО, во время которой в качестве пластического материала использовали биоситалл (монопластика – 16 больных, комбинация его с аутокостью – 7 пациентов). В 20 случаях для этих целей применен ЛитАр (группа 3): у 14 больных – монопластика, у 6 – комбинация с аутокостным трансплантатом. Исследуемые группы больных были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, распространенности патологического процесса, объему пораженной костной ткани, степени нарушения функции (Harris W., 1969) [9]. Частота выполнения операций отдельными хирургами была равномерной во всех группах наблюдения. Все больные получали комплексное восстановительное лечение, включающее адекватную медикаментозную терапию (противотуберкулезные препараты до и после операции, неспецифические антибиотики, противовоспалительные средства, десенсибилизирующую терапию); функциональную реабилитацию после операций, основанную на ранней пассивной разработке движений, создании режима «разгрузки» в суставе и относительной иммобилизации конечности; физиотерапевтические процедуры, сеансы лечебной физкультуры, массажа, санаторно-курортное лечение.

В клиническом фрагменте работы применяли клинико-функциональный, рентгенологический и статистический методы исследования. Изучалась частота первичного заживления раны и осложнений в раннем послеоперационном периоде;

длительность оперативного вмешательства (мин); объем периперационной кровопотери (мл); функциональный результат оперативного лечения по Harris W. [9] при выписке пациента из стационара (25 – 30 сутки после операции) и в отдаленные сроки: через 1 – 3 – 5 лет. Для динамической оценки плотности окружающей дефект костной ткани, трансплантата и имплантата использовался метод компьютерной рентгенометрии [2]. За 100% принималась оптическая плотность костной ткани в точке, соответствующей зоне исследования, на контралатеральной конечности. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ BIOSTAT v.4.03 и Microsoft Excel 2007, в ходе которой вычисляли средние значения параметров (M), стандартное отклонение ( $\sigma$ ) и стандартную ошибку (m).

Результаты проведенного лечения изучены через 5 – 7 месяцев у 41 больного (55,4%), через 10 – 12 месяцев - у 39 больных (52,7%). В более поздние сроки оценка результатов лечения проведена только у больных 1 и 2 групп, которым были выполнены РВО с пластикой дефектов кости аутокостью и биоситаллом и его комбинацией с аутокостью: через 2 – 4 года – у 28 пациентов (37,8%) и у 14 больных (18,9%) – через 5 и более лет. У больных 3 группы (ЛитАр-пластика) изучены только ближайшие результаты лечения в связи с тем, что это исследование ведется с 2012 года.

Статистическая обработка. Результаты лечения пациентов по шкале Harris W. оценивались путем многофакторного дисперсионного анализа, так как исследовалось одновременное воздействие более двух независимых переменных, а целью являлось проверка значимости различия между средними с помощью сравнения дисперсий. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался доверительный интервал (ДИ) и достигнутый уровень статистической значимости (p), при этом различия сравниваемых величин считали достоверными при значениях, не превышающих порогового уровня, определенного в 0,05 ( $p < 0,05$ ).

#### **Результаты и обсуждение**

Экспериментальные наблюдения показали, что заживление операционной раны первичным натяжением происходило на 12 – 14 сутки во всех сериях наблюдений. Восстановление подвижности в соседнем коленном суставе у зараженных животных (6, 7, 8, 9 и 10 серии) отставало на 2–3 недели по сравнению с таковыми результатами у здоровых. По данным визуальной оценки рентгенологической картины

зона просветления между стенками операционного дефекта и поверхностями трансплантата/имплантата к концу 2 месяца восполнялась новообразованной костной тканью в сериях с использованием аутокости и биоситалла или их комбинации (1 – 3 и 6 - 8 серии наблюдений). При ЛитАр-пластике и ее сочетании с аутокостью сохранялась зона просветления, что связано с более быстрой биодеградацией данного пластического материала. Остеопороз, отмечаемый у зараженных животных (6 – 10 серии), начинал регрессировать через 2 месяца в 6 серии наблюдений (аутокостная пластика), а в 7 - 10 сериях – через 3 – 4 месяца после вмешательства. При оценке контуров и плотности трансплантатов/имплантатов установлено, что у кроликов 4, 5, 9, 10 серий (пластика ЛитАр и его комбинация с аутокостью) плотность имплантатов через 1 месяц уменьшалась, их контуры становились нечеткими. Во 2, 3, 7, 8 сериях (пластика биоситаллом и его комбинацией с аутокостью) - с второго месяца отмечалась нечеткость контуров, а с четвертого – уменьшение контрастности периферических отделов имплантата, однако контакт с окружающей костной тканью оставался плотным.

Данная динамика рентгенологической картины объясняется постепенной биодеградацией биоситалла, начиная с его периферических отделов, и замещением новообразованной костной тканью и более ранней деградацией имплантатов ЛитАр.

Были подвергнуты анализу показатели ОПКТ в сериях зараженных животных с монопластикой (таблица 1): 6 серия – аутокость, 7 серия – биоситалл, 9 серия – ЛитАр. Дооперационные показатели ОПКТ в прилежащих к очагу деструкции областях были существенно низкими и не различались в сериях. После операции отмечалось постепенное увеличение ОПКТ, что соответствовало регрессу остеопороза, но и к 4 месяцу не достигала нормальных величин. В послеоперационном периоде динамика плотности зоны пластики (трансплантат/имплант) была различной в зависимости от вида материала. Так, при использовании аутокости (6 серия) ОПКТ постепенно повышалась и к 4 месяцу наблюдения соответствовала показателю здоровой костной ткани. В 7 серии (биоситалл) величина ОПКТ в 1,7 раза превышала нормальный показатель, что обусловлено химическим составом материала и к 4 месяцу существенно не менялась. В 9 серии наблюдений (ЛитАр) ОПКТ импланта составляла примерно 64% от нормального показателя, и за 4 месяца увеличилась на 12, 7%.

Таблица 1. Оптическая плотность костной ткани в динамике у экспериментальных животных

Серия	До операции	После операции							
		2-7 сутки		1 месяц		2 месяц		4 месяц	
	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.
6	83,3 ±4,0	95,1 ±6,9	85,7 ±6,6	95,7 ±6,7	91,4 ±1,4	97,5 ±8,9	92,4 ±6,1	100,1 ±7,4	92,8 ±6,0
7	87,2 ±9,1	170,2 ±5,1	82,4 ±4,8	167,2 ±5,9	85,7 ±6,8	167,6 ±9,0	88,7 ±4,2	166,2 5,7	92,7 ±4,2
9	79,5 ±12,0	63,9 ±8,8	80,8 ±3,4	70,0 ±9,1	89,1 ±7,2	70,4 ±4,4	90,1 ±9,8	71,9 ±7,5	92,3 ±7,6

Примечание: П.З. – пограничная зона; Т/И – трансплантат/имплант.

При оценке результатов клинического использования изучаемых материалов достоверных различий в продолжительности пластических вмешательств в группах не установлено (таблица

2). Анализ показателей интраоперационной и постоперационной кровопотери показал, что объем кровотока во время операции и по дренажам после нее был достоверно ниже у больных 2 и 3 групп.

Таблица 2. Длительность операций (минуты) и объем периоперационной кровопотери (мл) у исследуемых больных

Группа пациентов	Количество больных	Длительность операции	Объем периоперационной кровопотери
1	31	123,1±37,3	593,7±137,9
2	16 (монопластика биоситаллом)	98,3±29,1*	328,9±98,1**
3	14 (монопластика ЛитАр)	103,1±25,3*	354,7±72,4**

\* –  $p > 0,05$  относительно 1 группы пациентов

\*\* –  $p < 0,05$  относительно 1 группы пациентов

Послеоперационные осложнения (поверхностная инфекция области хирургического вмешательства, гематома, некроз краев ран) отмечались у 2 больных первой группы, у 1 – второй и у 2 пациентов третьей группы, т.е. значимых различий по их частоте между группами не установлено.

Анализ рентгенологических исходов радикально-восстановительных пластических операций через 1 месяц показал, что вмешательства с использованием изучаемых материалов и их комбинации с аутокостью по достижению правильных пространственных

взаимоотношений в суставе, по конгруэнтности суставных поверхностей и приближению их к анатомической норме, по расширению суставной щели не отличались от операций, при которых пластика суставных дефектов осуществлялась только аутокостным материалом.

Проведен анализ цифровой компьютерной обработки рентгенограмм оперированных суставов в различные периоды исследования (таблица 3).

Таблица 3. Оптическая плотность окружающей дефект костной ткани (пограничная зона) и зоны операционного дефекта и трансплантата (%)

Группа пациентов	До операции	После операции							
		2-7 сутки		1 месяц		6 месяцев		12 месяцев	
	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.	Т/И	П.З.
1 (n=31)	82,4 ±4,8	93,1 ±8,0	85,7 ±6,6	94,9 ±7,3	91,7 ±5,5	100,5 ±6,7	93,4 ±6,1	105,2 ±4,3	97,1 ±11,1
2 (n=23)	85,1 ±5,4	163,7 ±7,6	83,4 ±4,8	163,1 ±9,4	90,9 ±6,8	160,2 ±11,3	92,7 ±4,2	160,1 ±8,4	91,8 ±5,8
3 (n=20)	80,9 ±5,9	67,8 ±5,7	81,8 ±3,4	69,0 ±5,7	93,0 ±5,1	78,4 ±3,8	94,1 ±5,3	84,4 ±3,8	99,1 ±7,2

Примечание: П.З. – пограничная зона; Т/И - трансплантат/имплант.

Установлено, что оптическая плотность ткани вокруг очагов деструкции до операции в группах наблюдений не отличалась между собой ( $p > 0,05$ ), что свидетельствовало об однородности выбранных сравнительных признаков. Оценивая динамику показателя через 1, 6 и 12 месяцев после операции, в группах наблюдений выявлено возрастание ОПКТ, не достигавшее 100% значения по сравнению со здоровой костной тканью, но и не различавшееся между собой ( $p > 0,05$ ). Проведенное исследование позволило прийти к выводу, что регистрируемого достоверного уменьшения плотности костной ткани вокруг дефекта при пластике остеозамещающими материалами не выявлено, то есть отсутствует резорбция кости как реакция на имплант. Отмечена тенденция к увеличению плотности аутокостного трансплантата, которая через 1 год после операции превысила показатели здоровой кости. Установлено,

что во 2-ой группе пациентов ОПКТ биоситалла имела тенденцию к уменьшению без достоверных различий по срокам. В 3-ей группе отмечалась значительно меньшая ОПКТ импланта по сравнению со здоровой костью, связанная с его ранней биодеградацией, и постепенное ее повышение, не достигавшее значений контралатеральной конечности.

Функциональная оценка пораженного сустава по Harris W, представляющая собой интегральный показатель болевого синдрома, функции сустава и бытовой состоятельности заболевшего, до хирургического лечения не различалась между группами исследуемых больных (таблица 4). При выписке больного из клиники (25-30 сутки после операции) этот показатель существенно повышался во всех трех группах и продолжал оставаться приблизительно на таком же уровне и в отдаленные сроки наблюдения за оперированными больными.

Таблица 4. Оценка пораженного сустава по Harris W. (баллы)

Группа пациентов	До операции	После операции			
		25-30 суток	1 год	3 года	5 лет
1 (n=31)	48,6±10,2*	68,4±7,6 (ДИ=95%, $p=0,01^{**}$ )*	84,1±5,9 (n=22) *	82,3±8,2 (n=20) *	87,3±5,3 (n=12) *
2 (n=23)	51,2±3,9*	71,2±4,2 (ДИ=95%, $p=0,01^{**}$ )*	78,3±9,4 (n=17) *	81,7±6,9 (n=10) *	90,2±4,8 (n=6) *
3 (n=20)	46,7±5,4*	60,8±8,0 (ДИ=95%, $p=0,01^{**}$ )*	80,2±11,1 (n=15) *	-	-

\* – отсутствие различий между группами ( $p > 0,05$ );

\*\* – достоверное отличие показателя по отношению к дооперационному.

### Заключение

В условиях эксперимента по данным лучевых исследований доказана идентичность процессов восстановления костной структуры в зоне пластики дефектов при использовании аутокостного материала, биоситалла, ЛитАр и их комбинаций как в условиях туберкулезного воспаления, так и на здоровых животных.

Применение остеозамещающих материалов (биоситалл, ЛитАр) в хирургическом лечении туберкулезного коксита уменьшает объем интра- и послеоперационной кровопотери. Использование указанных материалов, в том числе с аутокостью, по функциональной оценке оперированного сустава по шкале Harris W. сопоставимо с аутокостной пластикой дефекта в ближайших и отдаленных сроках наблюдения.

При ограничении возможности заготовки аутокостных трансплантатов для заполнения операционных дефектов целесообразно использование биоситалла и ЛитАр.

### Список литературы

1. Беллендир Э.Н. Теоретические обоснования, разработка и применение пластических операций при костно-суставном туберкулезе // Травмат. и ортопед. России. - 1995. - №6. - С.7-11.
2. Кириллова Е.С., Тетерин В.В. Новая методика цифровой обработки обзорных рентгенограмм при туберкулезных оститах у детей // Актуальные вопросы диагностики и лечения туберкулеза: науч. тр. Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2005. – С.112-114.
3. Куликов А.Н., Литвинов С.Д. Имплантационный

материал ЛитАр и сочетанная травма / А.Н. Куликов, С.Д. Литвинов // Медицинский вестник МВД. –2006.- №3.–С.7-9.

4. Леонтьев В.К., Литвинов С.Д., Судакова Т.В. Имплантационные материалы для замещения дефектов костной и хрящевой ткани / В.К. Леонтьев, С.Д. Литвинов, Т.В. Судакова // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2003. -№2. – С. 10-19.

5. Литвинов С.Д. Наноразмерный композитный материал ЛитАр – универсальный имплант / С.Д. Литвинов // Самара: Изд-во «Книга», 2008. – 242 с.

6. Маракуша И.Г. Свободная и несвободная костно-хрящевая аутопластика при прогрессирующих артритах и метатуберкулезных артрозах // Раннее хирург. лечение внелегочного туберкулеза. - Л., 1989. - С.18-20.

7. Орлов В.П. Характеристика процесса формирования костного блока при использовании имплантатов из биоситалла при травмах и заболеваниях позвоночника / В.П. Орлов, А.К. Дулаев // Российская нейрохирургия. – 2003. - № 1. – С. 11-14.

8. Пат. 2421823 РФ МПК G09B23/28. Способ моделирования туберкулезного остита различной степени тяжести. Васильева С.Н., Кафтырев А.С., Т.И. Виноградова, Сердобинцев М.С., Заболотных Н.В. Заявитель и патентообладатель ФГБУ СПбНИИФ. № 2009140048/14, заявл.29.10.09; опубл. 20.06.11. Бюл. №17.

9. Harris, W.H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation / W.H. Harris // J. Bone J. Surg. - 1969. – V. 51-A, N2. - P. 737-755.