

Т.В. Дружинина<sup>1</sup>, Я.А. Каменчук<sup>1</sup>, К.В. Трофимов<sup>2</sup>, А.В. Ростовцев<sup>2</sup>, А.В. Жулябин<sup>2</sup>,  
А.А. Исупов<sup>2</sup>, А.В. Веревин<sup>2</sup>

## КАЧЕСТВЕННАЯ И КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ОСТЕОРЕГЕНЕРАЦИИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГИДРОКСИАПАТИТА В ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский филиал ФГУП «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА  
(Санкт-Петербург)

<sup>2</sup> ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА (Северск)

В статье показаны возможности МСКТ-исследования в оценке остеорегенерации костной ткани после применения гидроксиапатита для заполнения костных дефектов при различных операционных вмешательствах. Представлена сравнительная оценка темпов консолидации по данным РКТ у больных с переломами костей, леченных с применением гидроксиапатита и без него.

Исследовано 17 человек (10 мужчин и 7 женщин; средний возраст – 39,3 ± 12,4 лет). Проведены ревизионная артроскопическая пластика передней крестообразной связки коленного сустава сухожилием (n = 7 (58,3 %)), пластика дефекта костной ткани гидроксиапатитом при остеосинтезе металлоконструкциями переломов длинных трубчатых костей (n = 5 (41,6 %)). Из них 7 (58,3 %) пациентам операция выполнена с применением гидроксиапатита, 5 (41,6 %) пациентам операция остеосинтеза выполнена с помощью пластин из титана. Динамику консолидации определяли с помощью РКТ места перелома в сроки 1, 2 и 4 месяца после операции. В результате получено достоверное различие по результатам исследования, свидетельствующее о стимулирующем влиянии гидроксиапатита в процессе консолидации переломов.

**Ключевые слова:** гидроксиапатит, перелом, рентгеновская компьютерная томография, остеорегенерация

## QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ASSESSMENT OF OSTEOREGENERATION AT THE APPLICATION OF HYDROXYAPATITE IN SURGICAL PRACTICE

T.V. Druzhinina<sup>1</sup>, Ya.A. Kamenchuk<sup>1</sup>, K.V. Trofimov<sup>2</sup>, A.V. Rostovtsev<sup>2</sup>, A.V. Zhulyabin<sup>2</sup>,  
A.A. Isupov<sup>2</sup>, A.V. Verevin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Branch of the “Experimental production workshops”, Saint-Petersburg

<sup>2</sup> Clinical Hospital N 81, Seversk

The article shows the possibilities of multispiral computed tomography (MSCT) studies in the assessment of osteoregeneration of bone tissue after application of hydroxyapatite for filling of bone defects at different surgical operations. The comparative assessment of the rate of consolidation according to X-ray computed tomography (CT) in patients with bone fractures treated with the use of hydroxyapatite and without it is presented in the article.

We studied 17 people (10 males and 7 females; average age – 39,3 ± 12,4 years). Revision arthroscopic plasty of anterior cruciate ligament of knee (n = 7 (58,3 %)), hydroxyapatite plasty of defect of bone tissue at the osteosynthesis of long bone fractures by metal constructions (n = 5 (41,6 %)) were realized. In 7 (58,3 %) cases the operation was performed with use of hydroxyapatite and in 5 (41,6 %) cases the surgery of osteosynthesis was realized with use of titanium plates. The dynamics of consolidation was determined by X-ray CT in 1, 2 and 4 months after surgery. As a result we received significant difference on the results of studies that testified to the stimulating effect of hydroxyapatite in the process of consolidation of fractures.

**Key words:** hydroxyapatite, fracture, X-ray computed tomography, osteoregeneration

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время диагностированный у пациента перелом ставит перед травматологом множество задач и вариантов их решения. При выборе оперативного лечения перелома в первую очередь специалисту необходимо решить, как и с помощью какого материала выполнить фиксацию отломков, и предвидеть, как это отразится на качестве и продолжительности лечения. Типы трансплантируемых материалов, доступных для решения таких проблем, включают аутологическую, аллогенную кость и деминерализованные костные матриксы, а также широкий диапазон синтетических биоматериалов, таких, как металлы, керамика, полимеры и композиты [1, 2, 3].

Для преодоления недостатков применения ауто- или аллопластических материалов могут применяться биоматериалы, которые являются реальной альтернативой ауто-трансплантатам. Ведущее место

среди них принадлежит гидроксиапатиту, так как он является главной неорганической составляющей костной ткани [4].

Интерес к гидроксиапатиту (ГА) вызван его сходством по физико-химическим свойствам с минеральной составляющей костной ткани человека и высокой биологической активностью. Кроме того, он полностью заполняет костный дефект, является полностью биосовместимым, обладает способностью к биодеградации. Гидроксиапатит относится к биоактивным материалам и может служить матрицей, вызывающей адгезию морфогенетических белков, предшественников остеобластов, их пролиферацию и дифференцировку в остеобласты [5, 6]. Поверхность материала обладает большой шероховатостью, высокой пористостью и развитой удельной поверхностью. Именно это позволяет сократить шансы отторжения, а также стимулировать производство остеобластов [8].

Для успешной количественной и качественной оценки остеорегенерации с использованием биоматериалов в настоящее время наряду с другими методами используется рентгеновская компьютерная томография, особенно мультиспиральная технология сканирования (МСКТ).

**Цель работы:** определение биосовместимости и эффективности клинического применения гидроксиапатита для замещения костной ткани.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Гидроксиапатит был получен из костей крупного рогатого скота по методике, описанной в патенте (RU 2494751) [7]. Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Наличие врожденных или приобретенных дефектов (кисты, ложные суставы, переломы костей, сопровождающиеся образованием дефектов).

2. Наличие дефицита (атрофии) костной ткани.

В исследовании приняли участие 12 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет с переломами костей 2-го или 3-го типа по системе АО, сопровождающимися образованием дефектов костной ткани или с дефектами, возникшими в ходе артропластики сустава (табл. 1). Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу и локализации переломов.

Результаты лечения оценивали на основании клинических данных и рентгенографии области перелома в сроки 1, 2 и 4 месяца после операции. Исследования проводились на МСКТ Light Speed VCT фирмы GE. Полученные серии изображений обрабатывались на рабочей станции экспертного класса AW VolumeShare 4 по 3D- и VR-протоколам. Количественная оценка проводилась по индексу костной мозоли по шкале Хаунсфилда. С этой целью проводили динамические измерения денситометрических показателей интермедиарной зоны регенерата и кортикального слоя с помощью спиральной компьютерной томографии.

$$ИКМ = ИР(НУ) / КС(НУ) \times 100,$$

где: ИР – плотность интермедиарного регенерата в единицах НУ; КС – плотность кортикального слоя прилежащего отдела кости в единицах НУ.

На полученных изображениях в интерактивном режиме выделяли область, в которой автоматически высчитывалась площадь и плотность области интереса в единицах Хаунсфилда (НУ). Оценивали форму и соотношение костного дефекта и гидроксиапатита, структуру кости, выявляли наличие дистрофических изменений костного и мягкотканого компонентов, характер изменений в окружающих тканях. Оценку вышеуказанных параметров проводили в несколько этапов. Сначала полученные аксиальные изображения просматривали в костном и мягкотканом окнах. Оценивали состояние костных и мягкотканых структур в области дефекта, проводили измерения площади и плотности костного регенерата. На втором этапе измерение проводили на серии мультипланарных реконструкций в костном и мягкотканом режиме.

Качественная оценка остеорегенерации проводилась по трём критериям:

1. Снижение четкости границы костного дефекта.
2. Повышение оптической плотности костной мозоли за счет формирования островков минерализации.
3. Наличие костных балок в структуре остеорегенерата.

Критерии оценки остеорегенерации по данным МСКТ представлены в таблице 2.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Благодаря своему природному происхождению, применяемый нами гидроксиапатит показывает высокую степень сходства с человеческой костью по элементному и фазовому составам и является идеальным носителем для биоактивных пептидов, факторов роста и мезенхимальных стволовых клеток. Эти характеристики, наряду с высоким уровнем пористости и развитой удельной поверхностью, обеспечивают остеогенные свойства материала, метод применения гидроксиапатита, что позволяет достичь результирующее идеальное заполнение костного дефекта, не оставляя зазора между существующей костью, сократить время регенерации костной ткани.

Динамическое наблюдение за пациентами через месяц после операции не выявило резких отличий между пациентами различных групп наблюдения.

Таблица 1

Количество пациентов в зависимости от вида операционного вмешательства

Виды операционного вмешательства			Итого
Артропластика с гидроксиапатитом	Металлоостеосинтез с гидроксиапатитом	Металлоостеосинтез без гидроксиапатита	
7	5	5	17

Таблица 2

Критерии оценки остеорегенерации по данным МСКТ

Материал	Критерии					
	Снижение четкости линии костного дефекта			Наличие костных балок в структуре регенерата		
	10 дней	30 дней	120 дней	10 дней	30 дней	120 дней
ГА	+	+	+	+	+	+
Контроль	-	-	+	-	-	+

В более поздние сроки наблюдения (через 2 месяца и более) были получены данные, показавшие эффективность применения гидроксиапатита для замещения костных дефектов.

С помощью мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) стала возможна количественная и качественная оценка остеорегенерации с использованием гидроксиапатита на более высоком уровне, нежели с использованием простого рентгеновского исследования.

На рисунке 1 представлены томограмма пациентки 31 года с внутрисуставным оскольчатым переломом большеберцовой кости. На основании данных, полученных на МСКТ, было принято решение о возможности применения гидроксиапатита для улучшения костной регенерации в области фрагмента в области межмышцелкового возвышения.

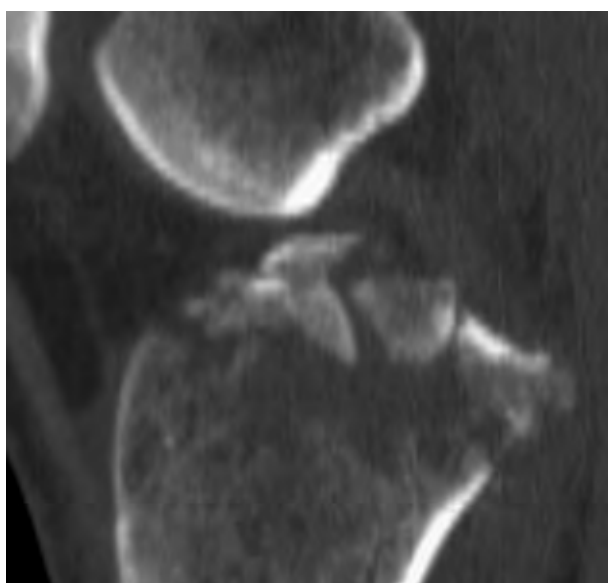


Рис. 1. Сагиттальная MPR левого коленного сустава перед операцией.

При денситометрическом анализе мультипланарных томограмм получены абсолютные значения плотности в области перелома. До операции показатели плотности были в 3 раза меньше, чем плотность костного регенерата в области использования гидроксиапатита. Следует отметить, что показатели плотности костного фрагмента остаются практически на одном уровне (рис. 2).

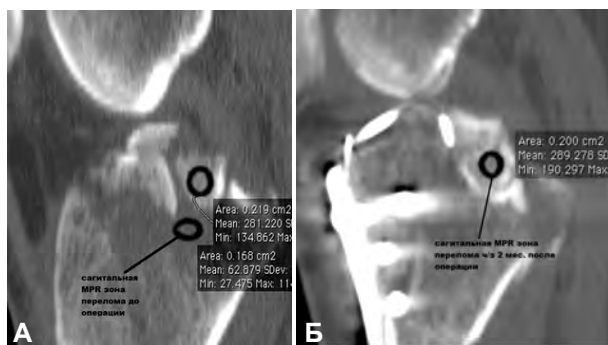


Рис. 2. Сравнение плотности костной ткани до (А) и через 2 месяца (Б) после операции в области дефекта.

Гидроксиапатит имеет высокие денситометрические показатели, превышающие значения кортикальной кости. Полученная контрастность позволяет достоверно оценить характер восстановления костной ткани. Темпы роста показателей регенерации костной ткани в области дефекта с гидроксиапатитом в значительной степени превышают аналогичные показатели в контрольной группе. На рисунке 3 представлены сагиттальные MPR области дефекта после операции с применением гидроксиапатита.

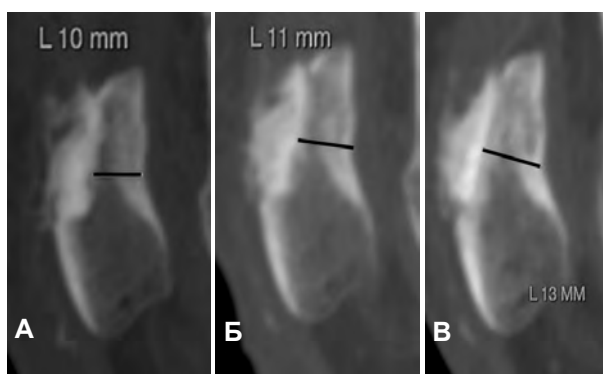


Рис. 3. Сагиттальная MPR. Особенности остеорегенерации при использовании гидроксиапатита: А – 10 дней после операции; Б – 1 месяц после операции; В – 2 месяца после операции.

На рисунке 4 представлены сагиттальные MPR после операции без заполнения дефекта гидроксиапатитом. При сравнительном анализе томограмм хорошо видно, что показатели, отражающие регенерацию костной ткани, в группе контроля снижены, по сравнению с группой, в которой применяли гидроксиапатит.

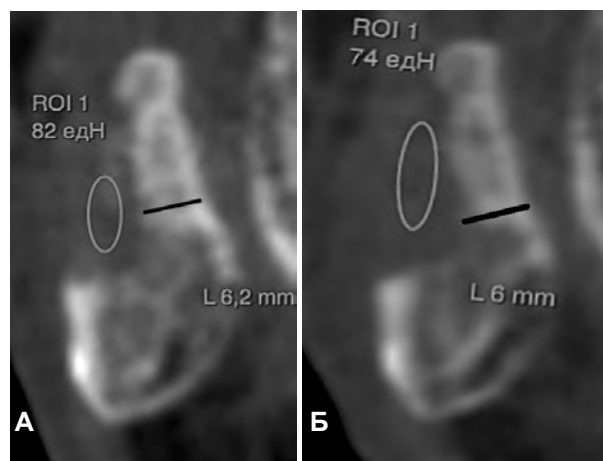


Рис. 4. Темпы остеорегенерации в контрольной группе. Сагиттальные MPR левого надколенника через 1 (А) и 10 (Б) месяцев после операции.

Таким образом, из представленных выше снимков видно, что применение гидроксиапатита для заполнения дефектов костной ткани во время хирургических вмешательств ускоряет процессы восстановления кости. Поскольку применяемый нами гидроксиапатит содержит кальций, фосфор, магний и другие микроэлементы в соотношении, аналогичном составу кости, создается необходимая

среда для сбалансированного протекания многих физиологических и биохимических процессов, что благоприятно сказывается на костеобразовании. Гидроксиапатит, по-видимому, не оказывает прямого стимулирующего действия на репаративные процессы, но является матрицей для прорастания в область дефекта новообразованной костной ткани и первичных сосудов. Благодаря развитой удельной поверхности и высокой пористости, материал обладает высокими osteoconductive свойствами и, постепенно резорбируясь, полностью замещается костью. За счет своих физико-химических свойств гидроксиапатит, применяемый нами, способствует миграции и адгезии стромальных стволовых клеток, их дифференцировке в остеобласты и, таким образом, репаративному остеогенезу. Минерализация вновь образованной кости происходит за счет высвобождающихся в процессе резорбции материала микроэлементов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Швед С.И., Сысенко Ю.М., Новичков С.И., Мальцева Л.В. Роль чрескостного остеосинтеза по Илизарову в системе реабилитации травматологических больных с множественными переломами костей // Гений ортопедии. – 2000. – № 2. – С. 5–9.
2. Свешников А.А. Современная диагностическая техника в ортопедо-травматологической клинике (обзор литературы) // Гений ортопедии. – 1997. – № 3. – С. 54–60.
3. Синицина Н.В., Ватолин К.В., Выборнов Д.Ю. и др. Ультразвуковая характеристика репаративного остеогенеза при переломах длинных трубчатых костей предплечья у детей // Сборник тезисов 5-го Съезда Российской Ассоциации врачей УЗД в медицине. – М., 2007. – С. 229.
4. Орловский В.П., Ежова Ж.А., Родичева Г.В., Коваль Е.М. и др. Изучение условий образования гидроксиапатита в системе СаС12-(МН4)2НР04-ОТ40Н-Н20 (25 °С) // Журнал неорганической химии. – 1992. – Т. 37, Вып. 4. – С. 881–883.
5. Балаболкин М.И. Эндокринология; 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Универсум паблишинг, 1998. – 416 с.
6. Савельев В.И., Калинин А.В. Опыт изготовления и применения деминерализованной костной ткани в эксперименте и клинике // Биомедицинские технологии: Сб. науч. тр. НИЦ БМТ. – М., 2001. – Вып. 17. – С. 17–24.

7. Способ получения биологического гидроксиапатита: пат. 2494751 Рос. Федерация МПК А61К А61Л В82В / Каменчук Я.А., Дружинина Т.В.; заявитель и патентообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Имплантбио». – № 2012118514/15; заявл. 28.04.2012; опубл. 10.10.2013. – Бюл. № 28.

8. Bruijn J.D., Klein C.P., de Groot K., Blitterswijk C.A. The ultrastructure of the bone hydroxyapatite interface in vitro // 6<sup>th</sup> World Biomater. Congress, May 15–20, Hawaii, USA, 2000. – P. 454–454.

#### REFERENCES

1. Shved S.I., Sysenko Ju.M., Novichkov S.I., Mal'ceva L.V. Role of Ilizarov's transosseous osteosynthesis in the system of rehabilitation of patients with multiple bone fractures // Genij ortopedii. – 2000. – № 2. – S. 5–9.
2. Sveshnikov A.A. Modern diagnostic technique in orthopedic-traumatologic clinic (the review of literature) // Genij ortopedii. – 1997. – № 3. – S. 54–60.
3. Sinicina N.V., Vatin K.V., Vybornov D.Ju. i dr. Ultrasound characteristics of reparative osteogenesis at the fractures of long tubular bones of forearm in children // Sbornik tezisev 5-go Sjezda Rossijskoj Asociacii vrachej UZD v medicene. – M., 2007. – S. 229.
4. Orlovskij V.P., Ezhova Zh.A., Rodicheva G.V., Koval' E.M. i dr. Study of conditions of formation of hydroxyapatite in the system of СаС12-(МН4)2НР04-ОТ40Н-Н20 (25 °С) // Zhurnal neorganicheskoj himii. – 1992. – Т. 37, Vyp. 4. – S. 881–883.
5. Balabolkin M.I. Endocrinology; 2-e izd., pererab. i dop. – M.: Universum publishing, 1998. – 416 s.
6. Savel'ev V.I., Kalinin A.V. Experience of production and use of demineralized bone tissue in the experiment and clinic // Biomedicinskie tehnologii: Sb. nauch. tr. NIC BMT. – M., 2001. – Vyp. 17. – S. 17–24.
7. Method of production of biological hydroxyapatite: pat. 2494751 Ros. Federacija MPK A61K A61L B82B / Kamenchuk Ja.A., Druzhinina T.V.; zajavitel' i patentoobladatel' Obshhestvo s ogranichennoj otvetstvennost'ju «Implantbio». – № 2012118514/15; zajavl. 28.04.2012; opubl. 10.10.2013. – Bjul. № 28.
8. Bruijn J.D., Klein C.P., de Groot K., Blitterswijk C.A. The ultrastructure of the bone hydroxyapatite interface in vitro // 6th World Biomater. Congress, May 15–20, Hawaii, USA, 2000. – P. 454–454.

#### Сведения об авторах

**Дружинина Татьяна Валентиновна** – кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке Санкт-Петербургского филиала ФГУП «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА (197183, г. Санкт-Петербург, ул. Сабириновская, 37; e-mail: drujininat@mail.ru)

**Каменчук Яна Александровна** – кандидат химических наук, заместитель директора по инновационным технологиям Санкт-Петербургского филиала ФГУП «Экспериментально-производственные мастерские» ФМБА

**Трофимов Константин Викторович** – заведующий кабинетом компьютерной томографии Медицинского центра № 2 ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА (636070, Томская область, г. Северск, ул. Мира, 4; e-mail: tkv313@rambler.ru)

**Ростовцев Александр Валерьевич** – заведующий отделением травматологии Медицинского центра № 2 ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА

**Жулябин Анатолий Викторович** – врач-ортопед Медицинского центра № 2 ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА

**Исупов Алексей Андреевич** – врач-травматолог Медицинского центра № 2 ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА

**Веревин Алексей Владимирович** – врач-травматолог Медицинского центра № 2 ФГБУЗ Клиническая больница № 81 ФМБА

**Information about the authors**

**Druzhinina Tatiana Valentinovna** – candidate of medical sciences, scientific deputy director of Saint Petersburg Branch of “Experimental-Production Workshops” (Sabirovskaya str., 37, Saint Petersburg, Russia, 197183; e-mail: drujininat@mail.ru)

**Kamenchuk Yana Aleksandrovna** – candidate of chemical sciences, deputy director on the innovation technologies of Saint Petersburg Branch of “Experimental-Production Workshops”

**Trofimov Konstantin Viktorovich** – head of the department of computed tomography of Medical Center N 2 of Clinical Hospital N 81 (Mira str., 4, Seversk, Tomsk Region, Russia, 636070; e-mail: tkv313@rambler.ru)

**Rostovtsev Alexander Valerievich** – head of the traumatology department of Medical Center N 2 of Clinical Hospital N 81

**Zhulyabin Anatoliy Viktorovich** – orthopedist of Medical Center N 2 of Clinical Hospital N 81

**Isupov Aleksey Andreevich** – traumatologist of Medical Center N 2 of Clinical Hospital N 81

**Verevin Aleksey Vladimirovich** – traumatologist of Medical Center N 2 of Clinical Hospital N 81