

ПРИМЕНЕНИЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНОГО БИОКЕРАМИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ЗОНЫ

Решетов И.В., Филюшин М.М., Ратушный М.В., Васильев В.Н., Батухтина Е.В.

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена (дир. – акад. РАМН В.И. Чиссов)

Рассмотрены результаты ограниченных клинических испытаний биокерамических материалов для замещения дефектов сложной конфигурации и различного объема при реконструктивно-пластических операциях кранио-фациальной зоны.

Материалы и методы. *Проведен анализ результатов замещения костных дефектов у 23 больных с различной кранио-орбито-фациальной локализацией опухолевого поражения, получавших лечение в отделении микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена с 2003 по 2010 г.*

В протокол клинических исследований вошли 23 пациента с опухолевым поражением кранио-фациальной зоны. Эпителиальные опухоли были диагностированы в 52,2% наблюдений, преобладал плоскоклеточный рак. В 86,9% наблюдений оперированы больные трудоспособного возраста. Все опухоли имели функционально-значимую и социально-важную локализацию: челюстно-лицевую (43,5%) и орофарингеальную (26%). В связи с неоднородностью локализации опухолей, морфологии опухолевого процесса и методов проведенного лечения все наблюдения были разделены на 3 основные группы в зависимости от характера опухолевого процесса, выявленного на момент обращения: первая – пациенты с первичными опухолями (47,8%), вторая – с рецидивными опухолями (30,4%), третья – с дефектами челюстно-лицевой зоны без признаков рецидива на момент выполнения реконструктивно-пластической операции (21,7%).

Результаты. *Полученные в ходе ранее проведенных экспериментальных исследований цитотоксичности и биосовместимости различных видов материалов на основе кальций-фосфатной биокерамики результаты*

позволили выделить наиболее подходящие варианты, приемлемые для использования в клинической практике по замещению костных дефектов: гидроксипатит 60% – ТКФ 40% (размер гранул 300-600 мкм, пористость – 49, размер пор – 5-30 мкм) и карбонатзамещенный гидроксипатит (размер гранул 300-600 мкм, пористость – 54, размер пор – 1-5 мкм).

В результате выполнения радикальных операций у всех больных были сформированы комбинированные дефекты черепно-челюстно-лицевой зоны, из них дефекты свода черепа – у 30,5% больных, орбитомаксилярные – у 21,7%, дефекты нижней челюсти – у 21,7%. Резекции структур основания черепа (краниоорбито- и краниофациальные резекции) были выполнены у 6 (26,1%), из них в 2 наблюдениях – резекция твердой мозговой оболочки с образованием несовместимого с жизнью без одномоментного пластического закрытия дефекта. Реконструкция дефектов одномоментно с удалением опухоли была выполнена в 78,3% наблюдений, отсроченная в связи с неблагоприятным онкологическим прогнозом – в 21,5%.

Выводы. В наших наблюдениях реабилитировано 20 (86,9%) пациентов, 2 больных на момент проведения исследования находятся в процессе реабилитации, и 1 пациент погиб от прогрессирования опухолевого процесса на завершающем этапе реабилитационных мероприятий. В течение 30 дней с момента операции были полностью реабилитированы 14 (60,9%) пациентов, 3 (13,0%) – в сроки от 1 до 3 мес.

Положительные результаты пластики достигнуты в 20 из 23 наблюдений, что составило 86,9%. Подавляющее большинство оперированных больных ведут активный образ жизни, не требуют постороннего ухода за собой 100% больных, не скрывают при общении лицо под повязками 15 (88,2%) пациентов.

Таким образом, социально адаптированы 86,9% пациентов, из всей группы пациентов возвратились к труду 69,9% больных.

На основании полученных данных можно заключить, что метод замещения костных дефектов кальций-фосфатными биокерамическими материалами является надежным методом реконструктивной хирургии, позволяющим

проводить лечение и социальную реабилитацию онкологических больных с опухолями челюстно-лицевой зоны.

Ключевые слова: *кальций-фосфатная биокерамика, гидроксиапатит, карбонатзамещенный гидроксиапатит, кранио-орбито-фациальные дефекты.*

Хирургическое лечение местнораспространенных новообразований челюстно-лицевой области сопряжено с формированием обширных тканевых дефектов, что приводит к глубокой инвалидизации, функциональным нарушениям, и, как следствие, к социальной дезадаптации пациентов. Реконструкция сочетанных дефектов мягких тканей и опорных структур лицевого скелета, после условно радикального удаления злокачественных опухолей является сложной проблемой современной реконструктивно-пластической хирургии. В частности, для замещения костных дефектов, возникающих при обширных хирургических вмешательствах, необходимы соответствующие материалы. С этой целью разрабатывают, испытывают и используют различные как природные, так и искусственные материалы, пригодные для имплантации [13-15].

Изначально для замещения операционных дефектов костных структур челюстно-лицевой зоны предпочтение отдавали биологически инертным, то есть нетоксичным и устойчивым к биохимическим воздействиям организма материалам: коррозионно-стойким металлам (титан и его сплавы, нержавеющая сталь и др.), керамике (корундовая, диоксид-циркониевая) и пластмассам (полиметилметакрилат, высокомолекулярный полиэтилен). Однако биоинертные материалы нашли лишь ограниченное применение в реконструктивно-восстановительной хирургии из-за неизбежных реакций отторжения.

Одно из направлений в замещении костных дефектов – использование термически обработанных (для удаления органической составляющей) алло- или ауто трансплантатов. Первые представляют собой "мертвую" костную

ткань донора, вторые – костную ткань самого пациента. Применение для имплантации аллотрансплантатов связано с опасностью инфицирования, отрицательных иммунных реакций, неконтролируемой резорбируемостью имплантата. Использование же аутоотрансплантатов связано с необходимостью повторных оперативных вмешательств для извлечения участка здоровой кости, что может быть проблематично для здоровья пациента и практически нереально в случае необходимости замещения объемных дефектов. Долгое время существовало мнение, что полной биологической совместимостью обладают только аутогенные ткани. Тем не менее, усилия исследователей были направлены на создание синтетических материалов, которые воспринимались бы организмом почти как аутогенная ткань.

Значительный прогресс достигнут при использовании биологически активных материалов на основе веществ, изначально близких по химическому и фазовому составу к костной ткани, либо способных к образованию таких веществ на своей поверхности в результате биомиметических процессов взаимодействия с окружающими тканями и жидкостями организма. К первой группе биоактивных материалов для костной имплантации относятся некоторые ортофосфаты кальция, структура, технология и свойства которых изучались в течение многих лет [1-12]. Эти материалы являются предметом интенсивных исследований и в настоящее время.

Материалы и методы

После получения положительного заключения ФГУ «ВНИИИМТ» Минздравсоцразвития России об отсутствии токсичности испытанных образцов кальций-фосфатных биокерамических материалов и положительного заключения Этического комитета ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России в клинике микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена были проведены ограниченные клинические испытания по использованию пористой гранулированной кальций-фосфатной керамики для замещения дефектов сложной конфигурации и различного объема при реконструктивно-пластических операциях челюстно-лицевой зоны.

В протокол клинических исследований вошли 23 пациента с опухолевым поражением этой локализации. Эпителиальные опухоли были диагностированы в 52,2%, преобладал плоскоклеточный рак. В 86,95% оперированы больные трудоспособного возраста. Во всех наблюдениях опухоли имели функционально-значимую и социально-важную локализацию: челюстно-лицевую (43,5%) и орофарингеальную (26%). В связи с неоднородностью локализации опухолей, морфологии опухоли и методов проведенного лечения все наблюдения были разделены на 3 основные группы: первая – пациенты с первичными опухолями (47,8%), вторая – с рецидивными опухолями (30,4%) и третья с дефектами челюстно-лицевой зоны без признаков рецидива на момент выполнения реконструктивно-пластической операции (21,7%).

Результаты проведенных ранее экспериментальных исследований цитотоксичности и биосовместимости различных видов материалов на основе кальций-фосфатной биокерамики позволили выделить наиболее подходящие варианты, приемлемые для использования в клинической практике по замещению костных дефектов: ГА60%-ТКФ40% (размер гранул 300-600 мкм, пористость – 49, размер пор – 5-30 мкм) и КГА (размер гранул 300-600 мкм, пористость – 54, размер пор – 1-5 мкм).

В результате выполнения радикальных операций у всех больных были сформированы комбинированные дефекты черепно-челюстно-лицевой зоны. Из них дефекты свода черепа были сформированы у 30,5% больных, орбитомаксилярные – у 21,7%, дефекты нижней челюсти – у 21,7%. Резекции структур основания черепа (краниоорбито- и краниофациальные резекции) были выполнены у 6 (26,1%), из них в 2 наблюдениях – резекция твердой мозговой оболочки с образованием несовместимого с жизнью без одномоментного пластического закрытия дефекта. Реконструкция дефектов одномоментно с удалением опухоли была выполнена у 78,3%, отсроченная в связи с неблагоприятным онкологическим прогнозом – у 21,5% больных.

Приводим клинические наблюдения.

Б-ой К., 42 лет. В 1985 г. диагностирована злокачественная опухоль околоушной слюнной железы справа. Неоднократно оперирован в Тульском центре челюстно-лицевой хирургии (1985, 1997, 1998, 2000 и 2001 гг.). В июле 2001 года отметил продолженный рост опухоли. В августе 2001 года обратился для обследования и лечения в МНИОИ. Выявлена многоузловая опухоль в области подвисочной и крылонебной ямок, парафарегиальной зоны. 04.10.2001 выполнена реоперация на околоушной слюнной железе справа с резекцией мягких тканей лица, нижней челюсти, сосцевидного отростка, пирамиды височной кости и костей средней черепной ямки справа, лимфаденэктомия на шее справа, сеанс интраоперационной лучевой терапии РОД 15 Гр, пластика дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом из волокон большой грудной мышцы справа. В послеоперационном периоде сформировался дефект мягких тканей лица справа с формированием свищевого хода, сообщающегося с носоглоткой. 21.08.2002 выполнена операция: отсроченная реконструкция нижней челюсти, мягких тканей лица справа свободным кожно-мышечно-реберным лоскутом. 07.05.2003 выполнена операция: остеотомия тела нижней челюсти с наложением компрессионно-дистракционного аппарата на нижнюю челюсть (рис. 1).

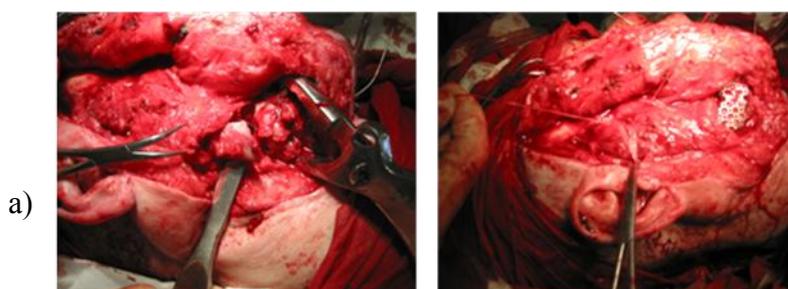


Внешний вид больного, дефицит мягких тканей правой височной области

Рис. 1. Внешний вид больного до корректирующей операции: дефицит мягких тканей правой височной области

Ввиду безрецидивного течения заболевания больному с целью дальнейшей реабилитации 19.01.2004 выполнена операция: коррекция

костного фрагмента лоскута и мягких тканей на лице справа, иссечение избытка кожи и подкожно-жировой клетчатки околоушной области, выделен реберный фрагмент трансплантата, расположенный в позиции ветви нижней челюсти справа. Произведена остеотомия ребра на уровне костной мозоли в верхней трети трансплантата. Вторая остеотомия выполнена на уровне реберно-нижнечелюстного сочленения. Произведен остеосинтез ребра и тела нижней челюсти в позиции ее угла с использованием титановой пластины (рис. 2а). Параллельно произведено формирование свободного лоскута из широкой фасции бедра справа. Фрагменты ребер фиксированы костными швами. Далее сформирован свободный апоневротический лоскут из волокон широкой фасции бедра (рис. 2б).



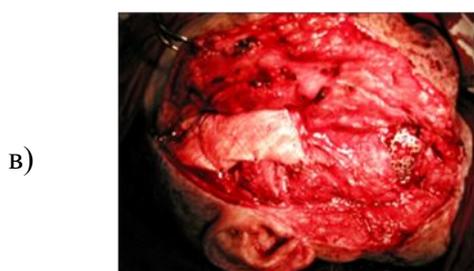
Мобилизация костных фрагментов н/челюсти и костной порции трансплантата.

Остеосинтез костных фрагментов.



Свободный апоневротический лоскут из широчайшей фасции бедра и гранулы ГАП

Формирование контейнера заполненный гранулами ГАП



Фиксация контейнера с ГАП в правой височной области

Рис. 2. а) этапы остеосинтеза; б) этапы формирования импланта; в) фиксация контейнера с биокерамическими гранулами в зоне мягкотканного дефекта

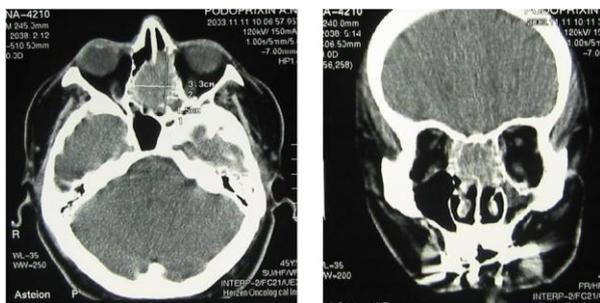
Из сформированного апоневротического лоскута смоделирован контейнер, заполненный гранулами гидроксиапатита, и фиксирован в позиции дефекта мягких тканей правой височной области (рис. 2б, 2в). Операционная рана на мягких тканях лица и шеи ушита послойно с дренированием. Донорская рана на правом бедре, дренирована и ушита послойно. Течение послеоперационного периода гладкое. Раны зажили первичным натяжением. Дренажи удалены, швы сняты. Косметический результата удовлетворительный (рис. 3).



Внешний вид больного 4/3 6 мес.

Рис. 3. Внешний вид больного через 6 мес. после операции

Б-ой П., 45 лет. По поводу образования слизистой полости носа в 2003 году в онкологическом диспансере Липецка выполнена резекция носовой перегородки и удаление «образования» полости носа. При плановом морфологическом исследовании удаленного препарата – высокодифференцированная аденокарцинома, и больной был направлен в МНИОИ. При обследовании выявлено опухолевое образование в полости носа слева, с переходом на клетки решетчатого лабиринта с двух сторон, преимущественно слева (3,3 x 4,5 см), и признаками пролабирования в левую верхнечелюстную пазуху с подрастанием к своду носоглотки. Верхняя граница опухоли распространяется на левую лобную пазуху (рис. 4).



КТ-картина опухолевого поражения

Рис. 4. КТ-картина опухолевого поражения решетчатого лабиринта

В плане комбинированного лечения больному на первом этапе в декабре 2003 года начат курс предоперационной лучевой терапии СОД 36 Гр. В феврале 2004 года больному выполнена операция в объеме: видеоассистированная краниофациальная резекция, возмещение костного дефекта гранулами гидроксиапатита и пластика перемещенным апоневротическим лоскутом скальпа. Для мобилизации верхнего полюса опухоли использован бифронтальный разрез кожи. Кожный лоскут откинут к основанию. Сформирован надкостничный лоскут на передней сосудистой ножке 15 x 15 см. Выполнена резекция передней стенки лобной пазухи, резецирована задняя стенка лобной пазухи, пересечены ольфакторные комплексы с двух сторон. В передних отделах решетчатого лабиринта выявлена опухоль белесоватого цвета, плотная, разрушающая медиальную стенку левой глазницы. Произведена резекция костей основания передней черепной ямки, медиальной стенки левой орбиты. При резекции выявлено, что опухоль разрушает также переднюю стенку основной пазухи, распространяясь в ее левую половину. Произведена мобилизация верхнего полюса опухоли. При мобилизации твердая мозговая оболочка (ТМО) травмирована с формированием трех дефектов до 0,5 см каждый с поступлением в рану прозрачного ликвора. Далее произведен разрез, окаймляющий крылья носа, с пересечением хрящевой части носовой перегородки. Трансназально мобилизован нижний полюс опухоли. Произведено удаление опухоли с резекцией носовой перегородки, носовых

раковин с обеих сторон, нижних отделов носовых костей и резекцией медиальных стенок верхнечелюстных пазух. Дефекты ТМО ушиты с тампонадой свободным жиром, герметизацией фибрин-тромбиновым клеем – тахокомбом. Пластика основания передней черепной ямки свободным жировым лоскутом и ранее сформированным надкостничным лоскутом с фиксацией тахокомбом, швами. Между листками надкостничного лоскута размещены гранулы ГА-ТКФ. Полость носа тампонируется тампоном с ксероформом и левосином. Рана скальпа послойно ушита и дренирована аспирационными дренажами. Установлен люмбальный дренаж (рис. 5а, 5б).

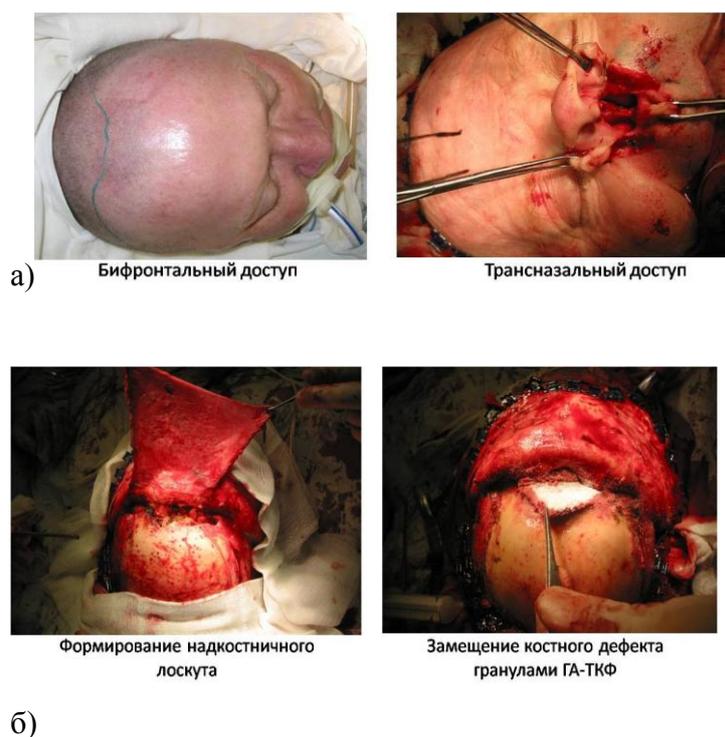


Рис. 5. Этапы операции: а) операционный доступ; б) замещение дефекта основания черепа биокерамическими гранулами

Послеоперационный период протекал без осложнений, тампон из полости носа удален на 5 сутки после операции, назальная ликворея не отмечена, показатели ликвора при неоднократном цитологическом и бактериологическом исследовании в пределах нормы. Люмбальный дренаж удален. Больной активизирован. Питание через рот в полном объеме. Дыхание через верхние дыхательные пути свободное, не затруднено. При

плановом морфологическом исследовании: высокодифференцированная аденокарцинома с участками слабо выраженного лучевого патоморфоза. Больной обсужден на консилиуме – проведение дополнительных методов лечения не показано. При динамическом наблюдении в течение 5 лет – безрецидивное течение. Больной социально адаптирован, работает по профессии (рис. 6).



Рис. 6. Внешний вид больного и КТ-картина через 6 мес. после операции

Заключение

В наших наблюдениях реабилитировано 20 (86,9%) пациентов, 2 больных на момент проведения исследования находятся в процессе реабилитации, и 1 пациент погиб от прогрессирования опухолевого процесса на завершающем этапе реабилитационных мероприятий. В течение 30 дней с момента операции были полностью реабилитированы 14 (60,9%) пациентов, 3 (13,0%) – в сроки от 1 до 3 месяцев.

Положительные результаты пластики достигнуты в 20 из 23 наблюдений, что составило 86,9%. Подавляющее большинство оперированных больных ведёт активный образ жизни, не требуют постороннего ухода за собой 100%, не скрывают при общении лицо под повязками 15 (88,2%) пациентов.

Таким образом, социально адаптированы 86,9% пациентов, из всей группы пациентов возвратились к труду 69,9% больных.

На основании полученных данных можно заключить, что замещение костных дефектов кальций-фосфатными биокерамическими материалами является надежным методом реконструктивной хирургии, позволяющим

проводить лечение и социальную реабилитацию онкологических больных с опухолями челюстно-лицевой зоны.

Список литературы

1. **Орловский В.П., Суханова Г.Е., Ежова Ж.А., Родичева Г.В.** Гидроксиапатитная биокерамика. ЖВХО 1991; 36(10): 683-690.
2. **Третьяков Ю.Д.** Развитие неорганической химии как фундаментальной основы создания новых поколений функциональных материалов. Успехи химии 2004; 73: 899-916.
3. **Вересом А.Г., Путляев В.И., Третьяков Ю.Д.** Достижения в области кальцийфосфатных биоматериалов. Рос. хим. журнал 2000; 44(6): 32-46.
4. **Орловский В.П., Баринов С.М.** Hydroxyapatite and hydroxyapatite-matrix ceramics: A survey. Rus J Inorg Chem 2001; 46(suppl. 2): 129-149.
5. **Орловский В.П., Комлев В.С., Баринов С.М.** Гидроксиапатит и керамика на его основе // Неорган. материалы 2002; 38(10): 973-984.
6. **Третьяков Ю.Д., Брылев О.А.** Новые поколения неорганических функциональных материалов. Рос. хим. журнал 2000; 44(4): 10-20.
7. **Власов А.С., Карабанова Т.А.** Керамика и медицина. Стекло и керамика 1993; 9/10: 23-25.
8. **Швед С.И.** Кальцийфосфатные материалы в биологических средах. Успехи современной биологии 1995; 115(1): 58-73.
9. **Карлов А.В., Шахов В.П.** Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики. – Томск: 5ТТ, 2001. – 477 с.
10. **Суворова Е.И., Поляк Л.Е., Комаров В.Ф., Мелихов И.В.** Исследование синтетического гидроксиапатита методом высокоразрешающей просвечивающей электронной микроскопии: Экспериментальные и теоретические изображения. Кристаллография 2000; 45(5): 930.
11. **Мелихов И.В., Комаров В.Ф., Северин А.В. и др.** Двумерно-кристаллический гидроксиапатит. Докл. РАН 2000; 373(3): 355.
12. **Кубарев О.Л., Баринов С.М., Фадеева И.В., Комлев В.С.** Пористые керамические гранулы на основе гидроксиапатита и трикальций-фосфата

для клеточных технологий реконструкции костных тканей. Перспективные материалы 2005; 2: 34-38.

13. **Hench L.L., Wilson J.** Surface-active biomaterials. *Science* 1984; 226: 630-636; PMID: 6093253; DOI:10.1126/science.6093253.
14. **Rose F., Oreffo R.** Breakthroughs and views bone tissue engineering: hope vs. hype. *Biochem Biophys Res* 2002; 292: 1-7; DOI: 10.1006/bbrc.2002.6519.
15. **Beaman F.D., Bancroft L.W., Peterson J.J., Kransdorf M.J.** Bone graft materials and synthetic substitutes. *Radiol Clin North Am* 2006; 44:451-61; PMID: 16644361; DOI: 10.1016/j.rcl.2006.01.001.