



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 44614

(13) A

(51) 6 A61B17/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЗАМІЩЕННЯ ВЕЛИКИХ КІСТКОВИХ ДЕФЕКТІВ

1

2

(21) 2001064036

(22) 12 06 2001

(24) 15 02 2002

(46) 15 02 2002, Бюл. № 2, 2002 р.

(72) Проценко Володимир Вікторович, Тол-
стоп'ятов Борислав Оксентійович, Волков Ігор Бо-
рисович, Коноваленко Володимир Федорович,
Ульянчик Наталя Володимирівна, Ліхнякевич Те-
тяна Григорівна, Аввакумов Андрій Борисович(73) ІНСТИТУТ ОНКОЛОГІЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ
НАУК УКРАЇНИ(57) Спосіб заміщення великих кісткових дефектів,
що включає сегментарну або внутрішньокісткову
резекцію кістки та її заміщення керамічним ма-
теріалом на основі гідроксилапатиту та три-
кальційфосфату, який відрізняється тим, що
після резекції кістки проводиться термокоагуляція
стінок кісткової порожнини та опромінювання про-
оперованого сегмента кістки сумарною вогнище-
вою дозою 30-45 Грей

Винахід відноситься до галузі медицини, зокрема - до ортопедії, онкології, і може бути використаний для відновлення функції нижньої чи верхньої кінцівки у хворих на злоякісні пухлини, доброякісні пухлини та пухлиноподібні захворювання кісток.

Існують розробки використання керамічного матеріалу на основі гідроксилапатиту (ГА) та трикальційфосфату (ТКФ) при кістково-пластичних операціях в різних галузях медицини (ортопедії, онкоортопедії, отоларингології, стоматології та щелепно-лицьової хірургії). Перспектива використання гідроксилапатиту та трикальційфосфату у вигляді імплантатів зумовлена тим, що інші матеріали суттєво відрізняються від мінерального складу кісткової тканини, тоді як гідроксилапатит та трикальційфосфат мають однаковий склад, отож схожі фізичні, хімічні, механічні та інші властивості з біосистемами організму людини [2].

Застосування втисненого пластичного матеріалу, який синтезовано в лабораторних умовах, базується на кристалохімічній і хімічній ідентичності синтетичного гідроксилапатиту та трикальційфосфату з мінеральною речовиною кістки ссавців, повній відсутності імунних реакцій на цю речовину, її максимальній біосумісності і включенні її в процеси метаболізму кістки. В клініко-експериментальних умовах показано, що керамічні матеріали на основі гідроксилапатиту та трикальційфосфату здатні до резорбції і замінюються новоствореною кістковою тканиною та не впливають на мінеральний обмін в організмі лабораторних тварин та людей [4].

В Україні дослідження матеріалів на основі гідроксилапатиту та трикальційфосфату проводиться як у напрямку рентгеноструктурних досліджень так і у напрямку створення оригінальної технології синтезу, методів атестації та клінічних випробувань розроблених матеріалів [3].

У зв'язку з цим доцільно зупинитися на властивостях та використанні керамічних матеріалів на основі гідроксилапатиту та трикальційфосфату і стану цих розробок, як в Україні так і за кордоном. Пористий гідроксилапатит був застосований при кістково-пластичних операціях у 70-ти хворих в Українському науково-дослідному інституті травматології та ортопедії при різноманітній патології опорно-рухового апарату. У всіх випадках клініко-рентгенологічно відмічено відновлення форми кісток, співвідношення у суглобах, перебудова керамічного матеріалу у місці імплантації та відновлення функції кінцівки [6, 7].

Керамічний матеріал на основі ГА та ТКФ використовувався також для заповнення дефектів кісток після видалення доброякісних та злоякісних пухлин кісток у 60-ти пацієнтів [10]. Щільна керамічна форма гідроксилапатиту використовувалась для виправлення деформації хребців шийного, грудного та поперекового відділів хребтового стовбуру [5], а також, як пластичний матеріал в щелепно-лицьової хірургії [1] та отоларингології [8].

За прототип винаходу може вважатися клінічне дослідження виконане Gouin F та співавторів [Gouin F, Delecroin J, Passut N, Touchais S, Poirier P, Bainvel J V. Complements osseux par ceramique

(13) A

(11) 44614

(19) UA

phosphocalcique biphasee macroporeuse // J Rev Chir Orthop – 1995 – Vol 81 – P 59 - 65] по вивченню застосування керамічного матеріалу на основі гідроксилапатиту та трикальційфосфату при кістково-пластичних операціях з приводу доброякісних та злоякісних пухлин кісток. Дослідники провели кістково-пластичні операції з використанням керамічного матеріалу на основі ГА та ТКФ 53 пацієнтам в віці від 21 до 65 років на злоякісні, доброякісні пухлини та пухлиноподібні захворюваннями кісток. З 7-ми прооперованих хворих на злоякісні пухлини кісток рецидивування та метастазування пухлин спостерігалось у 5-ти хворих (71,4%).

Позитивним у прототипі є те, що застосування керамічного матеріалу після видалення гігантоклітинної пухлини, доброякісних пухлин (хондробластома, остеохондрома, енхондрома, остеїдо-остеома) кісток та пухлиноподібних захворювань (солитарна кісткова кістка, аневризмальна кісткова кістка, фіброзна дисплазія, еозинофільна гранульома) кісток сприяє покращанню безпосередніх та віддалених результатів, зменшує кількість ускладнень в післяопераційному періоді та рецидивів пухлин і сприяє відновленню функції кінцівки.

Недоліком прототипу є те, що після видалення злоякісних пухлин (злоякісна гігантоклітинна пухлина, фібросаркома, хондросаркома) кісток не виконують термокоагуляцію стінок кісткової порожнини та не проводять опромінювання прооперованого сегменту кістки, що призводить до рецидивування та метастазування пухлин.

В основу винаходу поставлено задачу - створити спосіб заміщення великих кісткових дефектів після видалення злоякісних пухлин за допомогою керамічного матеріалу на основі гідроксилапатиту та трикальційфосфату з термокоагуляцією стінок кісткової порожнини та опромінюванням прооперованого сегменту кістки, що зменшить відсоток післяопераційних ускладнень, рецидивування та метастазування пухлин.

Проголошена задача вирішується розробкою методики поєднуючої кістково-пластичну операцію з застосуванням керамічного матеріалу на основі гідроксилапатиту та трикальційфосфату, термокоагуляцією стінок кісткової порожнини та опромінюванням прооперованого сегменту кістки.

Пропонується наступний спосіб кістково-пластичних операцій з використанням втчізняного пластичного матеріалу на основі гідроксилапатиту $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ та трикальційфосфату $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Після пістолопочної верифікації процесу у кістці, проводиться сегментарна або внутрішньокісткова резекція кістки з термокоагуляцією стінок кісткової порожнини і наступним щільним заповнюванням післяопераційного дефекту кістки порошком, пастою, пористими гранулами, пористими або щільними блоками з керамічного матеріалу на основі гідроксилапатиту та трикальційфосфату. Вхідний отвір в кістці прикривається стулкою з цієї ж кістки, пористим чи щільним блоком з кераміки, або щільно ушивається окістям чи м'якими тканинами над отвором. Дренаж післяопераційної рани проводиться підшкірно гумовою смужкою. В залежності від місця та розмірів дефекту у кістці хворим накладається гіпсова лонгета на кінцівку з метою запобігання переломів кістки в місці імплан-

тації. Імобілізація застосовується в кожному випадку індивідуально з урахуванням даних рентгенографії. При злоякісних пухлинах кісток після сегментарної резекції кістки обов'язково проводиться опромінювання сегменту кістки в місці оперативного втручання у-дистанційним опромінюванням до сумарної вогнищевої дози (СОД) 30 - 45 Грей (Гр).

Обов'язковим в післяопераційному періоді є також виконання рентгенографії відразу ж після операції, а в подальшому через кожні 3 місяці на протязі першого року після операції. При кістково-пластичних операціях на нижніх кінцівках хворі повинні пересуватися за допомогою милиць не менше трьох місяців. В післяопераційному періоді обов'язковим є комплекс реабілітаційних заходів для оперованої кінцівки (масаж, ЛФК) з метою запобігання функціональних порушень як для м'язів, так і для суглобів. Реабілітаційні заходи проводяться теж індивідуально з урахуванням обсягу ураження.

Перевагою запропонованого методу є низький відсоток післяопераційних ускладнень та рецидивів пухлин при кістково-пластичних операціях після видалення доброякісних пухлин та пухлиноподібних новоутворень кісток, а також завдяки опромінюванню сегменту кістки після видалення злоякісних пухлин призводить до зменшення відсотка рецидивування та метастазування злоякісних пухлин.

Позитивним у способі є скорочення тривалості післяопераційної реабілітації хворих.

У результаті видалення злоякісних пухлин, доброякісних пухлин та пухлиноподібних захворювань кісток з використанням термокоагуляції стінок кісткової порожнини та імплантації керамічного матеріалу на основі гідроксилапатиту та трикальційфосфату в дефект кістки і післяопераційного опромінення прооперованої кістки вдається відновити функцію та опороздатність верхньої та нижньої кінцівки на тривалий строк, а також зменшити відсоток післяопераційних ускладнень, рецидивів та метастазів пухлин.

За розробленою методикою було прооперовано 129 хворих на доброякісні пухлини та пухлиноподібні захворювання кісток та 11 - на злоякісні пухлини кісток. Термін спостереження складав від 1 до 5 років.

У результаті проведеного лікування хворих на доброякісні пухлини та пухлиноподібні захворювання кісток післяопераційні ускладнення (нагноювання післяопераційної рани, виходження керамічного матеріалу з порожнини кістки, переломи кісток) спостерігалися у 3-х пацієнтів, що склало 2,32%. У результаті лікування хворих на злоякісні пухлини кісток з використанням термокоагуляції стінок кісткової порожнини та післяопераційним опромінюванням сегменту оперованої кістки рецидиви пухлини виявлені у 1-го хворого (9,09%), метастази виявлені у 1-го хворого (9,09%).

Прикладами реалізації заявленого винаходу можуть вважатись наведені витяги з історій хвороб двох хворих.

Хвора Р, 19 років (історія хвороби 7010) з 24.12.1997 по 26.02.1998 знаходилась у відділенні пухлин опорно-рухового апарату Українського нау-

ково-дослідного інституту онкології та радіології з приводу фібросаркоми лівої стегнової кістки (T2N0M0 ст 2Б кл гр 3) Патогістологічне дослідження № 162 - 4/98 від 08 01 98 - фібросаркома 08 01 1998 була проведена операція внутрішньокісткова резекція нижньої третини лівої стегнової кістки з пухлиною, термокоагуляція стінок кісткової порожнини та пластика керамічним матеріалом на основі гідроксилапатиту та трикальційфосфату (порожина виповнена гранулами керамічного матеріалу 70 грамів, вхідний отвір прикрито двома пористими блоками круглої форми) Післяопераційний період протікав без ускладнень Через дві неділі після зняття швів з післяопераційної рани, хворі було проведено курс променевої терапії на прооперований сегмент кістки сумарною очаговою дозою 30 Грей Після закінчення курсу променевої терапії ускладнень з боку м'яких тканин та прооперованої кістки не виявлено При контрольних клініко-рентгенологічних обстеженнях на протязі трьох років рецидивів пухлини в кістці та оточуючих м'яких тканинах не виявлено Функція нижньої кінцівки в межах фізіологічної норми, завдяки реабілітаційним заходам (ЛФК, масаж)

Хвора Г., 31 року (історія хвороби 1323) з 21 02 2001 по 16 04 2001 знаходилась у відділенні пухлин опорно-рухового апарату Інституту онкології АМН України з приводу злоякісної гігантоклітинної пухлини правої плечової кістки (T2N0M0 ст 2Б кл гр 3) Патогістологічне дослідження № 4193 - 96/01 від 25 02 2001 - злоякісна гігантоклітинна пухлина кістки 28 02 2001 була проведена операція сегментарна резекція правої плечової кістки на межі верхньої та середньої третини, термокоагуляція стінок кістки та пластика керамічним матеріалом на основі ГА та ТКФ (застосований прямокутний штифт з щільної кераміки та гранули) Післяопераційний період протікав без ускладнень Через дві неділі після зняття швів з післяопераційної рани, хворі було проведено курс променевої терапії на прооперований сегмент кістки сумарною очаговою дозою 41,4 Грей Після закінчення курсу променевої терапії ускладнень з боку м'яких тканин та прооперованої кістки не виявлено При контрольному клініко-рентгенологічному дослідженні через три місяці після лікування рецидиву та метастазів пухлини в кістці та м'яких тканинах не виявлено

Перелік матеріалів, що застосовуються при виконанні способу

Трикальційфосфат - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ є структурним аналогом β -вітлокіта, молярне співвідношення Ca Р дорівнює 1,5 ТКФ нестабільний у водному середовищі та стає апатитним у фізіологічному оточенні

Гідроксилапатит - $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ в організмі існує у вигляді різноманітних кристалічних модифікацій, які стабілізовані оточеними живими системами та складають основу усього скелету У гідроксилапатита молярне співвідношення Ca Р дорівнює 1,67

В Україні в лабораторних умовах керамічний матеріал на основі ГА та ТКФ синтезовано шляхом водно-електролітного осадження (Інститут проблем матеріалознавства АН України, договір № 75 - 11 - 78 від 01 07 92 р.) Параметри розробленого

матеріалу повністю відповідають міжнародним стандартам ASTM F 1185 - 88 "Стандартна специфікація складу керамічного гідроксилапатиту для хірургічних імплантатів", та ASTM F 1088 - 87 "Стандартна специфікація трикальційфосфату для хірургічної імплантації"

Рецептура полімерної композиції з переліком хімічних інгредієнтів

Амоній фосфорнокислий двозаміщений

Кальцій азотнокислий 4-х водний

Аміак водний (25%)

Дистильована вода

По технічним параметрам керамічний матеріал на основі ГА та ТКФ повинен бути білого кольору

Форма випуску Імплантати з остеотропної кераміки випускають у вигляді гранул або блоків трикутної, прямокутної або циліндричної форми різних розмірів, запаковані в поліетиленові пакети Імплантати не стерильні Стерилізація препарату повинна проводитись перед використанням та може повторюватись необмежену кількість разів в сухожаровій шафі при температурі 180°C та вище не менше 1 години (згідно ОСТ 42 - 21 - 2 - 85)

Наказом МОЗ України № 269 від 28 08 96 року гідроксилапатит (фірмова назва КЕРГАП) введено в державний реєстр медичних виробів, котрі дозволені до застосування в медичній практиці в Україні за № 310/96

При кістково-пластичних операціях ми використовували наступні марки керамічного матеріалу КЕРГАП-М у вигляді дрібнодисперсного порошку з розмірами гранул до 60 мкм, КЕРГАП-70 - від 60 до 80 мкм, КЕРГАП-90 - від 80 до 100 мкм, КЕРГАП-150 - від 100 до 250 мкм, КЕРГАП-300 - від 250 до 400 мкм, КЕРГАП-500 - від 400 до 600 мкм, КЕРГАП-700 - від 600 до 800 мкм, КЕРГАП-Гр1 - від 800 до 1000 мкм, КЕРГАП-Гр2 - від 1000 до 2000 мкм, КЕРГАП-Гр3 - від 2000 до 2500 мкм, КЕРГАП-Гр4 - від 2500 до 4000 мкм та керамічний матеріал у вигляді пасти - КЕРГАП-остеогель

Джерела інформації

1 Григорьян А С, Байматов М Б, Рудько В Р и др Применение биоинертного композиционного материала на основе гидроксилатапатита для устранения костных дефектов // Стоматология - 1992 - № 2 - С 51 - 52

2 Грунтовский Г Х, Малышкина С В Гидроксилатапатитная керамика Особенности взаимодействия с костной тканью // Труды Крым гос универ - 1999, том 135, часть 2 - С 127 - 128

3 Дубок В А, Ульянич Н В Синтез, свойства и применение остеотропных заменителей костной ткани на основе керамического гидроксилатапатита // Ортопед, травмат протез - 1998 - № 3 - С 26 - 30

4 Дубок В А, Ульянич Н В, Толстолюбтов Б О та інші Регулювання параметрів синтетичного керамічного гідроксилапатиту для різних застосувань в ортопедії та травматології // Труды Крым гос универ - 1999, том 135, часть 2 - С 129 - 132

5 Корж М О , Шевченко С Д , Демченко О В
Діагностика та хірургічне лікування доброякісних
пухлин та пухлиноподібних диспластичних ура-
жень хребта у дітей та підлітків // Труды Крым гос
универ – 1999, том 135, часть 2 – С 125 - 127

6 Крисъ-Пугач А П , Лучко Р В Кісткова плас-
тика керамічним гідроксиапатитом у дитячій та
підлітковій ортопедії // Літопис травм, та ортопед
– 1999 - № 1 – С 60 - 62

7 Лучко Р В , Крисъ-Пугач А П Відновне ліку-
вання дітей та підлітків з диспластичними захво-
рюваннями кісток верхньої кінцівки із застосуван-
ням керамічного гідроксиапатиту // Вісник ортоп
травм протез – 2000 – № 1 – С 7 - 8

8 Daculsi G , Corlieu P , Bagos Dare M
Macroporous biphasic calcium phosphate efficiency in
mastoid cavity obliteration experimental and clinical
finding // J Ann Oto Rhin Laring – 1992 – Vol 101 –
P 669 - 674

9 Gouin F , Delecryn J , Passuti N et al
Complements osseux par ceramique
phosphocalcique biphasée macroporeuse // J Rev
Chir Ortop – 1995 – Vol 81 – P 59 - 65 (прототип)

10 Uchida A , Araki N , Chinto Y et al The use
of calcium hydroxyapatite ceramic in bone tumor
surgery // J Bone Jt Surg – 1990 – Vol 72 – B – №
2 – P 298 - 302