

# **МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ СОФИЯ**

---

---

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ СОФИЯ  
КАТЕДРА ПО ОРТОПЕДИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ**

**РЪКОВОДИТЕЛ: ПРОФ.Д-Р ХРИСТО ГЕОРГИЕВ, ДМН**

**АВТОРЕФЕРАТ НА ДИСЕРТАЦИЯ  
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА  
И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

**ПРИЛОЖЕНИЕ НА СИНТЕТИЧНИ  
КОСТНИ ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО  
НА ДОБРОКАЧЕСТВЕНИ КОСТНИ ТУМОРИ  
И ТУМОРОПОДОБНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ**

**Д-Р КИРЧО ДИМИТРОВ ПАТРИКОВ**

**НАУЧЕН РЪКОВОДИТЕЛ: ПРОФ. Д-Р ЕВГЕНИЙ МЕДНИКАРОВ, Д.М.**

София, 2018 год.

Дисертационният труд е написан на 138 страници, включващи 12 таблици и 95 фигури. Библиографският списък съдържа 179 литературни източника.

Проучването е извършено в УСБАЛО „Проф. Бойчо Бойчев“, гр. София

Дисертантът е докторант на самостоятелна подготовка по докторска програма „Ортопедия и травматология“ към Катедра по ортопедия и травматология на МУ - София. Той е и лекар – ортопед-травматолог към УСБАЛО „Проф. Бойчо Бойчев“, гр. София

Докторатът е обсъден, приет и насочен за защита пред Научно жури от Катедрен съвет при Катедра по ортопедия и травматология в МУ – София на 22.06. 2018 г.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 26.09.2018 от 13.30 ч. в Библиотеката на УСБАЛО „Проф. Б. Бойчев” – София., бул. „Н.Петков“ № 56 на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на Медицински факултет –София: [www. medfac.mu-sofia.com](http://www.medfac.mu-sofia.com)

Забележка: Номерата на таблиците, фигурите и разделите в автореферата не съответстват на същите в дисертационния труд.

## **ЦЕЛ И ЗАДАЧИ**

### **Цел**

**Представяне и анализ на резултатите от рутинно въведеното от нас лечение на доброкачествени костни лезии със синтетични костни заместители**

### **Задачи**

1. Проучване и критичен анализ на костните заместители в съвременната ортопедия.
2. Прилагане на хирургично лечение при достатъчен брой пациенти с бенигнени костни лезии, като се внедрят нови за страната оперативни техники.
3. Анализ на получените резултати при прилагане на синтетични костни заместители.
4. Критичен анализ на усложненията при прилагане на синтетични костни заместители.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ

Различни лечебни методи са предложени и използвани за лечение на доброкачествените костни тумори и тумороподобни заболявания като аневризмална костна киста, солитарна костна киста, неосифициращ фибром, енхондром, хондробластом, остеокластом, еозинофилен гранулом, фиброзна дисплазия и др. Избраният начин на лечение се определя от диагнозата, локализацията на лезията, възрастта на пациента, взаимодействието с епифизарните зони и рентгенологичния стадий.

Най-честата техника, използвана при лечението на доброкачествените костни тумори и тумороподобните лезии е кюретажът, последван от костно присаждане. Три са основните типове костни заместители – автографти, алографти и синтетични костни заместители. Успешната инкорпорация на присадъка в дефекта зависи от способността на материала да произведе нова костна формация и да осигури скеле за остеогенезата (Beaman, 2006). Хирургът има избор измежду разнообразие от костни присадъци, включващо автоприсадъци, алоприсадъци или синтетични материали за запълване на широките дефекти, получени след кюретажа. Човешката кост е метаболитно активен орган, който е подложен на продължително ремоделиране през целия живот. Костният ремоделиращ цикъл включва комплекс серии от последователни стъпки (двойката костобразуване и костна резорбция). Тези процеси са също така самовъзстановяващи се механизми и продължават да контролират промяната и замяната на костта по време на растежа и при последващи наранявания като фрактури и микротравми. Костният баланс е различен между старата резорбирана и новоформираната кост. Различните графт материали използват различни процеси за постигане на костна реконструкция в рамките на приемната кост. **Остеогенезата** включва трансплантация на остеогенни прекурсорни клетки в дефекта, давайки нова костна формация, процес, който е специфичен за спонгиозните, кортикалните или васкуларизираните костни присадъци (Greenwald AS, 2001, Urist MR, 1965).

**Остеоиндукцията** включва възстановяване на заобикалящите, плурипотентни клетки, които се диференцират в остеобласти, отчасти с посредничеството на растежните фактори в рамките на костния матрикс.

**Остеокондукцията** настъпва когато имплантът е постепенно резорбиран с остатъчния графт, действайки като скеле за врастване на кост и съдове в дефекта (Veaman, 2006).

Въпреки, че автоложната костна присадка традиционно е считана за златен стандарт, недостатъкът ѝ е определен от Vonnell (1986) като болестен и водещ до липса на достатъчно количество качествен материал. Автогенният костен графт е първият избор при лечението на костните дефекти. Обаче т.нар. донор-сайт асоциираната морбидност и недостатъчното костно количество са ограничения в клиничното приложение. Алографтите могат да предоставят достатъчно количество за запълване на костните дефекти, но водят до рискове от трансмисивни заболявания и други инфекции, и несигурно качество на материала. Те не могат да осигурят непосредствена постоперативна механична сила. Костните заместители, композирани от хидроксиапатит (НА) са алтернативен материал за избягване на този риск.

Вследствие на недостатъците на автографтите и алографтите синтетичните костни заместители (СКЗ) все повече се употребяват в костните реконструктивни техники. Керамиката и деминерализираният костен матрикс са основните съставки на синтетичния костен графт. Калцият хидроксиапатит керамика (СРС) например, е използван в областта на ортопедията през последните две десетилетия в Япония. Вследствие на недостатъците на автографтите и алографтите синтетичните биоинертни материали понастоящем се употребяват все по-често като тяхна алтернатива в костните реконструктивни техники. Калциевият хидроксиапатит (НА) и бета три-калциевият фосфат ( $\beta$ -ТСР) принадлежат към групата на калциевофосфатните керамики и са биосъвместими и остеокондуктивни. Освен това, те не съдържат потентни цитокини, които биха били контроиндикирани в присъствието на тумор.

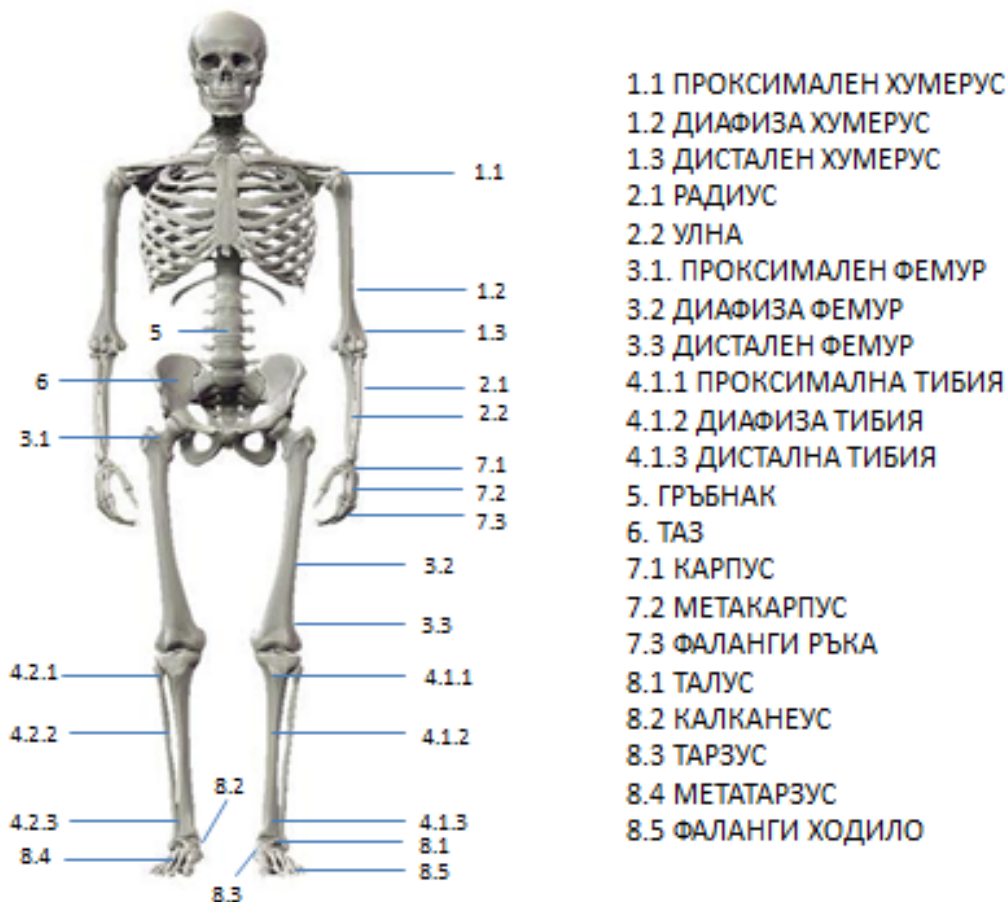
В дисертацията описваме лечението на бенигни костни лезии чрез рутинното въвеждане на СКЗ, за първи път в България, и то в една голяма серия пациенти, анализираме качествата на импланта като отличен костен заместител – биосъвместим, биоактивен, остеокондуктивен, лесен за употреба, и практически в неограничено количество за приложение. Също така - безвреден, с възможности за пълно елиминиране на кухини, получени след отстраняване на доброкачествени костни тумори (ДКТ) и тумороподобни заболявания (ТПЗ).

## 2. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

### 2.1. Материали

В периода от март 2010 до октомври 2016 в Клиниката по костна патология и обща ортопедия при УСБАЛО „Проф. Бойчо Бойчев“ сме оперирали 98 пациенти с доброкачествени костни лезии – първични костни тумори и тумороподобни заболявания, при които сме извършили 100 операции. При един пациент с болестта на Ollier са извършени 3 хирургични процедури.

За локализацията на лезиите използваме модифицирана класификацията на АО.



С оглед проследяване на еволюцията на импланта в различните по големина лезии, ние ги разделихме в 4 групи, в зависимост от обема им в кубически сантиметри:

- Малки – до 5 cc
- Средни – 5 – до 20 cc
- Големи – 20 – до 100 cc
- Много големи – над 100 cc

Най-младият пациент е на възраст 4 години, а най-възрастният – на 65 (средна възраст 23.4 години).

Мъжете са 60 (60.2 %), жените – 38 (39.8%)



Фиг. 1

По нозология заболяванията са: СКК – 30, АКК – 7, енхондроми – 18, ГКТК – 11, фиброза дисплазия – 4, доброкачествен хистиоцитом на костта – 3, хондробластоми – 6, остеоид остеоми – 5, неосифициращ фибром – 2, еозинофилен гранулом – 5, вътрекостен ганглион – 3, ксантом – 1, гломангиом – 1, болест на Ollier – 1 (табл. 1,2).

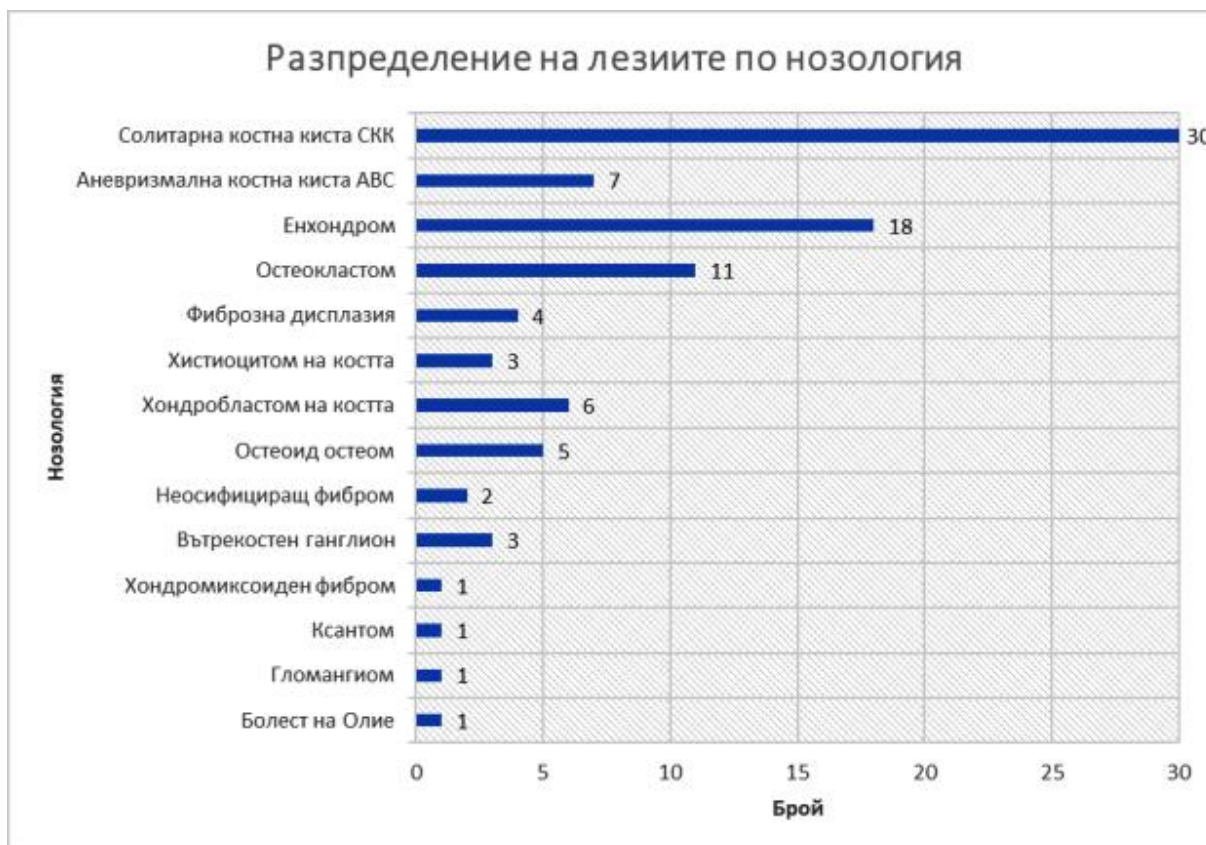
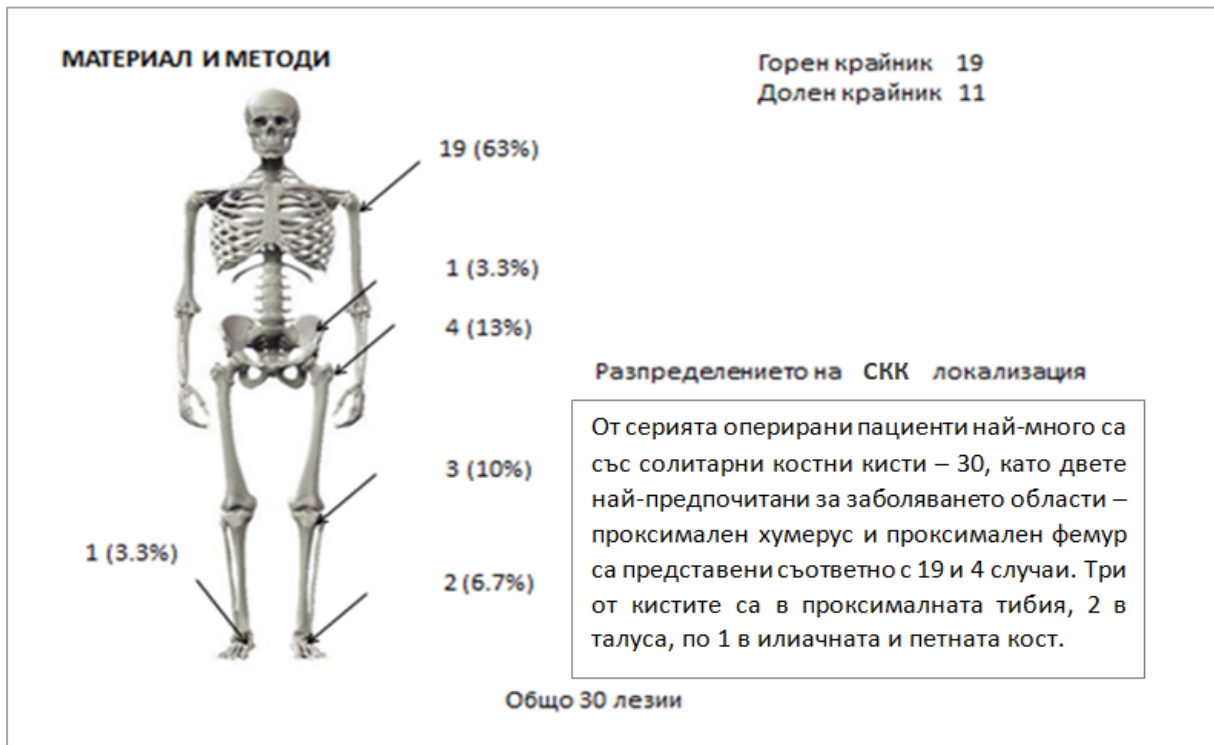


Таблица 1.

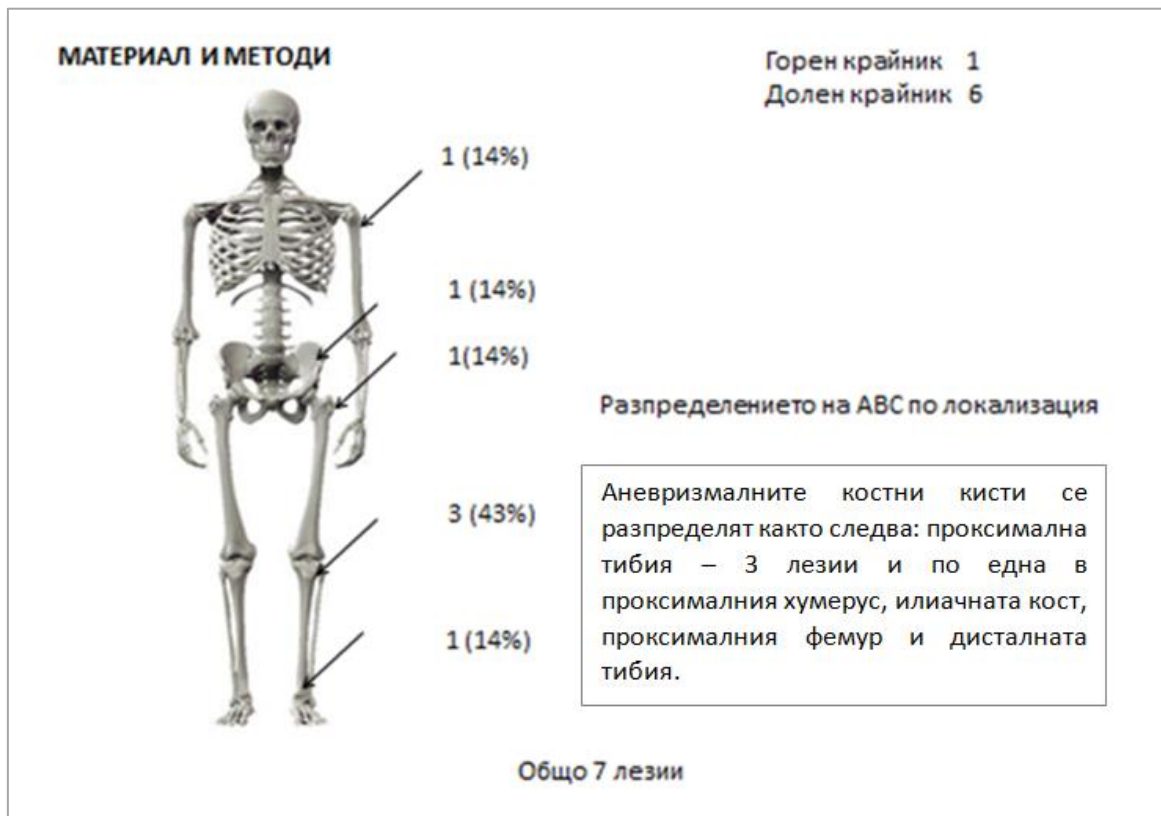
Солидарна костна киста	30	30.60%
Аневризмална костна киста	7	7.10%
Енхондром	18	18.30%
Остеокластом (ГКТК)	11	11.20%
Фиброзна дисплазия	4	4.08%
Хистиоцитом на костта	3	3.06%
Хондробластом	6	6.10%
Остеоид остеом	5	5.10%
Неосифициращ фибром	2	2.04%
Еозинофилен гранулом	5	5.10%
Вътрекостен ганглион	3	3.06%
Хондромиксоиден фибром	1	1.02%
Ксантом	1	1.02%
Гломангиом	1	1.02%
М Олие	1 (3 оп)	1.02%
Общо	100	100.00%

Таблица 2.

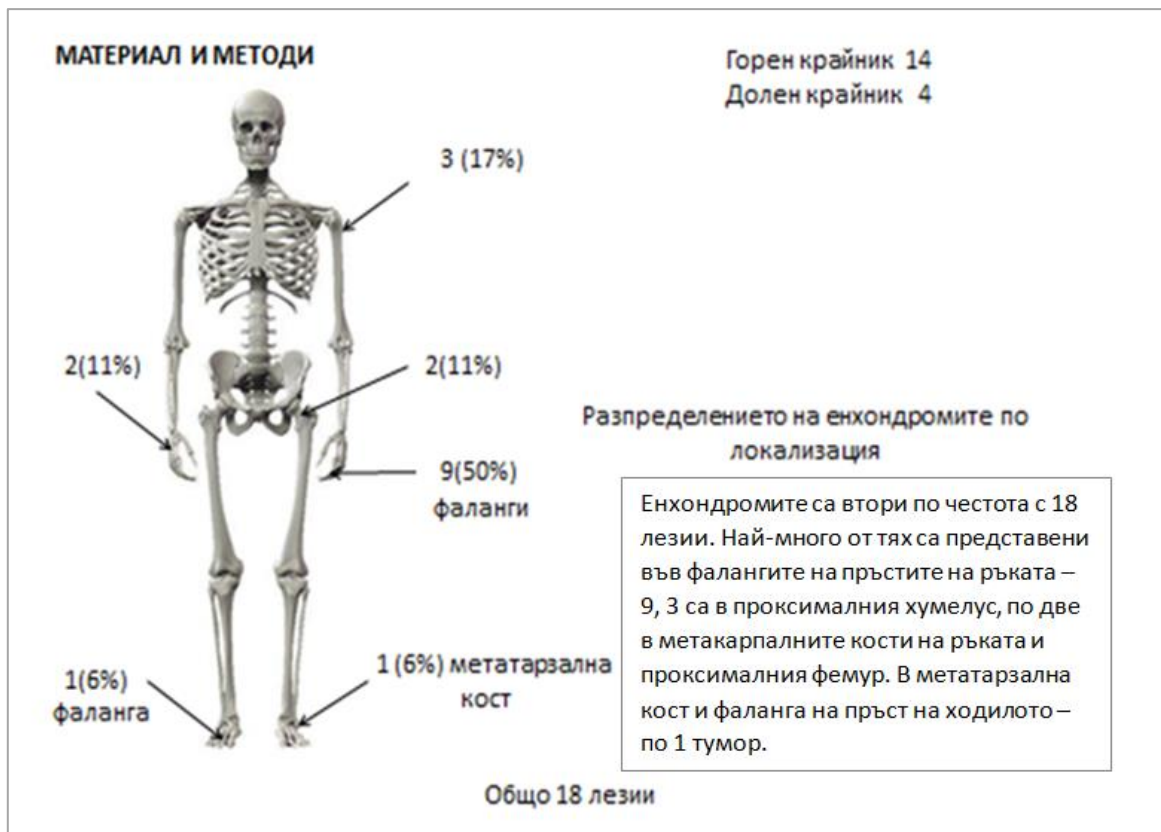
Разпределение на лезиите по локализация (фиг. 2-7, табл. 3)



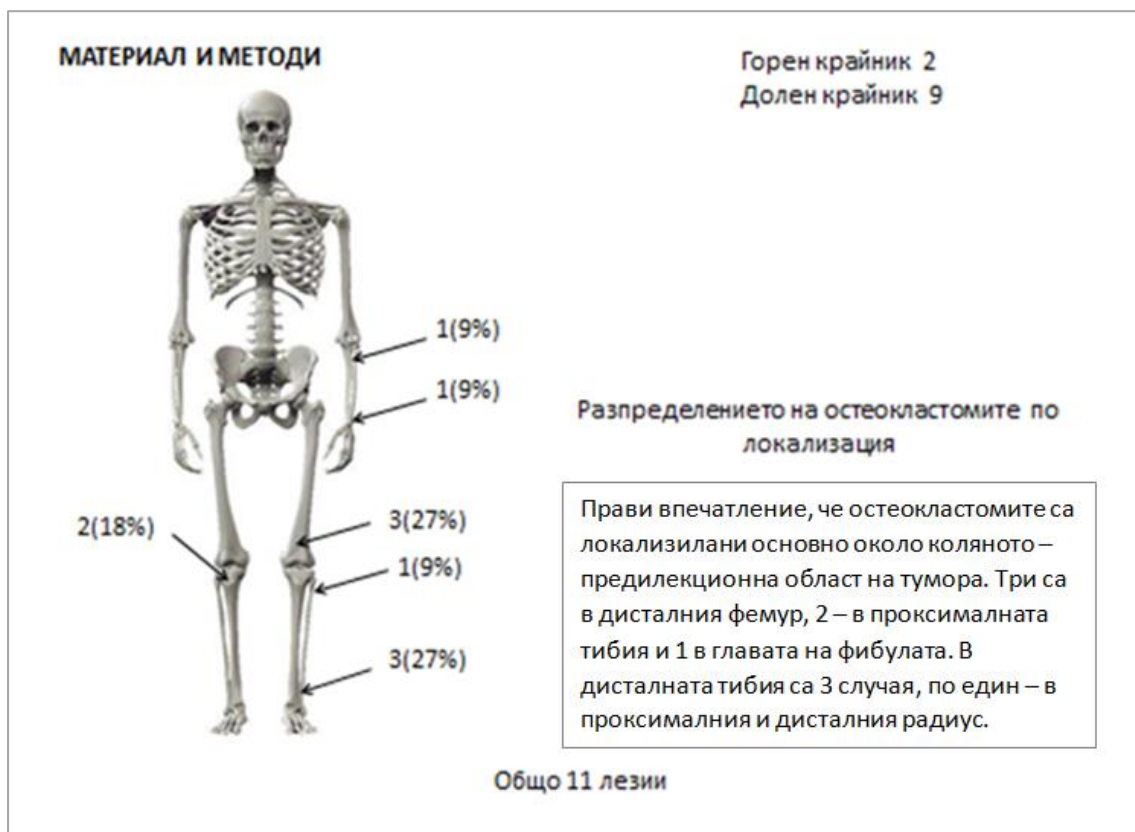
Фиг. 2



Фиг. 3



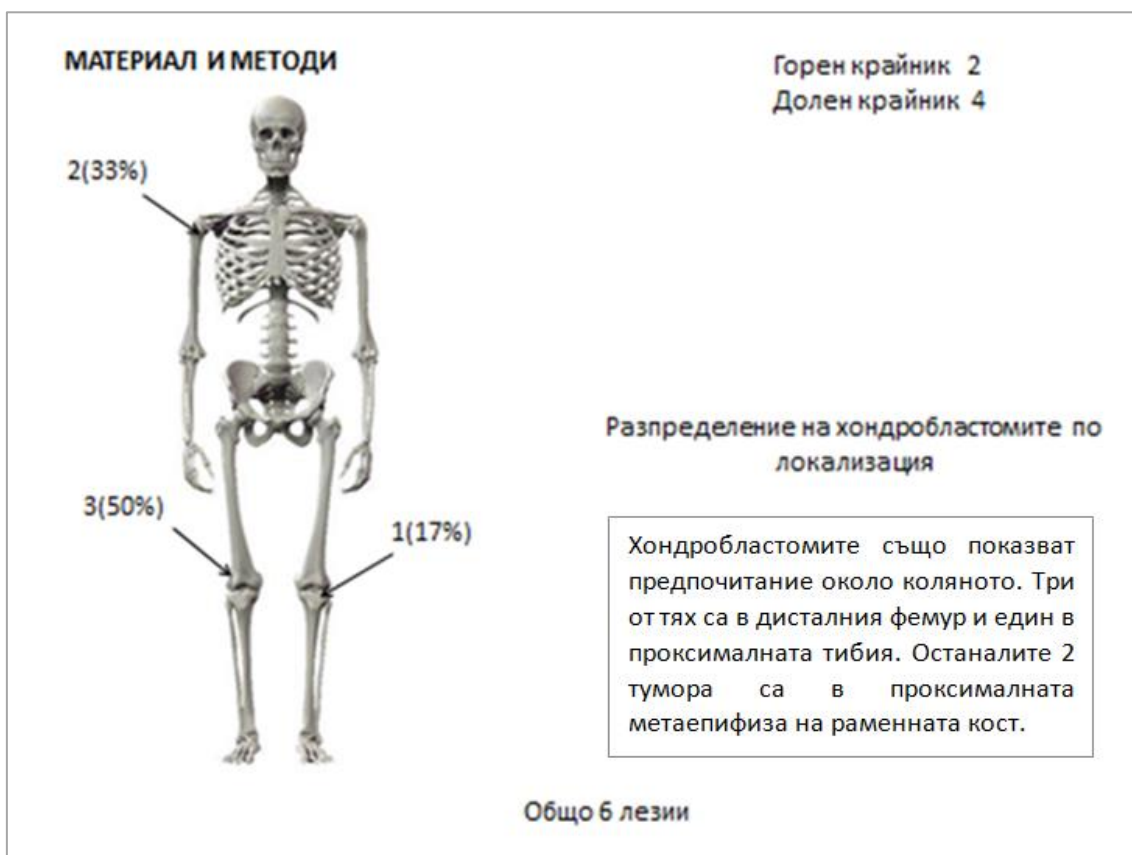
Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6



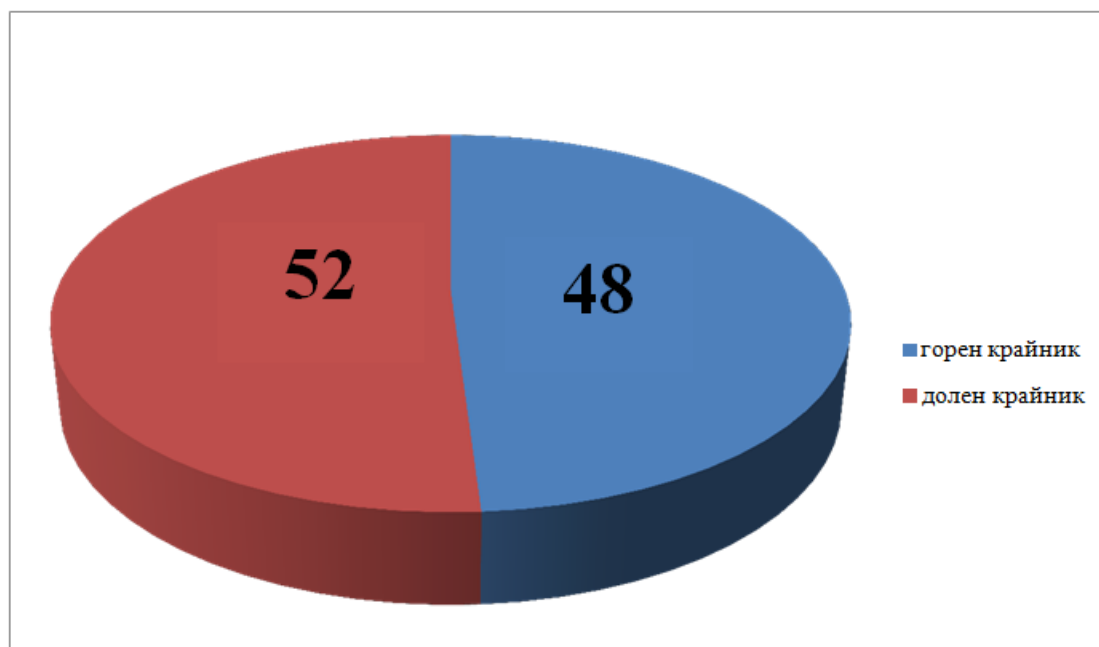
Фиг. 7

Фиброзна дисплазия	фемур - 2	тибия - 2	
Неосифициращ фибром	тибия - 2		
Еозинофилен гранулом	радиус - 1	хумерус - 2	тибия - 2
Вътрекостен ганглион	хумерус - 1	улна - 1	фибула - 1
Хондромиксоид. фибром	тибия - 1		
Ксантом	радиус - 1		
Гломангиом	фаланга на ръка - 1		

Таблица 3.

48 от лезиите са локализирани в костите на горния крайник, останалите 52 – в костите на долния крайник (фиг. 8).

Разпределение на лезиите в крайниците



Фиг. 8

## 2.2. Диагностика на лезиите

### 2.2.1. Клиничен преглед

- анамнеза
- физикален преглед за диагностициране на патологична формация или болезненост
- оценка на обема на движение в съседно разположената става

### 2.2.2. Образна диагностика на първичните костни тумори и тумороподобните заболявания

Предоперативната оценка на лезиите се извършва обикновено чрез рентгенографии в две проекции. При някои от случаите използваме КАТ и ЯМР за прецизиране на мекотъканната компонента (главно при остеокластомите) и лезията в костта, както и за определяне на размерите ѝ. В нашата серия ЯМР използваме при 16 пациенти: с остеокластоми – 10, остеоид остеоми – 3, хондробластоми – 2 и в един случай с енхондром. Костната сцинтиграфия също намира приложение, основно при пациентите с остеоид остеоми, като показва натрупване на радиоизотопа в огнището.

### 2.2.3. Хистологично изследване

При по-агресивните доброкачествени костни лезии – аневризмална костна киста, остеокластом, в някои случаи и хондробластом, първоначално извършваме биопсия, а лечението се провежда след хистологичната диагноза.

25 (25% от всички лезии) ПКТ и ТПЗ диагностицирахме хистологично предоперативно: АКК – 4, ГКТК – 11 (лечението на всички остеокластоми започваме след предварително поставена хистологична диагноза), хондробластоми – 4, еозинофилен гранулом – 2, хистиоцитом – 3 и при един хондромиксоиден фибром.

При предоперативното планиране достъпът за биопсията винаги се съобразява с дефинитивната оперативна интервенция.



Фиг. 9

Кожната инцизия за биопсията е извършена с оглед достъпа за окончателната операция (фиг.9).

Хистологично изследване обикновено не се налага при солитарните костни кисти, за диагностицирането на които е достатъчно радиологичното изследване, опиращо се на типичните за лезията локализации и характерните рентгенови белези (фиг. 10 ).



Фиг. 10 Симптом на Raynolds(потънала ламела) - патогномоничен за СКК

#### **2.2.4. Индикации за хирургията и приложението на синтетични костни заместители са:**

Доброкачествените костни тумори и тумороподобните заболявания, както и високодиференцираните хондросаркоми, без деструкция на кортекса и инфилтрация на съседните меки тъкани, изискващи операция, поради самата лезия или риск от патологична фрактура.

В нашето проучване не сме провеждали лечение на хондросаркоми, използвайки синтетични костни заместители.

Латентните (стадий 1) доброкачествени костни тумори не са оперирани и се оставят под наблюдение, но активните (стадий 2) и агресивните (стадий 3) доброкачествени костни тумори са рутинно лекувани хирургически.

Всички пациенти са третирани посредством интралезионални хирургични процедури – кюретаж и последващо запълване на костната

кухина с имплант – синтетичен костен заместител, в случая използваме СРС (калциевофосфатни цименти – гранули и инжектируеми).

Нискоактивните лезии (СКК, неосифициращ фибром, еозинофилен гранулом) са лекувани с обикновен кюретаж, а по-агресивните (АКК, хондробластом, остеокластом) – с разширен кюретаж.

При пациенти с настъпила патологична фрактура на костта или при заплашваща такава, особено при тумори, локализирани в опорни кости, прилагаме допълнително и аугментация (по преценка на оператора) – обикновено плаки (LCP) (фиг. 11).



♀ 12 г.СКК в проксималния фемур



♀ 12 г.СКК Следоперативна рентгенография (инжектируем имплант)



СКК ♂ 13г., претърпял 4 патологични фрактури предоперативно (инжектируем имплант)



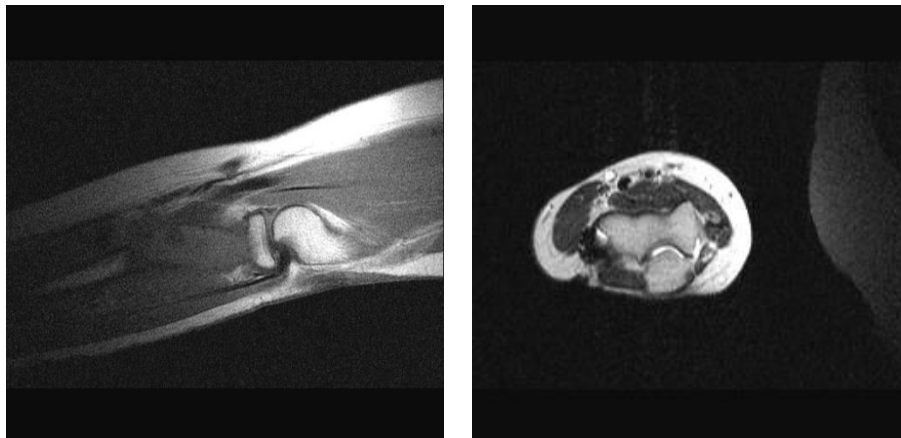
Фиг. 11

Последната техника е приложена в 6 случая (6 %) със следните лезии:

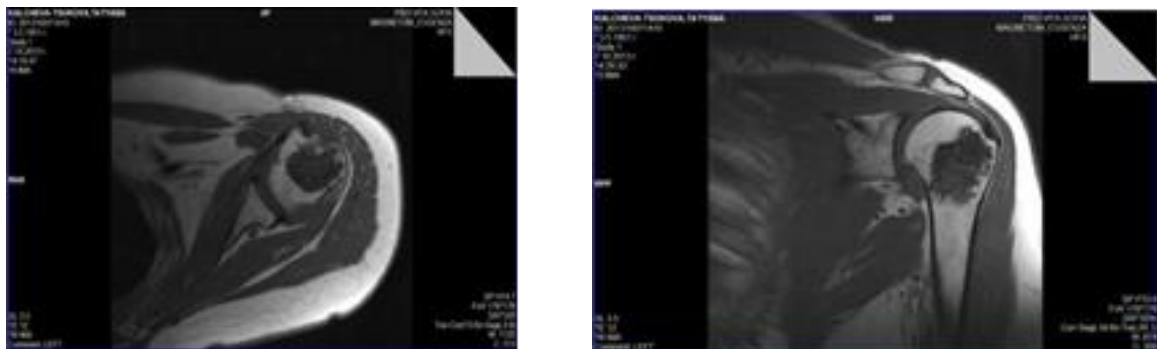
- Солитарна костна киста (проксимален фемур и диафиза на тибия) – 2
- Аневризмална костна киста (дистален фемур) – 1
- Фиброзна дисплазия (проксимален фемур) – 1
- Остеокластом (дистален фемур) – 1
- Енхондром (проксимална фаланга на ръка) - 1

Ако при първоначалния преглед пациентът е с патологична фрактура, породена от лезията, и засегнатата кост няма опорни функции, провеждаме консервативно лечение до пълна консолидация на счупването. На втория етап пристъпваме към лечение на лезията.

Размерът на лезиите предоперативно се определя рентгенографски и в някои случаи с ЯМР(фиг.12).



Остеокластом на проксималния радиус ♀ 59 г.



Енхондром на проксималния хумерус ♀ 62 г.

Фиг. 12

## 2.2.5. Контраиндикации за операция с прилагане на СРС

- Тежки васкуларни или неврологични заболявания
- Бременност
- Некооперативни пациенти
- Пациенти с хиперкалциемия
- Пациенти с ренални проблеми
- Пациенти със злокачествени костни тумори
- Сегментни дефекти на дългите кости
- Инфекции

## 2.2.6. Хирургична техника

Разширеният кюретаж се осъществява през широк кортикален прозорец (фиг. 13) с дължина равна или по-голяма от тази на огнището, така че проксималният и дисталният полюс на лезията да бъдат под зрителен контрол. Патологичната тъкан се отстранява прецизно с кюрета (фиг. 14), при необходимост се използва и високоскоростен брус (трепан) (фиг. 15) за премахване на всички вътрекостни прегради, гребени, крипти и остеоосклеротични участъци, както и за достигане на труднодостъпни за кюретата зони. Обработката на кухината продължава до пълно отстраняване на туморната (патологичната) тъкан (фиг. 16), мембраните съпътстващи СКК, и освежаване на костните стени. Отваря се костномозъчния канал в дистална, респективно проксимална посока. При всички случаи кухината, резултат от кюретажа и обработена допълнително с водороден пероксид или кислородна вода, и накрая обилно иригирана с физиологичен разтвор, се запълва с гранули калциев хидроксиапатит, в част от случаите – с инжектируем имплант (фиг. 17 а, б). Има лезии, при което сме използвали и от двете форми. Преди имплантиране към гранулите се прибавят 5-10 мл кръв от пациента (фиг. 18), те се смесват до получаване на коагулоподобен материал, след което се имплантират в костната кухина. При използване на инжектируем СРС, пудрата от едната спринцовка в комплекта се смесва с органичния разтвор от другата, те се размесват в продължение на 2 минути, след което получения композит под формата на паста се инжектира в лезията чрез крайник. Достатъчността на запълването проверяваме с обикновена рентгенография в две проекции постреконструктивно, преди завършване на операцията. Хирургичната процедура завършва с поставяне на дренаж и възстановяване на тъканите.



Фиг.13 Оформяне на широк кортикален прозорец за достъп до лезията.

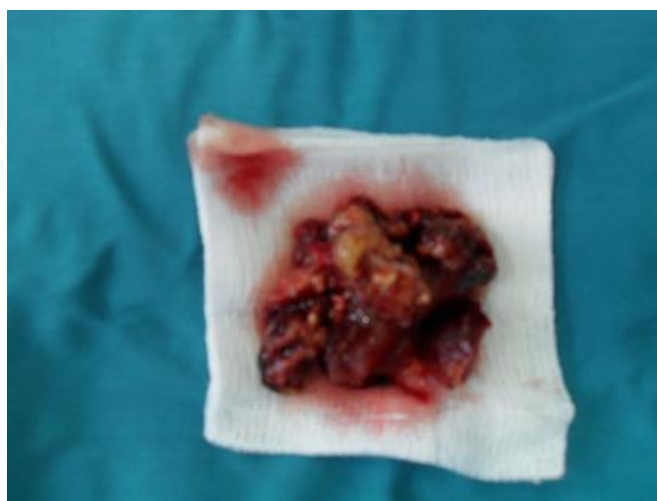
Обработка на костната кухина с кюрета и високоскоростен брус.



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16 Отстранена е туморната тъкан (в случая - остеокластом)

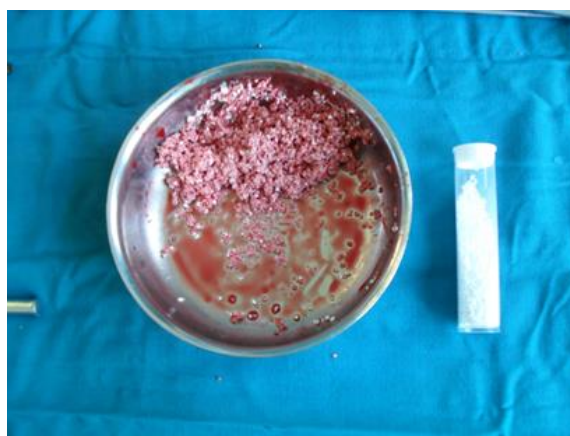


а) гранули двуфазен калциев фосфат (BCP) – 60% HA и 40% бета - TCP



б) инжектируем СРС (пудра HA).

Фиг. 17



Фиг. 18. Гранулите се смесват с кръв от пациента до получаване на коагулоподобен материал.



Фиг. 19. Кухината, получена след отстраняване на костния тумор, е плътно запълнена със синтетичния костен заместител.

При 67 пациенти сме използвали само гранули СРС (фиг. 20), при 25 - гранули в комбинация с инжектируем СРС, а при останалите 6 - само инжектируем имплант.



Фиг. 20

В случай на тумор, довел до патологична фрактура и завършила с неправилно срастване, преди лечението на лезията, едновременно с отстраняване на тумора, осъществяваме корекция на деформацията, запълване на кухината със синтетичен костен заместител и фиксиране на постигната правилна позиция чрез вътрешна синтеза (фиг. 21).



Енхондром с патологична фрактура, довела до деформация на проксималната фаланга

Корекция на деформацията, запълване с инжектируем графт и остеосинтеза с LCP

Фиг. 21 ♀43 г.

### 2.2.7. Следоперативно поведение

Когато лезията не е в опорна кост (горен крайник), но е налице силно изтъняване на кортикалиса и риск от заплашваща фрактура, следоперативно поставяме външна ортеза (брейс).

При всички пациенти, с имплантиран СРС, веднага в следоперативния период се провеждат рехабилитационни мероприятия. Когато лезиите са локализирани в горните крайници усилията са насочени към възстановяване на обема на движение в съседната става и тонизиране на мускулите. При локализации в долните крайници към тези мероприятия се добавят обучение в ходене с помощни средства и указания за степента на натоварване, съобразени с тези на оператора. Ограниченията на активността се отменят при наличие на радиографски данни за периферна частична резорбция на импланта и частично костно вращаване около него. Препоръки за пълно обременяване се дават в зависимост от вида на тумора, локализацията му в зона на натоварване или не, наличие на остеоинтеграция на импланта и костообразуване в костната кухина, предмет на лечението. Обикновено срокът е от 2 до 5 месеца, средно 2,5 месеца.

Функционалната оценка извършваме чрез Musculoskeletal Tumour Society Scoring System (MSTS) (табл. 4 и 5)

Таблица 4. Горен крайник

Точки	Болка	Функция	Емоционална оценка	Положение на ръката	Сръчност	Възможност за физическо натоварване
5	Без болка	Без ограничение	Ентусиазиран	Без ограничение	Без ограничение	Без ограничение
4	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
3	Умерена, без ограничение на активността	За ежедневна дейност	Удовлетворен	Без абдукция на рамото или проносупинация	Загуба на фините движения	Ограничено
2	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
1	Умерена, инвалидираща	Частично ограничена	Приемливо	Невъзможност за движение над талията (активна абдукция под 30°)	Невъзможност за върхов захват	Възможност за хранене
0	Тежка, инвалидираща	Без функция	Недоволство	Без движение	Невъзможен захват (пълна анестезия на ръката)	Невъзможност за хранене

Таблица 5. Долен крайник

Точки	Болка	Функция	Емоционална оценка	Помощни средства и ортези	Ограничения в ходенето	Нарушение в походката
5	Без болка	Без ограничение	Ентусиазиран	Без ограничение	Неограничено	Без
4	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
3	Умерена (без ограничение на активността)	За ежедневна дейност	Удовлетворен	Носене на брейс	Ограничено	Минимално (естетично)
2	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно	Междинно
1	Умерена, инвалидираща	Частично ограничена	Приемливо	Едно помощно средство	Ограничение на движението в дома	Видимо (с леко функционално ограничение)
0	Тежка, инвалидираща	Без функция	Недоволство	Две помощни средства	Движение с асистент или инвалидна количка	Тежко (със значително функционално ограничение)

## 2.2.8. Статистически методи

Използвани са следните методи за описание, представяне и анализ на данните.

### 1. Описателни методи

а) За параметрите, измервани по неметрични скали са дадени: абсолютна (брой) и относителна (%) честота.

б) За параметрите, измервани по метрични скали са дадени: брой на

случаите, средна аритметична, стандартно отклонение, минимална, максимална стойности и медиана.

## 2. Проверка на хипотези.

а) Коефициентът на корелация на Пирсън беше използван за установяване на силата на връзката между две метрични характеристики.

б) Точният Хи-квадрат критерий беше използван за проверка на хипотезите за връзка между неметричните характеристики.

## 3. Методи за моделиране.

Модел на логистичната регресия беше използван, за да се изчислят очакваните вероятности за благоприятен изход на интервенцията.

Навсякъде резултатът се приемаше за статистически значим, ако емпиричното ниво (р-стойността) беше по-малко от 0.05.

## 3. РЕЗУЛТАТИ

След напускане на болницата, пациентите обикновено се проследяват през 3 и 6 месеца. Интервалите се определят по преценка на хирурга, поради промени по време на оздравителния процес и/или възникващи усложнения.

№	Пол	Възраст	Диагноза	Локализация	Обем (cc)	Големина на кухината	Настъп. инкорп. /мес./	Настъп. резорб. /мес./	Срок на прослед. /мес./	Усложнение
1	Ж	8	СКК	1.1	60	голяма	12	60	60	-
2	М	11	СКК	1.1	36	голяма	9	9	9	-
3	М	25	СКК	8.2	42	голяма	12	60 (липсва пъл. рез.)	60	-
4	М	11	СКК	1.1	48	голяма	6	12	36	-
5	М	9	СКК	1.1	45	голяма	6	6	6	-
6	М	10	СКК	1.1	36	голяма	6	18	18	-
7	М	15	СКК	1.1	122	мн.голяма	9	60	60	фрактура
8	М	8	СКК	6	462	мн.голяма	12	24	51	-
9	Ж	9	СКК	1.1	53	голяма	12	24	60	-
10	М	10	СКК	1.1	60	голяма	9	12	18	-
11	М	11	СКК	1.1	188	мн.голяча	12	6	12	-
12	Ж	11	СКК	4.1	29	средна	3	-	3	-
13	М	18	СКК	4.1	48	голяма	6	9	6	-
14	М	22	СКК	3.1	60	голяма	6	12	12	-
15	М	8	СКК	3.1	140	мн.голяма	4	-	4	-
16	М	13	СКК	1.2	40	голяма	6	12	48	-
17	М	10	СКК	1.1	102	мн.голяма	3	-	3	-
18	М	13	СКК	1.1	90	голяма	5	-	5	-
19	М	11	СКК	1.1	90	голяма	5	-	5	-

20	М	13	СКК	3.1	72	голяма	5	12	27	-
21	Ж	23	СКК	4.1	40	голяма	4	12	12	-
22	Ж	18	СКК	1.1	120	мн.голяма	9	30	30	-
23	М	14	СКК	1.1	408	мн.голяма	12	-	48	-
24	Ж	9	СКК	1.1	30	средна	9	-	9	-
25	М	24	СКК	8.1	34	голяма	2	8	8	-
26	М	10	СКК	1.1	80	голяма	9	24	24	-
27	М	28	СКК	8.1	20	средна	6	24	24	-
28	Ж	12	СКК	1.1	60	голяма	6	18	18	-
29	М	15	СКК	1.1	54	голяма	6	15	15	-
30	М	4	СКК	1.1	64	голяма	непросл			-
31	М	11	АКК	4.1.1	33	голяма	12	6	60	-
32	М	23	АКК	4.1.1	30	средна	18	9	60	-
33	М	5	АКК	1.1	85	голяма	12	6	60	-
34	М	20	АКК	4.1.3	18	средна	6	6	6	-
35	Ж	6	АКК	3.1	110	мн.голяма	4	-	8	-
36	М	15	АКК	4.1.1	123	мн.голяма	6	54	60	-
37	Ж	16	АКК	6	60	голяма	6	12	24	-
38	М	23	ЕХК	7.3	2.6	малка	1	1	6	-
39	Ж	34	ЕХК	8.4	3	малка	3	6	6	-
40	Ж	32	ЕХК	7.2	4.7	малка	3	-	3	-
41	М	34	ЕХК	7.2	4.5	малка	3	-	3	-
42	Ж	26	ЕХК	7.3	3.8	малка	3	6	6	-
43	М	4	ЕХК	8.5	1	малка	3	-	3	-
44	Ж	36	ЕХК	7.3	2	малка	3	36	60	-
45	Ж	8	ЕХК	7.3	1	малка	непросл			-
46	М	17	ЕХК	1.1	60	голяма	6	24	36	-
47	Ж	62	ЕХК	1.1	36	голяма	3	42	48	-
48	М	17	ЕХК	7.3	2	малка	3	18	18	-
49	Ж	50	ЕХК	7.3	2	малка	3	-	3	-
50	Ж	10	ЕХК	3.1	40	голяма	6	36	36	рецидив
51	Ж	24	ЕХК	7.3	6	средна	3	-	3	-
52	Ж	57	ЕХК	1.1	50	голяма	6	12	12	-
53	Ж	8	ЕХК	3.1	84	голяма	4	11	60	-
54	Ж	43	ЕХК	7.3	2	малка	3	12	18	-
55	Ж	43	ЕХК	7.3	1.5	малка	непросл			-
56	М	40	ГКТК	4.1.1	145	мн.голяма	-	3	3	-
57	М	51	ГКТК	4.2.1	72	голяма	10	4	60	-
58	Ж	58	ГКТК	2.1	17	средна	-	-	60	фрактура рецидив
59	Ж	17	ГКТК	4.1.3	80	голяма	18	24	24	-
60	М	51	ГКТК	4.1.1	150	мн.голяма	9	12	12	-
61	М	39	ГКТК	4.1.3	120	мн.голяма	-	-	24	рецидив
62	Ж	29	ГКТК	3.3	115	мн.голяма	8	8	18	-
63	Ж	60	ГКТК	3.3	202	мн.голяма	6	18	27	-
64	Ж	59	ГКТК	4.1.3	150	мн.голяма	-	5	30	рецидив
65	Ж	61	ГКТК	2.1	64	голяма	12	12	18	-
66	Ж	65	ГКТК	3.2	112	мн.голяма			30	рецидив
67	М	9	ОО	3.1	2	малка	6	12	12	-
68	М	5	ОО	3.1	2	малка	6	27	27	-
69	Ж	8	ОО	3.1	2	малка	8	36	36	-
70	М	19	ОО	3.1	2	малка	3	5	5	-
71	М	15	ОО	1.1	2	малка	6	6	15	-
72	М	14	ХБ	3.3	22	средна	3	12	27	-
73	Ж	36	ХБ	1.1	18	средна	6	12	12	-
74	М	15	ХБ	4.1	12	средна	12	9	12	-
75	Ж	61	ХБ	1.1	24	средна	непросл.			-
76	М	13	ХБ	3.3	28	средна	3	9	15	-

77	Ж	42	ХБ	3.3	18	средна	3	9	24	-
78	М	13	ФД	4.1.2	149	мн.голяма	непросл.			-
79	М	25	ФД	3.1	548	мн.голяма	12	48	48	-
80	М	40	ФД	4.1.3	14	средна	непросл.			-
81	М	44	ФД	3.1	82	голяма	3	6	6	-
82	Ж	9	НОФ	4.1.3	18	средна	12	3	60	-
83	М	14	НОФ	4.1.3	28	средна	непросл.			-
84	Ж	9	ЕОГ	2.1	2	малка	3	-	3	-
85	Ж	38	ЕОГ	3.1	12	средна	3	-	18	-
86	М	9	ЕОГ	4.1.2	42	голяма	9	12	24	-
87	Ж	42	ЕОГ	1.2	16	средна	6	-	15	-
88	М	16	ЕОГ	4.1.2	10	средна	непросл.			-
89	М	59	ВКГ	1.3	5	малка	1	12	12	-
90	Ж	55	ВКГ	2.2	4	малка	12	12	24	-
91	М	54	ВКГ	4.2.3	6	средна	6	9	18	-
92	М	22	ДХК	1.1	190	мн.голяма	12	52	52	-
93	М	49	ДХК	3.3	12	средна	12	30	30	-
94	М	62	ДХК	4.1.2	96	голяма	6	12	12	-
95	Ж	22	ХМФ	4.1.1	180	мн.голяма	6	6	6	-
96	М	59	Ксантом	2.1	12	средна	непросл.			-
97	М	36	Гломангиом	7.3	1	малка	непросл.			-
98	М	17	Ollier	1.1	63	голяма	9	12	24	-
				7.2	4	малка	3	6	24	-
				7.3	3	малка	3	6	24	-

Табл. 6.

Проследяването на пациентите е от 3 месеца до 60 месеца (средно 36) (табл. 6). От групата за наблюдение, поради неявяване на контролни прегледи и/или непълна документация, отпаднаха 11 пациенти със следните лезии: СКК – 1, АКК – 1, хондробластом – 1, енхондром – 2, фиброзна дисплазия – 2, еозинофилен гранулом – 1, неосифициращ фибром – 1, гломангиом – 1, ксантом – 1 (табл. 7).

СКК	1
АКК	1
Хондробластом	1
Енхондром	2
Фиброзна дисплазия	2
Еозинофилен гранулом	1
Неосифициращ фибром	1
Гломангиом	1
Ксантом	1

Табл. 7.

Оценяването извършваме чрез клиничен преглед и рентгенографии.

В 93.1 % от случаите отчитаме, че е настъпило елиминиране на

костната кухина чрез добро костообразуване и остеоинтеграция на импланта, довели до излекуване на заболяването.

Абсорбцията на кристалите НА е много бавен процес, даже и след 3 годишно проследяване много малко кристали са абсорбирани. Костното врастване и костообразуването около кристалите НА, обаче е отлично. Обикновено наблюдаваме периферна резорбция на графта с постепенна прогресия към центъра.

Използваме класификацията на Renuka et al. (2005), при която отчитаме следните рентгенологични етапи при инкорпорацията на присадката:

Етап I: наличие на очевидни граници

Етап II: наличие на неясни граници

Етап III: очевидна инкорпорация

При малките лезии инкорпорацията е по-бърза (до 3 месеца), докато при по-големи лезии в дългите кости инкорпорацията тя е непълна и след 24-30 месеца.

Обикновено наблюдаваме настъпване на клиничното оздравяване преди рентгенологичното, подобно на Saikia et al. (2008). Средното време за възстановяване на предоперативната функция при лезии, локализирани в горните крайници е 2 месеца, докато при локализации в костите на долните крайници – 3-4 месеца (Табл. 8 и 9).

Проведохме също така и светлинномикроскопско изследване на синтетичния костен графт, в условията на рецидив на остеокластом. В повечето области на препаратите от светлинната микроскопия наблюдавахме, че гранулите на синтетичният костен графт са заобиколени от компактна кост с добре представени остеоци, както и кръвоносни съдове и фиброзна тъкан, врастващи в порите на присадката. Наред с тях се наблюдава и патологична тъкан, представена от рецидив на гигантоклетъчният тумор на костта. На базата на нашите наблюдения смятаме, че използването на костен заместител при кюретаж на доброкачествените костни тумори е една добра и безопасна алтернатива. Трябва да се отбележи обаче, че синтетичният алографт въпреки, че е

добре включен в околната компактна костна тъкан, не е абсорбиран напълно в конкретния случай (фиг.21). Може би след по-дълъг от наблюдаваният период би настъпила пълната му трансформация в жизнеспособна костна тъкан, което е предмет на бъдещи изследвания в тази насока.

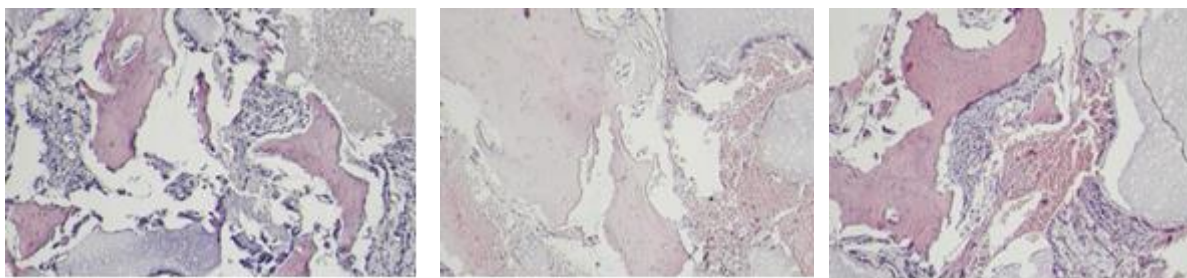
		Брой	%
Пол	жена	39	39,8
	мъж	59	60,2
	Общо	98	100,0
Диагноза	Ollier	1	1,0
	АКК	7	7,1
	ВКГ	3	3,1
	ГКТК	11	11,2
	Гломангиом	1	1,0
	ДХК	3	3,1
	ЕОГ	5	5,1
	ЕХК	18	18,4
	Ксантом	1	1,0
	НОФ	2	2,0
	ОО	5	5,1
	СКК	30	30,6
	ФД	4	4,1
	ХБ	6	6,1
	ХМФ	1	1,0
	Общо	98	100,0
	Локализация	1.1	28
1.2		2	2,0
1.3		1	1,0
2.1		4	4,0
2.2		1	1,0
3.1		13	13,0
3.2		1	1,0
3.3		6	6,0
4.1		4	4,0
4.1.1		6	6,0
4.1.2		4	4,0
4.1.3		7	7,0
4.2.1		1	1,0
4.2.3		1	1,0
6		2	2,0
7.2		3	3,0
7.3		11	11,0

	8.1	2	2,0
	8.2	1	1,0
	8.4	1	1,0
	8.5	1	1,0
	Общо	100	100,0
Големина на кухината	малка	23	23,0
	средна	22	22,0
	голяма	35	35,0
	мн.голяма	20	20,0
	Общо	100	100,0
Усложнения	не	94	94,0
	рецидив	6	6,0
	Общо	100	100,0

Табл. 8.

	Средна	Мин.	Макс.	Медиана	Ст.откл.
Възраст (год.)	25,4	4,0	65,0	17,5	18,0
Обем (куб.мм)	63,2	1,0	548,0	38,0	88,4
Настъп. инкорп. (мес.)	6,7	1,0	18,0	6,0	3,7
Настъп. резорб. (мес.)	17,1	1,0	60,0	12,0	14,7

Табл. 9.



Фиг. 21

Оценката по MSTS е 99% (98-100) от очакваната функция. Нито един пациент не се е оплакал от локална болка при окончателното проследяване.

Инфекциозни усложнения не сме наблюдавали. Не открихме отхвърляне на кристалите НА.

Липсваха алергични усложнения, както и усложнения, свързани с импланта.

## 4. КЛИНИЧНИ СЛУЧАИ

### 4.1. Солитарна костна киста



диагностична



постоп.



3 мес. постоп.



6 мес. постоп.



12 мес. постоп.



30 мес. постоп.



36 мес. постоп.



48 мес. постоп.



60 мес. постоп.

Фиг. 22 ♀ 8 г.

Пълна инкорпорация на графта с остеогенеза и елиминиране на костната кухина

## 4.2. Енхондром



диагностична



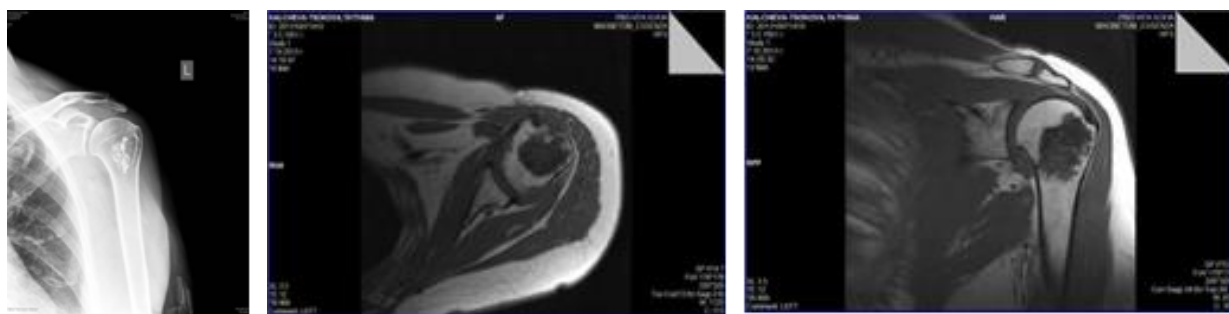
постоп.



48 мес. постоп.

Фиг. 23 ♀ 9 г.

Налице е резорбция на графта и пълно заличаване на костната кухина, с оформяне и на костни гредички, довели до напълно излекуване на тумора.



Предоперативно изследване с ЯМР



постоп.

12 мес. постоп.

18 мес. постоп.

30 мес. постоп.

42 мес. постоп.

Фиг. 24 ♀ 62 г.

При това проследяване ясно проличава прогрессиращата от периферията към центъра резорбция на графта. На последната рентгенография се вижда новообразуваната кост.

### 4.3. Остеокластом



3 мес.



60 мес.постоп. - пълна инкорпорация с елиминиране на костната  
кухина

Фиг. 25 ♂ 49 г. Остеокластом в главата на фибулата.

#### 4.4. Хондробластом



3 мес. постоп.



9 мес. постоп.

Фиг. 26 ♂ 12 г. Хондробластом в дисталната епифиза на фемура –  
инкорпорация на графта и елиминиране на кухината

## 5. УСЛОЖЕНИЯ

### Усложнения (6.9%) - 1 фрактура при СКК и 5 рецидива на тумори

1. Една патологична фрактура при СКК (1.1%), при пациент на 15 г. настъпи 30 месеца постоперативно. Тя бе третирана консервативно чрез имобилизация, което доведе до консолидация на счупването и излекуване на кистата с постигане на пълна функция в раменната става. Рентгенографски наблюдавахме пълна резорбция на импланта, което всъщност е единственият случай (1.1%) с такава еволюция на присадъка (фиг.27).

2. Пет рецидива на тумори (5.7%) – при четирима пациенти с остеокластоми и един с енхондром. Те са диагностицирани с рентгенографии и КАТ, и потвърдени с биопсия.

Пациентка (Г.А.) на 59 г. с остеокластом в проксималния край на дясната лъчева кост. Оперирана е чрез интралезионален кюретаж и запълване на костния дефект с инжектируем СРС. Шест месеца постоперативно настъпи рецидив, поради което извършихме реоперация – резекция на костта ведно с рецидива. 48 месеца следоперативно липсват рецидив и болка, движенията в лакътната става са запазени (фиг. 27).

Мъж (Т.К.) на 39 г. с остеокластом в дисталната тибия, лекуван с кюретаж и имплантиране на СРС гранули. 6 мес. постоперативно настъпи рецидив, диагностициран рентгенографски и чрез КАТ. Проведохме също реоперация – отстраняване на импланта и запълване с РММА. Следоперативно е проведена терапия с Denosumab. На контролен преглед 6 мес. постоперативно липсват болки, походката е самостоятелна и без накуцване, движенията в съседната глезенна става са в пълен обем

Пациентка (С.А.) на 59 г. с остеокластом отново в дисталната тибия, лечението на който бе чрез широк интралезионален кюретаж и запълване с гранули СРС. Рецидивът бе диагностициран 12 месеца постоперативно с рентгенография и КАТ. При реоперацията имплантът бе отстранен и костната кухина се запълни с РММА. Прави впечатление рентгенографски и интраоперативно добрата инкорпорация на гранулите с областта на медиалния малеол, поради което те не се отстраниха. Проведе се и лечение с Denosumab по схема. Девет месеца следоперативно липсват рецидив и болка, походката е без помощни средства, няма ограничение в

обема на движение на глезенната става(фиг.29).

Жена (Д. И.) на 65 г. с остеокластом в лявата бедрена кост, разположен диафизарно и опериран чрез кюретаж и запълване на костната кухина с СРС гранули. Поради заплашваща фрактура костта бе укрепена с права LCP. 8 месеца постоперативно настъпи рецидив, потвърден чрез биопсия. Проведено беше неадювантно лечение с Denosumab по схема, довело до фиброзиране на тумора. Пациентката се придвижва самостоятелно, липсват болки, движенията в колянната става са в пълен обем.

Понастоящем и четиримата пациенти са без рецидив на тумора, без болки, със самостоятелна походка и пълна функция на съседната става (оценка по MSTS – 30 точки или 100%).

Пациентка на 10г. с енхондром, локализиран в шийката на лявата бедрена кост. Рецидивът настъпи 40 месеца след интралезионален кюретаж и запълване с гранули СРС. Реоперацията се осъществи чрез широк интралезионален кюретаж и имплантиране отново на СРС гранули. По време на последния контролен преглед - 12 месеца постоперативно, пациентката е без рецидив и болки, с ограничени вътрешната ротация и аддукция в тазобедрената става (оценка по MSTS – 29 точки или 97%)(фиг.30).

При една пациентка на 62 години с киста в петната кост, лекувана с кюретаж и имплантиране на гранули СРС, настъпи постоперативна ръбцова некроза, дължаща се на трофични промени в околните меки тъкани, резултат от постфлебитен синдром. След ексцизия на некротичните тъкани и вторичен шев, раната зарастна без усложнения.

### 5.1. Патологична фрактура (1.1%) – при солитарна костна киста



3 мес. постоп.



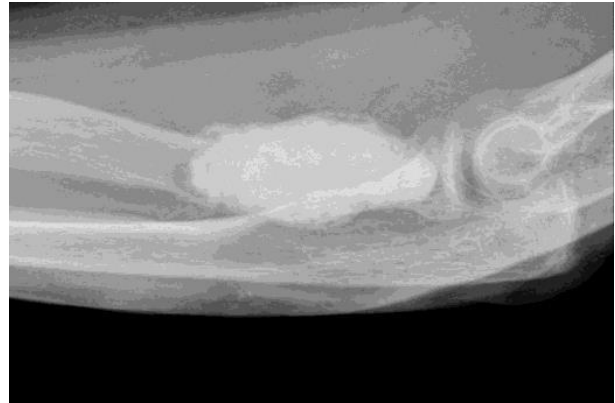
9 мес. постоп.



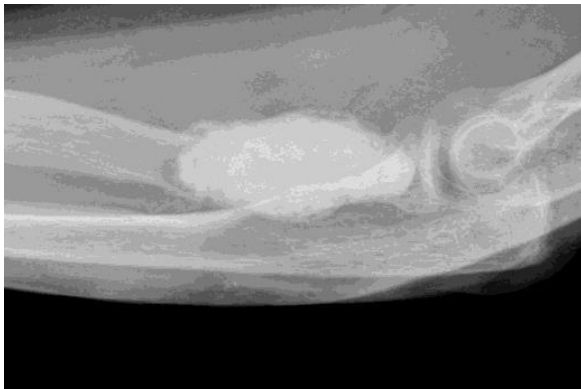
30 мес. постоп.

Фиг. 27 ♂ 15 г.

## 5.2. Рецидиви – остеокластоми



3 мес. постоп.



6 мес. постоп.



ЯМР

резекция на проксималния радиус



48 мес. постоп.- без рецидив

Фиг. 28 ♀ 59 г.



Остеокластом

постоп

3 мес. постоп.



5 мес. постоп.

8 мес. постоп

12 мес. постоп.  
(рецидив)



постоп. (PMMA)

9 мес. постоп – без рецидив

Фиг. 29 ♀ 59 г.

### 5.3. Рецидиви – енхондром



3 мес.



9 мес.



40 мес. постоп. - рецидив



12 мес. след реоперацията –  
инкорпорация на графта

MSTS 97% (29г.)

Фиг. 30 ♀ 10 г.

## 6. ОБСЪЖДАНЕ

### 6.1.Обсъждане на качествата на синтетичните костни заместители

Прилагането на синтетичните костни заместители за запълване на костните кухини, получени при лечението на доброкачествените първични костни тумори и тумороподобните заболявания, е иновативен метод в съвременната ортопедия. Независимо, че калциевофосфатните керамики са известни от началото на миналия век, широкото им приложение започва след 1980 година, поради което данните с дългосрочни резултати с имплантирани керамики са ограничени. Използването им в хирургичните реконструктивни техники все повече се налага с цел да се избягнат недостатъците на автографтите и алографтите и неблагоприятните ефекти от използването им.

Първите изискват провеждане на допълнителна операция с възможен последващ козметичен дефект и крият риск за т.нар. донор сайт морбидност. Независимо от доказаните безспорни остеогенетични качества на графта („златен стандарт“ в костната имплантология), количеството обикновено е недостатъчно. Например от хълбочното крило е възможно да бъдат доставени до 10 cc автоложна кост, а проксималната метафиза на тибията може да осигури не повече от 11 cc.

Използването на алографтите – замразени, деминерализирани, лиофилизирани е свързано с риск от инфекции и трансмисивни заболявания. Имплантът е с несигурно качество, без възможности за добра постоперативна механична сила.

Костните заместители, композирани от НА са алтернатива за избягване на тези усложнения. Към тях принадлежат калциевият хидроксиапатит (НА) и бета трикалциевият фосфат ( $\beta$ -ТСР) и могат да бъдат получени от природни източници – различни морски видове, говежди произход, и синтезирани.

Хидроксиапатитът е калциев фосфат, подобен на човешката костна тъкан в морфологията и състав, с хексагонална структура и стехиометрично отношение Са/Р, идентично на костния апатит.

Важна характеристика на НА е неговата стабилност в сравнение с други калциеви фосфати. Термодинамично хидроксиапатитът е най-

стабилното калциевофосфатно съединение при физиологични условия като температура, рН и състав на телесните течности.

Идеалният графт в костното пространство би бил структурно опорен, да съответства на кухината и бързо ремоделируем в естествените тъкани.

СРС са макропорьозни материали със състав, подобен на кристалната фаза на костта, като се използват в различни форми за запълване на костни кухини и дефекти – гранули, паста, разнообразни геометрични форми. Тяхната пореста структура позволява пълна пенетрация на биологични течности и клетки.

Притежават остеокондуктивно действие, при което частично резорбираният графт действа като скеле за прорастване на кост и кръвоносни съдове в костната кухина. Формирането на кост настъпва през импланта и възниква едновременно с неговата резорбция. Хистологично е доказано, че СРС е остеогенен, като две седмици след инжектирането му почти цялата повърхност е покрита с кост. Полученият костноциментен композит претърпява ремоделиране във времето в модел, качествено подобен на ремоделиране на нормалната кортикална и спонгиозна кост. Механични тестове доказват, че след 8 седмици тибия, лекувана с цимент, постига 100% от усуквателната сила на контралатералната, контролната тибия, без да е прораствнала фиброзна тъкан между костта и цимента и без да е имало данни за остро възпаление.

Полезността на НА се определя от диаметъра на порите му, както и от отношението Са/Р. Минимален размер на порите от 100 микрона е оптимален за растежа на костта (за предпочитане – 150-200 микрона). При НА отношението Са/Р е 1.67, при  $\beta$ -ТСР – 1.5.

Макропорьозността усилва костното възстановяване, доказана е бавната резорбция на НА и по-лесната резорбция на  $\beta$ -ТСР. Въпреки лошите механични качества на макропорестата керамика преди имплантацията, добрите клинични и радиографични резултати предполагат подобрене на тези качества в композита новоформирана кост/керамика след имплантацията.

Според Evaniew N et al. (2013) времето за регенерация зависи от

няколко фактора:

- възраст на пациента
- хигиена на пациента
- консумация на алкохол
- мястото на имплантиране
- васкуларизация на костта домакин
- първичната стабилност на обекта
- размера на запълвания дефект
- използваната хирургична техника

Пак според същия автор пълна рентгенографска резорбция и нова костна инкорпорация се наблюдават до 5 месеца след операция с калциев фосфат.

За сравнение, инкорпорацията на микрочастица костен алогографт може да отнеме повече от 1 година .

Докладвана е и възможност за добавяне на противоракови лекарства като метотрексат, цисплатина и доксорубицин към хидроксиапатит цимент за лечение на костни тумори или костни метастази. През 1990 г. Wu et al. за първи път докладват за продължителното освобождаване на цисплатина и доксорубицин от хидроксиапатит и супресия на туморния растеж при използване на костен цимент, импрегниран с доксорубицин в модел на сарком на плъх. След това са публикувани още няколко доклада относно системите за доставяне на противоракови лекарства, заредени в хидроксиапатит.

Itokazu et al. през 1996 г. съобщават за продължително освобождаване на доксорубицин от блокове на хидроксиапатит, натоварени с този медикамент, като се използват методи на центрофугиране.

Takayuki et al.(2006) проучват възможността за използване на зареден с доксорубицин СРС (цилиндри) като нов материал, който може да освободи медикамента, както и да запълни постоперативен костен дефект.

Описват също така и характеристиките му : 1) гелната форма на СРС може да се използва за запълване на костни дефекти чрез инжектиране през малък разрез, 2) костните разраствания постепенно проникват в СРС и след това го заместват, 3) СРС е химически стабилен при стайна температура. Данните на автора показват, че силата на натиск върху цилиндрите на СРС не намалява, когато се натовазва с доксорубицин, и че СРС, зареден с него може да е полезен като пълнеж материал. Но е важно да се отбележи, че образуването на кост около СРС, натоважен с доксорубицин, е протичало по - бавно от това около чистия СРС. По подобен начин костни образувания, проникващи в калциевофосфатни цименти, могат да се появят на по-късен етап в зареден с доксорубицин СРС.

Sohial et al. (2008) докладват за значително по-малка болка при пациенти с фрактури, при лечението на които е приложен калциев фосфат, в сравнение с такива, с лекувани без имплант.

В нашето проучване сме използвали Graftys ВСР гранули (НА 60% и 40%  $\beta$ -ТСР) и Graftys Quickset. Последният е калциев фосфат цемент с висок вискозитет, с механични свойства, сходни с тези на костта, доставен в двойна спринцовка (прах калциеви соли и хидроксипропилметилцелулоза - НРМС) и воден разтвор на основата на фосфат( $\text{Na}_2\text{PO}_4$ ). Смесването на тези 2 компонента води до инжектируема паста, която се втвърдява *in vivo*. Крайният продукт, образуван по време на реакцията на нанасяне, е калциев апатит, който много прилича на минералната фаза на естествената кост.

Graftys Quickset е иновативен, безвреден и напълно синтетичен заместител на костните импланти, който предотвратява риска от предаване на инфекциозните заболявания.

Graftys Quickset е инжектируем, самоустойчив, макропорест калциевофосфатен костен графт (синтезиран през 2008 г.).

Graftys Quickset достига окончателното си втвърдяване след 24 ч при 37 гр. С.

Не е установена промяна на безопасността и ефикасността на Graftys Quickset в комбинация с други устройства.

## **6.2. Дискусия относно индикациите за лечение, избора на оперативната техника и резултатите**

Хирургичната техника, която приложихме при всички наши пациенти в проучването, е интралезионален кюретаж, използван рутинно при лечението на доброкачествени костни лезии – първични костни тумори и тумороподобни заболявания, както и при low grade хондросаркоми, последван от запълване на костната кухина със синтетичен костен заместител – достатъчна и доказана хирургична процедура за постигане на отлични крайни резултати и пълно излекуване на заболяванията. Не сме прилагали композитни импланти, съставени от СРС и костен мозък, алографт, автоприсадъци.

При повечето тумороподобни заболявания и нискоактивните ПКТ – енхондром, ксантом, остеоид остеома извършваме обикновен кюретаж, докато при локално агресивните като АКК, остеокластом, хондробластом – широк кюретаж.

Вътрешна фиксация сме извършвали само при риск от фрактура.

В нашето проучване с тази хирургична техника не сме лекували low grade хондросаркоми.

От статистическите данни става видно, че най-много операции са извършени в проксималния край на раменната кост и това е обяснимо с големия брой солитарни костни кисти в изследването, тъй като тази кост е едно от предилекционните места на лезията (50 % срещу 18 – 27 % за проксималния фемур). Следват бедрената кост (20 лезии), където са локализирани също костни кисти, остеоид остеоми и част от остеокластомите, и костите на подбедрицата - с общо за тибията и фибулата 23 тумора (главно остеокластоми, аневризмални костни кисти и неосифициращи фиброми).

Средно инкорпорацията на графта е настъпила за 6.7 месеца (съпоставима с данните на Evaniew N et al., най-рано – 1 месец при малките костни лезии (енхондроми на костите на ръката), а най-късно – 18 месеца при големите и много големите костни кухини.

Ние считаме, че инкорпорацията и преустройството на синтетичните костни заместители, които използваме в това проучване, не се влияят от

вида на тумора и тумороподобното заболяване. Значение за това има главно обемът на костната кухина.

Nikhil et al. през 2011 г. в своята студия съобщават, че при по-малък обем на импланта – патела, метакарпални кости и фаланги, резорбцията и инкорпорацията на нова кост настъпват по-бързо. Това те отчитат в рамките на 1 година.

Настъпилата резорбция и заместването на присадката с кост е сигурен белег за липсата на рецидив и произтичащото от това пълно излекуване на заболяването. Понякога обаче, резорбцията е непълна в продължение на месеци, но очевидната инкорпорация на графта, костообразуването, липсата на оплаквания(основно болка), и връщането на пациента към предоперативните дейности, са показател за елиминирането на лезията. Нашето проучване също го потвърждава.

Ние не отчетохме нито един рецидив при малките литични огнища, които са основно енхондромите на костите на ръката, но по един е настъпил при средните и големите костни кухини.

### 6.3. Дискусия относно усложненията

Изхождайки от таблицата (табл. 10) приемаме, както по-горе споменахме, че има пряка връзка между големината на кухината и рецидивите.

#### Големина на кухината \* Усложнения Crosstabulation

Count		Усложнения		Total
		Не	Рецидив	
Големина на кухината	малка	23	0	23
	средна	21	1	22
	голяма	34	1	35
	мн.голяма	16	4	20
Total		94	6	100

Табл. 10.

При много големите кухини рецидивите са 4 - това са костите, в които са се развили остеокластоми – туморите с подчертана локална агресивност. От 11 оперирани с интралезиялен кюретаж и последваща остеопластика

със СКЗ остеокластоми, процентът на нашите рецидиви е 36. Тези резултати са напълно сравними и сходни с рецидивите при този тумор, съобщени в литературата (без адювант до 65%; с адювант до 27%), като са различни при отделните изследователи (Szendrői, 2004; Balke и съавт., 2008 г.). Този анализ подкрепя и нашите изводи, че видът на импланта не влияе върху биологичното поведение на тумора.

Почти сигурно е, че няма връзка между възрастта на пациентите и усложненията, които ние наблюдаваме (табл. 11).

Връзката между възрастта на пациентите и усложненията, макар и статистически значима ( $r=0.225$ ,  $p=0.024$ ) е много ниска, за да бъде приета като детерминанта за изхода.

		Възраст (год.)	Обем (куб.мм)
Усложнения	Pearson Correlation	0,225	0,087
	Sig. (2-tailed)	0,024	0,390
	N	100	100

Табл. 11.

Много е важно да се отбележи, че при настъпването на рецидив винаги забелязваме едни и същи характерни рентгенови белези, независимо от вида на тумора или тумороподобното заболяване. От страната на здравата кост се появява нарастващо просветляване, съпътствано от интензивна периферна резорбция на гранулите графт. Към това като се добавят появилият се болков синдром, резултатите от КАТ и/или ЯМР, приемаме, че със сигурност се касае за рецидив. В нашето изследване при нито един случай не сме отчели объркване на настъпващ рецидив с интерпретацията на графта по време на рентгенологично проследяване на процеса на инкарпорацията му, както за това заострят вниманието Nikhil et al. през 2011г. В нито един момент не сме срещали затруднения при диагностициране на рецидивите.

Проследявайки рентгенографските трансформации на графта ние наблюдаваме по-бърза резорбция на  $\beta$ -ТСР и по-бавна такава на НА.

Данните в нашето проучване показват връзка между появата на усложнения и големината на кухината ( $\chi^2$ -квадрат = 6.47,  $p = 0.030$ ). Не се откриха други изходни параметри, които да оказват влияние върху

крайния резултат.

Извън обследвания период наблюдавахме още 2 усложнения – фрактури в проксималния хумерус при двама пациенти, оперирани поради доброкачествени костни лезии. Първият е мъж на 22 г. с доброкачествен хистиоцитом в дясната раменна кост, лекуван с интралезионална ексцизия и имплантиране в костната кухина на гранули ВСР. Фрактурата настъпи 15 месеца постоперативно. Във вторият случай се касае за младеж на 14 г. със солитарна костна киста в десния хумерус и използване на същите хирургична техника и графт. Фрактурата настъпи 30 месеца постоперативно, като и двете са причинени от директна енергийна травма. Фрактурите бяха лекувани консервативно чрез имобилизация с ортеза, в резултат на което настъпи пълна консолидация – в първия случай след 3 месеца, във втория – след 2 месеца, с последващо пълно възстановяване на движенията в раменната става. Функционалната оценка по MSTS и в двата случая е 30 точки (100%).

Анализирайки тези казуси, ние заключаваме, че в зоната на имплантация на синтетичния графт е настъпило нормално костообразуване с наличие на качествена кост, довела до остеогенеза, завършила с пълна консолидация на двете счупвания. Това е пряко и категорично клинично доказателство за остеокондуктивните качества на синтетичния костен заместител.

Най-неприятният факт в хода на лечението на едно заболяване са настъпилите усложнения. Това се отнася не само за пациента, но и за лекарския екип, провеждащ терапията.

При окончателното проследяване в края на нашето проучване нито един пациент не се е оплакал от локална болка. Изключение правят рецидивите, при които болковият синдром е водещ.

Инфекциозни усложнения не сме наблюдавали. Не открихме отхвърляне на кристалите синтетичен графт.

Липсваха алергични усложнения, както и усложнения, свързани с импланта.

При една пациентка на 62 години с киста в петната кост, лекувана с интралезионална ексцизия и запълване на костната кухина с гранули СРС, настъпи ръбцова некроза в ранния постоперативен период, дължаща се на трофични промени в околните меки тъкани, резултат от постфлебитен синдром. След ексцизия на некротичните тъкани и налагане на вторичен шев, раната зарастна без компликации.

Усложненията в нашата серия са в пряка зависимост и резултат главно на биологичното поведение и хода на основното заболяване.

Те съставляват 6.9 % от серията, като включват 1 фрактура и 5 рецидива.

Фрактурата (1.1 %) настъпи при младеж на 15 г. със солитарна костна киста в проксималния край на лявата раменна кост, 30 месеца след проведеното хирургично лечение (фиг.27). Понякога, в периода на проследяване, ние наблюдаваме израстване на костта, изпреварващо костообразуването, като по този начин под импланта се образува костна кухина, често пъти много малка, но с достатъчно изтънен кортикалис, предпоставка за патологична фрактура, какъвто е този случай. Проведохме консервативно лечение чрез имобилизация с ортеза, довело до консолидация на счупването и пълно възстановяване на функцията на раменната става. Функционалното оценяване по MSTS е 30 точки (100 %). Рентгенографията по време на инцидента показва пълна резорбция на импланта и това е единственият такъв случай в серията.

Друго усложнение, което наблюдавахме са 5 рецидива, съставляващи 5.7 % от проследените пациенти - в 4 случая с остеокластом и 1 с енхондром. Те са диагностицирани рентгенографски, с КАТ и ЯМР при един от остеокластомите, и всички са потвърдени чрез хистологично изследване.

Първият рецидив е при жена на 59 г. с ГКТК в проксималния радиус, лекуван с интралезионален кюретаж и запълване с инжектируем графт (Graftys Quiskset) (фиг.28). Шест месеца постоперативно е диагностицирана фрактура и подозрителни данни за рецидив (вижда се ивица на просветляване около графта). ЯМР и биопсията потвърждават наличието на рецидив на заболяването. Проведената реоперация – резекция на костта ведно с рецидива, е причина 48 месеца постоперативно

пациентката да е без болка, без данни за рецидив и със запазени движения в съседната лакътна става. Оценката на функцията по MSTS е (100%-30 т.)

Вторият и третият рецидив също са настъпили при ГКТК и са сравнително идентични помежду си - с локализация в дисталната метаепифиза на тибията. Първият от тях е при пациент на 39 години с хирургия , включваща широка интралезионална ексцизия и запълване на кухината с гранули калциев фосфат (фиг.29). Шест месеца постоперативно настъпи рецидив с болков синдром и е диагностициран с рентгенография и КАТ. При проведената реоперация бяха отстранени гранулите СКЗ и се имплантира РММА. По този начин разчитаме и на допълнителната термонекроза, настъпваща при полимеризацията на цимента. Постоперативно лечението се допълни с Denosumad – по схема. Понастоящем, вече 24 мес. постоперативно, липсват болка и локален рецидив, походката е самостоятелна и без накуцване, движенията в глезенната става са в пълен обем. Функционалното изследване по MSTS е 30 т (100 %).

Третият пациент с рецидивирал остеокластом е жена на 59 г. с използвани за имплантация гранули СРС и настъпил рецидив 12 месеца постоперативно. Диагнозата бе поставена чрез рентгенографично изследване и КАТ, потвърдена и хистологично. По време на реоперацията за отстраняване на графта, интраоперативно направи впечатление отличната инкорпорация на гранулите с областта на медиалния малеол и тяхното отстраняването се оказа невъзможно, пък и ненужно. Допълнително при пациентката се проведе терапия с Denosumad – по схема. 24 месеца след операцията тя е без рецидив, без болков синдром и оценка по MSTS – 100%.

Последният рецидивирал ГКТК е при жена на 65 г., с нетипична локализация – диафизата на бедрената кост и опериран с широк интралезионален кюретаж и имплантиране на гранули СРС. Поради риск от фрактура костта се укрепя с LCP. 8 месеца постоперативно е диагностициран рецидив, проявяващ се с познатото на рентгенография просветляване около графта и периферна резорбция на гранулите, потвърден и хистологично. При пациентката се проведе следоперативна терапия с Denosumad, която продължава и понастоящем с рентгенови данни за костообразуване в зоната на рецидива, без болка, с пълна функция в съседната колянна става (MSTS 100%).

В проучването наблюдавахме и един рецидив при енхондром, локализиран в шийката на бедрената кост на 10 годишно момиче (фиг.30). Той настъпи 40 месеца след интралезионален кюретаж и използване на гранули СРС за графт, и рентгенологично се прояви отново с наблюдаваното от нас просветляване от страна на здравата кост и периферна резорбция на гранулите имплант. Проведохме реоперация с пълно отстраняване на присадката, прецизен кюретаж на костната кухина и запълване отново с гранули ВСР. Понастоящем, 24 месеца постоперативно, пациентката е без рецидив и болки, но с накуцване, с ограничени вътрешна ротация и аддукция в тазобедрената става(оценка по MSTS – 29 точки или 97 %).

При оперативното лечение на първичните костни тумори и тумороподобните заболявания с употребата на синтетичните костни заместители за импланти ние смятаме, че постоперативното проследяване трябва да продължи и след пълната инкорпорация на графта, поради риска от рецидив и след това. Необходимо е да се убедим чрез рентгенографии в пълното костно преустройство на графта, с оформяне на костни гредички, допълнени от възстановена функция в съседната става и липсата на оплаквания. Това наше заключение важи с особена сила за локално агресивните бенигнени лезии (остеокластоми, аневризмални костни кисти, хондробластоми).

#### **6.4.Сравнение на собствените резултати с тези от други проучвания**

През 1994 г. Aho et al. анализират резултатите си от проучване на 24 пациенти с доброкачествени костни тумори, лекувани с приложение на алографт, като проследяването е било 72 месеца. Авторите отчитат 4 % инфекциозни усложнения, сравнително висок процент на патологични фрактури – 29 и нито един настъпил рецидив в серията. Функционалната оценка по MSTS е 83 %.

През 2001 г. Gitelis et al. докладват собствените си резултати от приложението на калциев сулфат след кюретаж, извършен също на доброкачествени костни тумори при 23 пациенти. При проследяване от 21 месеца те отчитат 4 % рецидиви, нито едно инфекциозно усложнение, и нито една патологична фрактура. Оценката по MSTS – 98%.

Друго проучване – Hirata et al. 2006 г. обхваща 53 пациенти също с бенигнени лезии, лекувани с трикалциев фосфат. Не е съобщен периода на проследяване, но авторите докладват 4% рецидиви, 0 % инфекции и 0% патологични фрактури, с функционална оценка по MSTS – 100%.

През 2004 г. Kelly и Wilkins анализират една скромна серия от 15 доброкачествени костни лезии, проследени само в продължение на 6 месеца. За имплант е използван калциев фосфат. Техните резултати са : 7% инфекциозни усложнения, 7% следоперативни фрактури и 4% рецидиви. Оценката по MSTS е 83%.

В своята студия от 2008 г. Schindler et al. анализират резултатите от приложението на калциев сулфат и хидроксиапатит композит при 13 пациенти с доброкачествени костни тумори със срок на проследяване 41 месеца. Те не докладват инфекции, но имат 8% постоперативни фрактури, 15% рецидиви и функционална оценка 98%.

Yale et al. през 2012 проследяват и анализират резултатите от приложението на калциев сулфат и калциев фосфат композит след кюретаж на бенигнени лезии – ПКТ и ТПЗ при 46 пациенти и срок на проследяване от 42 месеца. Настъпилите инфекции са 4%, постоперативните фрактури – 4%, рецидиви – 7%. MSTS – 97%.

Сравнение на резултатите след костно имплантиране (табл.12)

Проучване	Вид имплант	Бр. пациенти	Срок на проследяване	Оценка на MSTS	Инфекции	Постоп. фрактури	Локални рецидиви
Aho et al (1994)	алографт	24	72 месеца	83%	4%	29%	0%
Gitelis et al (2001)	калциев сулфат	23	21 месеца	98%	0%	4%	0%
Hirata et al (2006)	трикалциев сулфат	53	Не е докладван	100%	0%	0%	4%
Kelly&Wilkins (2004)	калциев сулфат	15	6 месеца	83%	7%	7%	не са докладвани
Schindler et al (2008)	калциев сулфат и HA	13	41 месеца	96%	не са докладвани	8%	15%
Yale et al (2012)	PRO-DENSE	46	42 месеца	97%	4%	4%	7%
Patrikov (2018)	BCP и HA	87	36 месеца	99%	0%	1.1%	5.7%

Таблица 12.

Анализирайки нашия собствен опит и на базата на статистическата достоверност, ние докладваме една серия от 87 пациенти, със среден срок на проследяване 36 месеца. Както и при дискутираните по-горе автори дялът на нашите рецидиви (5.7 %) не е малък и е съпоставим с техните. Видно е, че той не зависи от типа на използвания костен заместител, не може да бъде променен, респ. намален от него, и се дължи главно и единствено на биологичния вид и поведението на тумора или тумороподобното заболяване. Липсата на инфекциозни усложнения при използваните от нас ВСР и НА ни убеждава в тяхната пълна безопасност. На това акцентират и Protzenko et al. през 2001, отчитайки спад на инфекциите при употреба на синтетични костни заместители, в случая – НА, на 1.86 % срещу 27.2 % след използване на алотрансплантати.

Ниският процент на нашите постоперативни фрактури (1.1) отдаваме на ефективността на СРС - бързата им инкорпорация и получената здравина на костта, за разлика от високия дял на фрактурите при употребата на алогенни трансплантати.

Добрите функционални резултати също правят впечатление. При използване на синтетичните алтернативи на алогографтите и автоприсадъците, оценката по MSTS в почти всички случаи е близка до 100% (30 точки). Отново Protzenko et al. подкрепят ефективността от прилагането на СКЗ, използването на които е допринесло за скъсяване на времеви период за медицинска рехабилитация с 1 до 2 месеца и на болничния престой с 10 до 12 дни. Изобщо в литературата може да се открие ограничен брой студии, които изследват MSTS функционалната оценка.

В обобщение изнесените данни и анализът на резултатите от нашата серия показват съпоставимост с тези на повечето автори.

## 7. ИЗВОДИ

1. Синтетичните костни заместители (СКЗ) са полезен и безопасен костен заместител, остеокондуктивен, биоактивен, биосъвместим, бавно ремоделиращ се, но същевременно – достигащ ранна якост и устойчивост имплант.
2. СКЗ са привлекателни с приемливата степен на постоперативни усложнения, като нито едно не се е дължало на импланта.
3. СКЗ са удобни за работа и лесно приложими в хирургичната практика, могат да се използват практически в неограничено количество. Възможно е да се зареждат с цитостатици и да бъдат техни преносители при хирургия на low grade хондросаркоми и метастази.
4. При употребата на синтетичните костни заместители може да бъдат редуцирани морбидността и оперативното време. Използването им е в състояние да скъси също и времето за рехабилитация и да подобри функционалните резултати.
5. СКЗ не променят биологичното поведение на туморите, но е необходимо следоперативното наблюдение да продължи и след пълната инкорпорация на имплантите, поради риск от рецидив и след това, особено при локално агресивните бенигни лезии.

## **ПРИНОСИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА**

1. За първи път у нас рутинно е въведено приложение на синтетични костни заместители при лечение на доброкачествени костни лезии – първични костни тумори и тумороподобни заболявания.
2. За първи път се прави задълбочен анализ на резултатите от лечението със синтетични костни заместители на такъв голям брой пациенти с доброкачествени костни лезии.
3. Практически е потвърдено, че прилагането на синтетични костни заместители не променя биологичния ход на лекуваните костни лезии.
4. Практически е потвърдена безопасността, биосъвместимостта и остеокондуктивността на синтетичните костни заместители, в случая ВСП и НА , при лечението на доброкачествени костни тумори и тумороподобни заболявания.
5. Определено е мястото на синтетичните костни заместители като алтернатива на автографтите и алографтите при лечението на бенигнни костни лезии.

## **НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

1. Patrikov K, Slavchev SA, Dimitriv I, Peineshki P. Surgical treatment of solitary bone cysts using syntetic bone sustitutes. Ortop Trauma. 2016;53(2): 71-4
2. Златев Б, Патриков К, Стоков Л, Попиванов Г, Приложение на бета-ТСП и двуфазен калциев фосфат при доброкачествени тумори на горния крайник. Ortop Trauma. 2017; 54 suppl(2):306-13
3. Кирчо Патриков, Светослав А. Славчев, Георги П. Георгиев, Боян Христов. Syntetic bone substitutes in the treatment of giant cell tumor of bone. Доклади на БАН – 2018(приета за печат)

## УЧАСТИЕ В НАУЧНИ ФОРУМИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Патриков К., Славчев С., Димитров И. Приложение на синтетични костни заместители при лечението на доброкачествени костни лезии. Клинични резултати. Национална конференция по ортопедия и травматология, Трявна септември 2015 г.
2. Патриков К. Приложение на синтетични костни заместители при лечението на гигантоклетъчния тумор на костта. Национална конференция по ортопедия и травматология, Трявна септември 2017 г.
3. Златев Б., Патриков К., Стоков Л., Попиванов Г. Приложение на бета – ТСР и двуфазен калциев фосфат при доброкачествени тумори на горния крайник. V-ти национален конгрес по хирургия на ръката – България с международно участие – Пловдив – 19 – 22 октомври 2017