

УДК 616.71-089.843:615.837](048.8)

Влияние импульсного низкоинтенсивного ультразвука на остеоинтеграцию имплантатов (обзор литературы)

С.В. Малышкина, В.И. Маколинец, И.В. Вишнякова

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М.И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

Ключевые слова: ультразвук, остеоинтеграция, имплантаты

В настоящее время в реконструктивно-восстановительной хирургии скелета используют широкий арсенал искусственных биоматериалов — корундовую и кальций-фосфатную керамику, стеклокерамику, волокнистый углерод, искусственные сапфиры, биорезорбируемые полимеры на основе полилактидов и полигликолидов, титан с различными модификациями поверхности и его сплавы [3, 6, 10, 11, 13, 47]. Однако проблема продолжительного стабильного функционирования эндопротезов, а также интеграции биоматериала в кость остается и по сей день до конца не решенной. Быстрое формирование прочного соединения между имплантатом и костью является залогом положительного результата реконструктивных операций. Происходящие на границе «кость — имплантат» физико-химические и биологические процессы, обеспечивающие остеоинтеграцию биоматериала, зависят как от его характеристик, так и от качества костной ткани [7, 8, 15, 44]. Оптимизируют процесс остеоинтеграции имплантатов путем изменения элементного состава биоматериалов, их физико-химических характеристик, модификации поверхности и др. [5, 35, 48, 50, 54]. Для стимуляции регенерации кости в области расположения имплантатов применяют различные лекарственные препараты, биологически активные вещества, а также биофизические стимуляторы [38, 39, 50].

Одним из широко используемых физиотерапевтических факторов при повреждениях костной ткани является ультразвук (УЗ). Терапевтическая эффективность УЗ обусловлена улучшением микроциркуляции, активацией тканевых ферментов, повышением проницаемости клеточных мембран и др. [4, 18, 27]. Однако существует ряд нерешенных вопросов относительно проявления действия УЗ на кость при наличии в ней биоматериалов,

положительного или отрицательного действия УЗ на перестройку костной ткани в участке контакта с имплантатом. Решение указанных вопросов является важным и значимым, т. к. только стабильный имплантат создает оптимальные условия для дальнейшего формирования прочного соединения между ним и костью.

Цель представленного информационного сообщения: анализ и систематизация результатов научных исследований (экспериментальных и клинических), касающихся особенностей остеоинтеграции внутрикостных имплантатов в условиях воздействия импульсного ультразвука низкой интенсивности.

Характеристика ультразвука. УЗ представляет собой механические волнообразно распространяющиеся колебательные движение частиц среды на частотах от $16 \cdot 10^3$ до $10 \cdot 10^9$ Гц. УЗ может поглощаться, преломляться и отражаться. С повышением частоты и уменьшением длины волны снижается проникающая способность УЗ. В физиотерапии в основном используют аппаратуру, работающую на частотах 880 и 2640 кГц. При частоте 880 кГц УЗ проникает в ткани на 5–6 см, а при частоте 2640 кГц — всего лишь на 1,2–2 см. Распространение УЗ энергии зависит от плотности среды. УЗ не распространяется в воздухе, который имеет разреженную среду, поэтому для передачи УЗ энергии в ткани пользуются плотными безвоздушными средами (вода, вазелиновое масло, глицерин и др.). УЗ поглощается тканями неравномерно. Так, для костной ткани коэффициент поглощения УЗ в 12–15 раз выше, чем для мышечной, а глубина проникновения УЗ в кость минимальная — 0,3 см.

В физиотерапии используют термин «интенсивность УЗ» — количество УЗ-энергии (в ватах), проходящей через 1 см² площади излучателя за 1 с. Интенсивность УЗ, по данным авторов из стран СНГ,

принято делить на такие дозы: низкие 0,05–0,5 Вт/см², средние — 0,6–0,8 Вт/см² и высокие — 1–2 Вт/см². В современной англоязычной научной литературе деление УЗ по интенсивности несколько иное: 0,01–0,05 Вт/см² — это низкие дозы, 0,1–0,5 Вт/см² — средние и выше 0,5 Вт/см² — высокие, а некоторые исследователи относят к высоким дозам интенсивность в 0,12 Вт/см² [18].

Мощность УЗ излучения зависит от интенсивности и площади излучателя и исчисляется как произведение этих величин, что нужно учитывать при использовании приборов с разными головками излучателя.

В медицине применяют непрерывный и импульсный УЗ. Последний считается «щадящим» режимом. Его используют чаще, т. к. он в большей мере соответствует физиологическому ритму клетки — чередованию ее деятельности и покоя.

УЗ свойственен ряд эффектов, которые проявляются при поглощении и распространении его в той или иной среде. Основными из них являются механический, термический и физико-химический. Механический эффект обусловлен самой природой УЗ, представляющего собой волны, распространяющиеся в газообразных, жидких и твердых средах, в связи с переменным акустическим давлением во время сжатия и растяжения (разрежения) среды и силами, возникающими вследствие больших ускорений частиц. При «озвучивании» объекта через слой жидкой среды в ней возбуждение УЗ колебаний сопровождается таким явлением, как кавитация. При этом в отдельных участках жидкости формируются полости, которые заполняются парами жидкости или растворенными в ней газами. Последующее сжатие приводит к захлопыванию образовавшихся пузырьков, перед которым в них создается большое давление. Поэтому в момент исчезновения пузырьков происходят мощные гидравлические удары, обладающие большой разрушительной силой [1]. Образование кавитационных полостей сопровождается также возникновением электрических зарядов на пограничных поверхностях и ионизацией молекул воды, распадающейся на свободные радикалы — $\text{OH}^\cdot$ и $\text{H}^\cdot$, очень активные в химическом отношении. Именно их высокой активностью обусловлено выраженное окислительное (бактерицидное) действие УЗ [2]. Биологические эффекты кавитации выражаются в разрывах молекулярных связей в биополимерах (деполимеризация) и других жизненно важных соединениях, активации окислительно-восстановительных реакций и синтеза белка, повышении общей активности клеток, увеличении экспрессии

генов, диффузии и мембранной проницаемости [17–19, 34], вследствие чего происходит ускорение процессов обмена веществ.

Прохождение УЗ в средах сопровождается их нагреванием в результате превращения акустической энергии в тепловую. Кроме того, образование тепла обусловлено физическими явлениями, вызывающими так называемый эффект пограничных поверхностей, который заключается в усилении действия УЗ на границе раздела двух сред. Особенно важно учитывать этот факт при воздействии УЗ на кость, хрящ и имплантаты, формирующие граничащие поверхности. При этом доказано, что с увеличением площади поверхности, отражающей колебания, тепловой эффект воздействия усиливается [9]. Предполагается, что даже УЗ низкой интенсивности может вызывать повышение температуры в пределах одного градуса. Это оказывает влияние на некоторые ферменты соединительной ткани, чувствительные к изменению температуры, например матриксной металлопротеиназы I или коллагеназы I [32]. Также воздействие УЗ увеличивает объемный кровоток, что связано с поддержанием естественного гомеостатического состояния тканей и нормальной температуры. Это приводит к улучшению трофики и обменных процессов в области повреждения, что ускоряет регенераторные процессы [20].

Механизмы биологического действия УЗ на костную и хрящевую ткани не раскрыты до настоящего времени, хотя имеются многочисленные исследования, проведенные *in vitro* и *in vivo*, доказывающие его положительное влияние на различные стадии восстановительного процесса поврежденной кости [18, 20, 21, 34, 40, 49]. В основном, авторы связывают влияние УЗ на клетки с механическим действием ультразвуковых волн, которое является пусковым механизмом трансдукции каскада клеточных, ферментативных и других взаимодействий.

Влияние ультразвука на остеоинтеграцию имплантатов

Остеоинтеграция. Этот термин впервые был введен P.I. Branemark и соавт. в 1977 г. для обозначения прямого контакта имплантата с костью, от которого, по мнению авторов, зависит успешный результат имплантации биоматериалов [46]. Восстановление кости вокруг имплантатов состоит из нескольких этапов, сходных с процессами, происходящими при регенерации кости после перелома. В процесс вовлекаются различные типы клеток, факторы роста, цитокины, действующие в фазах воспаления, васкуляризации, формирования кости и, в конечном счете, ремоделирования. При этом

имплантат выступает в качестве подложки для восстановления окружающей его кости. Процесс включает синтез остеобластами неколлагеновых белков и их адсорбцию поверхностью имплантата, адгезию к поверхности имплантата остеобластов и мезенхимальных клеток, а также их пролиферацию и дифференциацию в остеобласты. В последующем остеобласты начинают синтезировать коллагеновые белки, т. е. формировать коллагеновый матрикс. Остеогенез вокруг имплантата может идти от материнской кости по направлению к имплантату (дистанционный остеогенез) или по направлению к материнской кости при использовании трансплантатов (контактный остеогенез или образование кости *de novo*). Васкуляризация — необходимый и важный этап остеоинтеграции, т. к. влияет на дифференциацию и оссификацию ткани. Ремоделирование кости необходимо для консолидации кости и имплантата. В среднем у человека процесс остеоинтеграции металлических имплантатов может длиться несколько месяцев [31, 36]. Вопросы, связанные с механизмами остеоинтеграции биоматериалов в кость, рассматривались многими исследователями, в т. ч. и авторами данной статьи [7, 8, 15, 16, 20, 46]. Понимание механизмов остеоинтеграции необходимо для создания ей оптимальных условий, а также стимуляции этого процесса.

Установлено, что на остеоинтеграцию имплантатов в кости влияет ряд факторов, которые можно разделить на несколько групп: имплантат-зависимые факторы (дизайн имплантата, его химический состав (биосовместимость, инертность, биоактивность), характер поверхности (шероховатая или гладкая), наличие пор и их структура (сквозные или несквозные поры, их ориентация); состояние костного ложа хозяина (характер травмы, структурно-метаболические особенности кости и регенераторный потенциал, интенсивность микроциркуляции, размеры дефекта и клеточность в области имплантации); механическая стабильность (первичная стабильность имплантата, отсутствие микроподвижности) и дополнительная стимуляция (остеоиндуктивные покрытия с макромолекулами костного матрикса, костными морфогенетическими белками, факторами роста; биофизические стимуляторы; системное управление).

В последнее время активизировались исследования, направленные на стимуляцию остеоинтеграции внутрикостных имплантатов с использованием УЗ в качестве фактора, влияющего на состояние костной ткани на границе с имплантированными в кость биоматериалами (аутологичные [52] и аллогенные

[27] трансплантаты; искусственные биоматериалы из β -трикальций фосфата [23], гидроксилатапата [42], тантала [51], титана [25, 28, 30], костного цемента [22, 26] и др.).

Влияние УЗ на имплантаты. Важным вопросом в изучении влияния импульсного УЗ на остеоинтеграцию имплантатов является состояние самого имплантата в условиях действия механических, тепловых и кавитационных эффектов низкоинтенсивного импульсного УЗ (НИИУЗ). Немногочисленные исследования в этой области свидетельствуют об отсутствии негативного воздействия УЗ на имплантаты. Так, Т. Iwai и соавт. [42] в эксперименте *in vitro* при насыщении водой образцов гидроксилатапата (ГА) в условиях воздействия НИИУЗ (в течение двух недель по 20 мин) установили, что УЗ не нарушает структуру ГА и не вызывает его резорбцию. Авторы использовали для исследования рентгенструктурный анализ и сканирующую электронную микроскопию.

Влияние НИИУЗ непосредственно на имплантаты из трикальцийфосфатной керамики было изучено в эксперименте при введении образцов в дефекты локтевой кости кроликов [23]. Радиографическими методами через 12 недель после операции была обнаружена незначительная резорбция биоматериала как в опытной, так и контрольной группе животных, где не применяли УЗ. Однако достоверных отличий показателей резорбции в группах животных не установлено, что свидетельствует об отсутствии влияния УЗ на резорбцию биоматериала.

При имплантации танталовых образцов в бедренные кости собак и «озвучивании» в течение 6 недель области введения образцов НИИУЗ интенсивностью 30 мВт/см² не зафиксировано негативное влияние УЗ на имплантаты при исследовании рентгенструктурным анализом извлеченных из кости образцов [51].

Остеоинтеграция трансплантатов. При действии НИИУЗ на состояние аутологичного остеохондрального трансплантата, расположенного в дефекте медиального мыщелка бедренной кости собак, наблюдали перестройку биоматериала и его интеграцию с окружающими материнским хрящом и субхондральной костью через 6 и 12 недель после операции. По сравнению с контрольными животными, которых не лечили НИИУЗ, эти процессы были более выраженными [52]. С помощью гистологических и электронно-микроскопических методов был выявлен плотный контакт трансплантата с хрящом. Плотность клеток по краевой поверхности трансплантата, а также по территории материнского хряща у опытных животных была достоверно выше,

чем в контроле. Ультраструктурная организация клеток в этих зонах отличалась высокой плотностью мембранных органелл, что свидетельствует о биосинтетической активности. Морфологическая перестройка костной части остеохондрального трансплантата у опытных животных через 12 недель также была более активной, на что указывало отсутствие границы между трансплантатом и костью хозяина через 12 недель. У контрольных животных она была четкой. Полученные данные позволили авторам сделать вывод о положительном действии УЗ на остеоинтеграцию остеохондральных трансплантатов.

Важную особенность действия УЗ на костные трансплантаты отметили B.G. Santoni и соавт. [27]. В условиях действия НИИУЗ (частота 1,5 МГц, интенсивность 30 мВт/см²) в течение 4 мес с третьего дня после операции на область введения аллогенных костных трансплантатов (большеберцовая кость овец) было установлено уменьшение остеокластической реакции кости хозяина на трансплантат, что выражалось в уменьшении плотности резорбционных лакун по его периметру. При этом уровень остеокластической резорбции был ниже со стороны воздействия УЗ. Численность и биосинтетическая активность остеобластов при этом были высокими, что способствовало активизации репаративного процесса в ранний послеоперационный период, а также сохранению целостности и стабильности трансплантата. У опытных животных отмечалось раннее формирование периостального костного регенерата, что обуславливало более высокие показатели прочности сращения трансплантата с костью хозяина по сравнению с животными, где не применяли УЗ. Так, зафиксировано увеличение на 33% устойчивости к скручиванию кости с трансплантатом у животных с воздействием НИИУЗ. Результаты улучшались при комбинации действия УЗ с созданием в трансплантате отверстий, направление которых соответствовало направлению силовых линий. Авторы связывают действие НИИУЗ на кость с ее акустическими свойствами. Кость характеризуется высоким коэффициентом поглощения и акустическим сопротивлением, способностью распространять ультразвуковые волны, механическое воздействие которых и вызывает в ней различные биофизические реакции [27].

Об антиостеокластическом действии НИИУЗ сообщали в своих исследованиях и другие авторы. Так, J. S. Sun и соавт. [33] в сокультуре остеобластов и остеокластов при «озвучивании» НИИУЗ (частота 1 МГц, интенсивность 0,068 Вт/см²) по 20 мин в день в течение 10 дней показали, что действие

НИИУЗ сопровождается достоверным увеличением количества остеобластов в культуре и повышением активности щелочной фосфатазы, в то время как численность остеокластов по сравнению с контрольной «неозвученной» культурой была меньшей. При исследовании «озвученной» НИИУЗ культуры остеогенных клеток в течение 7 сут J.K. Li и соавт. [17] зафиксировали достоверное увеличение количества остеобластов и уровня ТФР-бета, снижение уровня ИЛ-6 в опытной культуре по сравнению с контрольной. При этом авторы не отметили изменение числа остеокластов в обеих культурах.

Остеоинтеграция керамических биоматериалов. В эксперименте *in vivo* при исследовании действия НИИУЗ на область имплантации в бедренную кость кроликов образцов из ГА Т. Iwai и соавт. [42] обнаружили повышенное (по сравнению с контролем) количество остеобластов (на 16%) и площади новообразованной костной ткани (на 21%) на поверхности образцов через 2 недели после начала воздействия. Через 3 недели НИИУЗ терапия сопровождалась достоверным увеличением объема костной ткани в глубоких и центральных порах образцов. Увеличение количества остеобластов в ранние сроки репаративного процесса у опытных животных авторы объясняют активацией миграции мезенхимальных стромальных клеток костного мозга под влиянием УЗ.

Положительное влияние НИИУЗ на остеоинтеграцию ГА было выявлено и при «озвучивании» в течение 4-х недель (по 20 мин ежедневно) образцов ГА, имплантированных в межтеловой промежуток позвоночного сегмента кроликов при выполнении поясничного спондилодеза [24]. Статистически значимые ($p < 0,05$) различия по сравнению с контрольной группой животных были установлены при гистоморфологическом анализе таких показателей, как численность остеобластов, плотность вновь сформированных костных трабекул и их площадь, а также экспрессия костного морфогенетического белка-2 (КМБ-2) и трансформирующего фактора роста-бета 1 (ТФР-β1) в зоне имплантации и на поверхности образцов керамики (данные анализов трансмиссионной и сканирующей электронной микроскопии). Полученные результаты свидетельствуют о том, что НИИУЗ ускоряет темпы сращения в зоне имплантации и повышает активность врастания костной ткани в поры имплантата. Авторы считают НИИУЗ перспективным для оптимизации остеоинтеграции имплантатов из керамики в клинических условиях.

Подобный эффект воздействия НИИУЗ был отмечен при исследовании образцов из биостекла,

имплантированных в наружный мыщелок бедренной кости кроликов [53]. Через 32 недели после операции авторы зафиксировали достоверно большие площади костной ткани на поверхности (на 13%) и в порах образцов (на 8,5%) в группе животных с использованием НИИУЗ (интенсивность 0,5 Вт/см², мощность 1,5 МГц). Авторы связывают механизм действия УЗ с его электромеханическим кинематическим эффектом на поверхность клеточных мембран.

Достоверные различия показателей площади новообразованной костной ткани на поверхности (через 4 недели) и в порах имплантатов из трикальцийфосфата (через 12 недель), введенных в дефекты локтевой кости кроликов и «озвученных» НИИУЗ, были зафиксированы W.R. Walsh и соавт. [23]. При этом минеральная плотность костной ткани, определенная с использованием костного денситометра, а также показатели экспрессии васкулярного эндотелиального фактора роста были достоверно выше у опытных животных уже через 4 недели. Они сохранялись на высоких уровнях и через 12 недель.

Остеоинтеграция металлических имплантатов также была предметом изучения многих исследователей. В эксперименте *in vitro* M. Kobayashi и соавт. [37] помещали образцы биоактивного титанового сплава (Ti-6Al-4V) в насыщенный водный раствор гидроксилapatита с трикальцийфосфатом, а затем обрабатывали образцы пульсирующим низкоинтенсивным УЗ по 20 мин в течение трех дней, одной и двух недель (интенсивность 0,03 Вт/см², мощность 1,5 Гц). Источник УЗ находился на расстоянии 10, 30 и 50 мм от образцов сплава. В контроле образцы сплава не «озвучивали». Уже через одну неделю было установлено, что поверхность образцов в контрольной и опытной группах была покрыта кальций-фосфатным слоем. Однако, в отличие от образцов необработанных УЗ, его толщина у опытных образцов была достоверно больше, что было подтверждено методами сканирующей электронной микроскопии, дисперсионной спектроскопии, дифракционным анализом, а также измерением массы образцов до и после эксперимента. При этом наибольшая толщина кальций-фосфатного слоя была получена через 2 недели на опытных образцах, «озвученных» с расстояния 50 мм. Авторы связывают стимулирующее действие УЗ на процессы нуклеации и кристаллизации апатита на поверхности титановых образцов со специфическими эффектами УЗ волн — импульсными движениями микроволн и эффектами кавитации.

Положительное влияние импульсного низкоинтенсивного УЗ (мощность 1 МГц, интенсивность

0,15–0,3 В/см²) на состояние крысиных остеобластов, высеянных на титановые образцы, а также остеоинтеграцию титановых образцов, имплантированных в метафизарную часть большеберцовой кости кроликов, было показано в комплексном исследовании, проведенном S.K. Hsu и соавт. [30]. Остеобласты на титане в процессе культивирования подвергались воздействию УЗ в течение 3 мин ежедневно. Авторы установили, что в культуре «озвученных» остеобластов усиливалась пролиферация клеток и активность биосинтетических процессов, что проявлялось достоверным повышением показателей щелочной фосфатазы (на 11,5%) и оксипролина (на 14%) по сравнению с контрольной культурой. В экспериментах *in vivo* зафиксировано повышение микроциркуляции в области имплантации (цветная доплеровская ультразвуковая сонография), а также с помощью гистоморфометрического и иммуногистохимического анализов установлены высокие темпы пролиферации клеток остеобластического дифферона, что сопровождалось образованием непосредственно на поверхности титана коллагена I типа и костной ткани, площадь которой превышала показатели в контрольной группе животных на 27%.

Подобные результаты получили и M. Tanzer и соавт. [25] при имплантации пористых образцов титана в бедренные кости обеих конечностей собак. Одна лапа служила контролем, а другая — опытом и «озвучивалась» НИИУЗ в течение 2, 3 и 4 недель. Анализ показал, что в контроле и опыте кость вращалась в поры титановых имплантатов. Однако при использовании УЗ площадь сформировавшейся в порах имплантата кости была на 18% выше ($p < 0,02$) в первые 2–3 недели стимуляции. Через 4 недели эти показатели снизились и составили 16%, что указывает на большую выраженность ультразвукового воздействия в первые 2–3 недели. Именно в этот период под влиянием УЗ отмечена активация микроциркуляции, ускорение пролиферации клеток и образования вокруг имплантата фибрилл коллагена I типа, что способствовало повышению темпов формирования кости.

Позже M. Tanzer и соавт. [51] повторили опыт с пористыми интрамедуллярными имплантатами из тантала, введенными в диафиз бедренных костей собак, и показали, что импульсный УЗ интенсивностью 30 мВт/см² в течение 6 недель увеличивал на 119% ($p < 0,001$) вращение кости в поры исследуемого материала. Никакого негативного влияния УЗ на имплантаты авторы не выявили.

Механико-морфометрические тесты, проведенные Y. Ustun и соавт. [28] при изучении процессов

остеоинтеграции титановых образцов, имплантированных в большеберцовую кость кроликов и подвергнутых «озвучиванию» НИИУЗ (мощность 1,5 МГц, интенсивность 0,30 Вт/см², 6 недель, 20 мин/день), подтверждают выводы о положительном влиянии НИИУЗ на остеоинтеграцию титановых имплантатов, т. к. показатели прочности костного соединения с имплантатом в группе животных с использованием УЗ были на 12 % выше, чем в контрольной. Гистоморфометрический анализ, проведенный исследователями, включал 6 показателей структурно-функционального состояния костной ткани, что позволило объективно оценить показатели остеоинтеграции. Было установлено, что в раннем послеоперационном периоде (1–2 недели) при использовании УЗ в области имплантации титановых образцов объем вновь образованной костной ткани и плотность костных трабекул были выше, чем в контроле, соответственно на 28,5 и 19,7%. В более позднем периоде отмечено повышение (на 9,5%) контактов кости с имплантатом по его периметру, а также индекса остеоинтеграции. Авторы отмечают, что заполнение костной тканью пространства вокруг имплантата наблюдалось в более ранний остеоинтеграционный период (фаза воспаления и начало формирования костной мозоли), чем в контроле. Это является важным для достижения стабильности имплантатов.

Влияние НИИУЗ было изучено и в случае использования на костных фиксаторов. Так, в эксперименте на 40 овцах моделировали косые переломы большеберцовых костей, которые фиксировали наружными титановыми пластинами [43]. Животных разделили на две группы — контрольную и опытную, по 20 овец в каждой. На область перелома овец опытной группы воздействовали НИИУЗ (интенсивность 30 мВт/см² в течение 75 дней по 20 мин/день). Авторы показали, что УЗ значительно уменьшал сроки сращения: 79 дней в группе с УЗ и 103 — в группе без использования УЗ. На 75 день, когда закончили «озвучивание» переломов, минеральная плотность кортикальной кости в опыте составила (781±52) мг/мл, а в контроле — (543±44) мг/мл. Механическая прочность сращения была равна в опыте (1 928±167) Н, а в контроле — (1 493±112) Н. Авторы не наблюдали каких-либо отличий в состоянии фиксаторов (поверхность, физико-механические характеристики) после окончания лечения у животных опытной и контрольной групп.

Подобное заключение относительно механической прочности сращения было сделано и при изучении результатов лечения фиксированных на костных минипластинках с минишурупами

переломов нижней челюсти 30 кроликов [29]. У половины кроликов перелом с фиксатором был подвергнут НИИУЗ воздействию (30 мВт/см², частота 1,5 МГц). С использованием денситометрического анализа, морфометрического и гистологического методов авторы показали, что на 22-й день регенерат у опытных животных был более зрелым, а площади пластинчатой костной ткани в регенерате были достоверно большими. Показатели минеральной плотности костной ткани также были достоверно выше у животных с УЗ воздействием. Авторы не выявили какого-либо влияния НИИУЗ на физико-механические свойства фиксаторов. Наличие металлических пластин и шурупов в кости не влияло на эффект УЗ.

Известны экспериментальные исследования на животных, в которых УЗ применяли в комбинации с антибиотиками (гентамицин, ванкомицин). Ими насыщали образцы из костного цемента при условии использования в инфицированной костной ране (*E. coli*, *St. aureus*). В этих случаях применяли УЗ более высокой интенсивности (средней и высокой — от 0,167 до 0,5 Вт/см²), начиная со вторых суток после операции на протяжении трех дней. Совместное применение УЗ и антибиотиков приводило к увеличению гибели бактерий больше чем на 50% по сравнению с использованием только одного антибиотика [12, 22, 26]. Ультразвук увеличивал выделение антибиотиков из подложки, усиливал его действие и, кроме того, действовал как самостоятельный бактерицидный фактор. Эти данные предполагают, что использование ультразвука в послеоперационный период в комбинации с трансплантатами (имплантатами), насыщенными антибиотиками, или при системном употреблении антибиотиков для предотвращения инфекции может повышать эффективность лечения.

Клиническое использование УЗ при наличии имплантатов в кости. УЗ для интенсификации остеоинтеграции имплантатов в клинических условиях пока не нашел широкого применения. Имеются лишь отдельные публикации по данному вопросу. Так, K.S. Leung и соавт. [40] исследовали 30 пациентов с идентичными переломами бедренной кости с внутрикостными и на костных фиксаторами. Половина пострадавших дополнительно была подвергнута лечению НИИУЗ. «Озвучивание» выполняли по 20 мин/день в течение 90 суток. Результаты лечения анализировали клинически, рентгенологически, денситометрически, биохимически. В группе с использованием УЗ были получены лучшие клинические результаты (как по срокам сращения, так и по качеству сформировавшегося регенерата и окру-

жающей его кости), что было подтверждено всеми используемыми методами наблюдения.

Сокращение сроков лечения со $114 \pm 10,4$ (в контрольной группе больных) до $86 \pm 5,8$ (в опытной группе больных с применением НИИУЗ) наблюдали J. D. Neckman и соавт. [14] при лечении 77 человек с закрытыми и открытыми переломами бедренной кости, фиксированными гипсовой повязкой. Интенсивность НИИУЗ составляла 30 мВт/см^2 , мощность — $1,5 \text{ МГц}$. Лечение НИИУЗ начинали на 7-й день после перелома и продолжали 20 недель.

Увеличение минеральной плотности дистракционного костного регенерата при использовании НИИУЗ было зафиксировано при лечении пациентов с переломами бедренной кости и применении аппаратов внешней фиксации [41]. У пациентов контрольной группы (леченных без применения УЗ) минеральная плотность костного регенерата после 4-х недель лечения составляла $(0,13 \pm 0,1) \text{ г/см}^2$, а у пациентов опытной группы — $(0,2 \pm 0,12) \text{ г/см}^2$.

Наряду с данными о положительных результатах влияния НИИУЗ на остеоинтеграцию металлических имплантатов имеются отдельные сообщения и об отрицательных эффектах УЗ. Так, A. Ertami и соавт. [45] не обнаружили сокращения сроков лечения больных с переломами большеберцовых костей, фиксированных интрамедуллярными штифтами, в условиях действия НИИУЗ.

Таким образом, в представленной статье обобщены данные о влиянии НИИУЗ на особенности формирования контакта между костью и трансплантатами или имплантатами, т. е. остеоинтеграцию, играющую важную роль в обеспечении прочной и продолжительной стабильности остеосинтеза. Преимущественный массив исследований касается экспериментальных разработок *in vitro* — в культуре клеток, *in vivo* — на животных. Необходимо отметить, что мы не встретили сообщений в научной литературе стран СНГ о влиянии НИИУЗ на остеоинтеграцию биоматериалов.

Экспериментальные разработки связаны с изучением влияния НИИУЗ на остеоинтеграцию внутрикостных и накостных имплантатов из различных биоматериалов — натуральных (аллогенные костные трансплантаты, аутологичные остеохондральные трансплантаты) и искусственных (ГА и ТКФ керамики, биостекло, титан, нержавеющая сталь, титановый сплав, тантал), которые вводили в губчатую область длинных костей (метаэпифизы) и диафизы (кортекс), а также в межтеловой промежуток при поясничном спондилодезе. В подавляющем большинстве случаев использовали НИИ-

УЗ со 2-го или 3-го дня после операции в течение всего периода наблюдения (или 2–3-х недель) с интенсивностью $30\text{--}50 \text{ мВт/см}^2$ и частотой 1,0 или 1,5 МГц. Более высокая интенсивность $0,1\text{--}0,5 \text{ Вт/см}^2$ применялась при «озвучивании» инфицированных костных ран. В таких случаях НИИУЗ проявлял и бактерицидный эффект.

Было установлено, что НИИУЗ не оказывает негативного воздействия на исследуемые трансплантаты и имплантаты: не было выявлено изменения поверхности и биodeградации керамических образцов, а также не зафиксировано изменений структуры поверхности и физико-механических характеристик металлических имплантатов. НИИУЗ положительно влияет на формирование интимного контакта, т. е. на остеоинтеграцию имплантатов и перестройку трансплантатов, что проявлялось более ранним формированием и созреванием костной ткани в зоне имплантации, наличием достоверно больших площадей костной ткани на поверхности и в порах имплантатов. НИИУЗ повышал минеральную плотность костной ткани и прочность сращения имплантата с костью, что подтверждалось механическими тестами. Чаще эффект воздействия НИИУЗ проявляется в раннем периоде воздействия — 2–3 недели.

Биологический эффект НИИУЗ исследователи связывают с установленным фактом реакции клеток и их мембран на механическое возбуждение, создаваемое УЗ волнами, стимуляции ангиогенеза, пролиферации и, даже в большей мере, остеогенной дифференциации клеток, т. е. действие НИИУЗ, при наличии в костной ране имплантатов, не изменяет установленной направленности течения восстановительного процесса кости при переломе.

Антиостеокластическое действие НИИУЗ, т. е. уменьшение остеокластической активности при повышении пролиферативной и биосинтетической активности остеобластов, особенно в первое время после трансплантации, имеет большое значение, т. к. способствует поддержанию плотности и целостности трансплантата, влияя, таким образом, на результат его остеоинтеграции, т. е. на клинический результат. Однако механизм разнопланового действия УЗ на костные клетки (osteoblastы и osteoclastы) не раскрыт, что требует дальнейшего детального исследования.

Следует подчеркнуть, что большая часть экспериментальных исследований проведена на здоровых тканях животных, неотягощенных патологическим процессом. В то время как в клинических условиях замещающие материалы часто имплантируются в костное ложе, где имел место патологический процесс, что диктует необходимость изучения

влияния НИИУЗ на остеointegrацию биоматериалов, имплантированных в кость с различного рода патологическим процессом (остеопороз, злокачественные образования и др.). Необходимо также учитывать, что с возрастом число мезенхимальных и стромальных клеток костного мозга снижается, а следовательно, менее выраженным становится и эффект остеиндукции. Поэтому у пациентов старшего возраста, а также у лиц с ослабленными остеогенными потенциями реакция на воздействие НИИУЗ может быть несколько иной, что также требует детального изучения. Недостаточно исследован и тепловой эффект НИИУЗ, что особенно важно при использовании металлических фиксаторов.

Для решения вопроса о возможности применения НИИУЗ в клинических условиях при наличии внутрикостных и накостных фиксаторов необходимы дальнейшие экспериментальные исследования, направленные на оптимизацию параметров УЗ воздействия, разработку специального протокола терапевтического применения НИИУЗ в ортопедии и травматологии с учетом выработанных оптимальных режимов и временных параметров (начало воздействия и его продолжительность) на различные участки скелета и вида имплантата. Необходим всесторонний анализ отдаленных результатов клинических наблюдений. Последние достижения в области фундаментальных наук дают основание надеяться на успешное решение вопроса о применении НИИУЗ в ортопедии и травматологии.

Список литературы

1. Байер В. Ультразвук в биологии и медицине / В. Байер, Э. Дернер пер. с нем. — Л., 1958. — С. 61–71.
2. Горфинкель И.В. Использование ультразвука в профилактике и лечении гнойной хирургической инфекции / И.В. Горфинкель, А.Л. Франкфурт // Хирургия. — 1988. — № 2. — С. 151–155.
3. Дедух Н.В. Остеоінтеграція кісткової тканини з титановими імплантатами / Н.В. Дедух, С.В. Малишкіна // Ортопед. травматол. — 2010. — № 1. — С. 45–49.
4. Ерохина Г.А. Ультразвук как метод физиотерапии / Г.А. Ерохина // Российский медицинский журнал. — 1996. — № 4. — С. 45–48.
5. Карлов А.В. Зависимость процессов репаративного остеогенеза от поверхностных свойств имплантатов для остеосинтеза / А.В. Карлов, И.А. Хлусов // Гений ортопедии. — 2003. — № 3. — С. 46–51.
6. Керамические биоматериалы в ортопедии и травматологии / Н.А. Корж, О.Е. Вырва, Н.В. Дедух, С.В. Малышкіна // Ортопед. травматол. — 2007. — № 3. — С. 20–30.
7. Корж Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез Сообщение I. Роль индукции и кондукции в остеогенезе / Н.А. Корж, В.А. Радченко, Л.А. Кладченко // Ортопед. травматол. — 2003. — № 1. — С. 41–47.
8. Корж Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеointegrации в реконструкции кости / Н.А. Корж, С.В. Малышкіна, Л.А. Кладченко // Ортопед. травматол. — 2005. — № 4. — С. 118–127.
9. Мелькумова А.С. Ультразвук / А.С. Мелькумова, З.С. Лисичкина, С.И. Горшков. — Москва: Медицина. — 1975. — 343 с.
10. Биорезорбируемые полимеры в ортопедии и травматологии / В.А. Радченко, Н.В. Дедух, С.В. Малишкіна, Л.М. Бенгус // Ортопед. травматол. — 2006. — № 3. — С. 116–124.
11. Шимон В.М. Покриття на титанові імплантати та остеointegrація / В.М. Шимон, С.В. Малишкіна, Н.В. Дедух // Укр. медичний альманах. — 2010. — № 5. — С. 239–244.
12. Юдин В.А. Сравнительная характеристика эффективности средне- и низкочастотного ультразвука в лечении гнойной раны / В.А. Юдин, И.В. Горохов, С.В. Мостыка // Вестник хирургии. — 1995. — Т. 154, № 3. — С. 63–63.
13. A new uncemented hydroxyapatite-coated femoral component for the treatment of femoral neck fractures / O.G. Sköldenberg, M.O. Salemyr, H.S. Bodén et al. // J. Bone Joint Surg. — 2011. — Vol. 93-B. — P. 665–677.
14. Acceleration of tibial fracture-healing by non-invasion, low-intensity pulsed ultrasound / J.D. Heckman, J.P. Ryaby, J. McCabe et al. // J. Bone Joint Surg. — 1994. — Vol. 76-A, № 1. — P. 26–34.
15. Albrektsson T. Osteoinduction, osteoconduction and osteointegration / T. Albrektsson, C. Johansson // Eur. Spine J. — 2001. — № 10. — P. 96–101.
16. Current trends in the enhancement of biomaterial osteointegration: biophysical stimulation / M. Fini, G. Giavaresi, S. Setti et al. // Int. J. Artif. Organs. — 2004. — Vol. 27, № 8. — P. 681–690.
17. Cytokine release from osteoblasts in response to ultrasound stimulation / J.K. Li, W.H. Chang, J.C. Lin et al. // Biomaterials. — 2003. — Vol. 24. — P. 2379–2385.
18. Della Rocca G.J. The science of ultrasound therapy for fracture healing / G.J. Della Rocca // Indian. J. Orthop. — 2009. — Vol. 43, № 2. — P. 121–126.
19. Dijkman B.G. Low-intensity pulsed ultrasound: Nonunions / B.G. Dijkman, S. Sprague, M. Bhandari // Indian J. Orthop. — 2009. — Vol. 43, № 2. — P. 141–148.
20. Dimitriou R. Biomaterial osseointegration. Enhancement with biophysical stimulation / R. Dimitriou, G.C. Babis // J. Musculoskelet. Neuronal. Interact. — 2007. — Vol. 7, № 3. — P. 253–265.
21. Doppler assessment of vascular changes during fracture treatment with low-intensity ultrasound / N.M. Rawool, B.B. Goldberg, F.J. Forsberg et al. // Ultrasound Med. — 2003. — Vol. 22. — P. 145–153.
22. Effect of delayed pulsed-wave ultrasound on local pharmacokinetics and pharmacodynamics of vancomycin-loaded acrylic bone cement in vivo / X.Z. Cai, S.G. Yan, H.B. Wu et al. // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2007. — Vol. 51, № 9. — P. 3199–3204.
23. Effect of low intensity pulsed ultrasound on healing of an ulna defect filled with a bone graft substitute / W.R. Walsh, A.J. Langdown, J.W. Auld et al. // J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. — 2008. — Vol. 86B № 1. — P. 74–81.
24. Effect of low-intensity pulsed ultrasound stimulation on porous hydroxyapatite blocks for posterolateral fusion of lumbar spine rabbits / X. Zhuo, H. Lü, D. Xu et al. // Transactions of nonferrous metals society of China. — 2010. — Vol. 20. — P. 1921–1927.
25. Effect of noninvasive low intensity ultrasound on bone growth into porous-coated implants / M. Tanzer, E. Harvey, A. Kay et al. // J. Orthop. Res. — 1996. — Vol. 14. — P. 901–906.
26. Effect of pulsed ultrasound in combination with gentamicin on bacterial killing of biofilms on bone cements in vivo / G.T. Ensing, B.L. Roeder, J.L. Nelson et al. // J. Appl. Microbiol. — 2005. — Vol. 99, № 3. — P. 443–448.
27. Effects of low intensity pulsed ultrasound with and without increased cortical porosity on structural bone allograft incorpo-

- ration / B.G. Santoni, N. Ehrhart, A.S. Turner, D.L. Wheeler // *J. Orthop. Surg. Res.* — 2008. — Vol. 3, № 20. — Режим доступа: <http://www.josr-online.com/content/3/1/20>.
28. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on dental implant osseointegration: a preliminary report / Y. Ustun, O. Erdogana, M. Kurkcua et al. // *Eur. J. Dentistry.* — 2008 — Vol. 2. — P. 254–262.
 29. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on healing of mandibular fractures: an experimental study in rabbits / O. Erdogan, E. Esen, Y. Ustun et al. // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* — 2006. — Vol. 64, № 2. — P. 180–188.
 30. Effects of near-field ultrasound stimulation on new bone formation and osseointegration of dental titanium implants in vitro and in vivo / [S.K. Hsu, W.T. Huang, B.S. Liu et al. // *Ultrasound Med. Biol.* — 2011. — Vol. 37, № 3. — P. 403–416.
 31. Hofmann A.A. Progression of human bone ingrowth into porous-coated implants. Rate of bone ingrowth in humans / A.A. Hofmann, R.D. Bloebaum, K.N. Bachus // *Acta Orthop. Scand.* — 1997. — Vol. 68. — P. 161–166.
 32. Human skin fibroblast collagenase: interaction with substrate and inhibitor / H.G. Welgus, J.J. Jeffrey, A.Z. Eisen et al. // *Coll. Relat. Res.* — 1985. — Vol. 5. — P. 167–179.
 33. In vitro effects of low-intensity ultrasound stimulation on the bone cells / J.S. Sun, R.C. Hong, W.H. Chang et al. // *J. Biomed. Mater. Res.* — 2001. — Vol. 57, № 3. — P. 449–456.
 34. In vitro effects of therapeutic ultrasound on cell proliferation, protein synthesis, and cytokine production by human fibroblasts, osteoblasts, and monocytes / N. Doan, P. Reher, S. Meghji, M. Harris // *J. Oral. Maxillofac. Surg.* — 1999. — Vol. 57. — P. 409–419.
 35. Juehennec J. Histomorphometric analysis of the osseointegration of different implants surfaces in the femoral epiphyses of rabbit / J. Juehennec, E. Goyenvall, M. Lopez-Heredia et al. // *Clin. Oral Implant. Res.* — 2008. — Vol. 19, № 11. — P. 1103–1110.
 36. Kim Y.H. Uncemented porous-coated anatomic total hip replacement. Results at six years in a consecutive series / Y.H. Kim, V.E. Kim // *J. Bone Joint. Surg.* — 1993. — Vol. 75. — P. 6–13.
 37. Kobayashi M. Preliminary in vitro study on enhancement of bone-like hydroxyapatite formation on bio-active titanium alloy by low-intensity pulsed ultrasound waving for early bone bonding / M. Kobayashi, K. Noda, N. Tatematsu // *J. Biomech. Sci. Eng.* — 2010. — Vol. 5, № 4. — P. 449–460.
 38. BMP-induced osteogenesis on the surface of hydroxyapatite with geometrically feasible and nonfeasible structures: topology of osteogenesis / Y. Kuboki, H. Takita, D. Kobayashi et al. // *J. Biomed. Mater. Res.* — 1998. — Vol. 39, № 2. — P. 190–199.
 39. Evaluation of human recombinant bone morphogenetic protein-2-loaded tricalcium phosphate implants in rabbits' bone defects / P. Laffarque, H.F. Hildebrand, M. Raimate et al. // *Bone.* — 1999. — Vol. 25, № 2. — P. 55–58.
 40. Low intensity pulsed ultrasound stimulates osteogenic activity of human periosteal cells / K.S. Leung, W.H. Cheung, C. Zhang et al. // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2004. — Vol. 418. — P. 253–259.
 41. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates maturation of callus in patients treated with opening-wedge high tibial osteotomy by hemicallotaxis / N. Tsumaki, M. Kakiuchi, J. Sasaki et al. // *J. Bone Joint Surg.* — 2004. — Vol. 86-A, № 11. — P. 2399–2405.
 42. Low-intensity pulsed ultrasound increases bone ingrowth into porous hydroxyapatite ceramic / T. Iwai, Y. Harada, K. Imura et al. // *J. Bone Miner. Metab.* — 2007. — Vol. 25, № 6. — P. 392–399.
 43. Low-intensity transosseous ultrasound accelerates osteotomy healing in a sheep fracture model / M.E. Hantes, A.N. Mavrodontidis, C.G. Zalavras et al. // *J. Bone Joint. Surg.* — 2004. — Vol. 86-A, № 10. — P. 2275–2282.
 44. Mustafa K. Determining optimal surface roughness of TiO₂ blasted titanium implant material for attachment, proliferation and differentiation of cells derived from human mandibular alveolar bone / K. Mustafa, J. Wroblewski, B.S. Lopez et al. // *Clin. Oral Implants Res.* — 2009. — Vol. 12. — P. 515–525.
 45. Emami A. No effect of low-intensity ultrasound on healing time of intramedullary fixed tibial fractures / A. Emami, M. Petren-Mallmin, S. Larsson // *J. Orthop. Trauma.* — 1999. — Vol. 13. — P. 252–257.
 46. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period / P.I. Brånemark, B.O. Hansson, R. Adell et al. // *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* — 1977. — Vol. 16. — P. 1–132.
 47. Osteoconductivity of thermal-sprayed silver-containing hydroxyapatite coating in rat tibia / Y. Yonekura, H. Miyamoto, T. Shimazaki et al. // *J. Bone Joint Surg.* — 2011. — Vol. 93-B. — P. 644–649.
 48. Peng L. Implanting hydroxyapatite-coated porous titanium with bone morphogenetic protein-2 and hyaluronic acid into distal femoral metaphysis of rabbit / L. Peng, W. Bian, F. Liang // *Chinese J. Traumatology.* — 2008. — Vol. 11, № 3. — P. 179–185.
 49. Pertussis toxin-sensitive Gα_i protein and ERK-dependent pathways mediate ultrasound promotion of osteogenic transcription in human osteoblasts / Y.J. Chen, C.J. Wang, K.D. Yang et al. // *FEBS Lett.* — 2003. — Vol. 554. — P. 154–158.
 50. Rammelt S. In vivo effects of coating loaded and unloaded Ti implants with collagen, chondroitin sulfate, and hydroxyapatite in the sheep tibia / S. Rammelt, C. Heck, R. Bernhardt et al. // *Orthopaedic Res. Soc.* — 2007. — Vol. 25, № 8. — P. 1052–1061.
 51. Tanzer M. Enhancement of bone growth into porous intramedullary implants using noninvasive low intensity ultrasound / M. Tanzer, S. Kantor, J.D. Bobyn // *J. Orthop. Res.* — 2001. — Vol. 19. — P. 195–199.
 52. The effect of low-intensity pulsed ultrasound on autologous osteochondral plugs in a canine model / S.D. Cook, S.L. Salkeld, L.P. Patron et al. // *Am. J. Sports. Med.* — 2008. — Vol. 36, № 9. — P. 1733–1741.
 53. The effects of ultrasonic stimulation on DP-bioglass bone substitute / F.H. Lin, C.C. Lin, C.M. Lu et al. // *Med. Eng. Phys.* — 1995. — Vol. 17, № 1. — P. 20–26.
 54. Histomorphometric analyses of bone interface with titanium-aluminum-vanadium and hydroxyapatite-coated implants by biomimetic process / R. Zagury, N.D. Harari, M.B. Conz et al. // *Implant. Dent.* — 2007. — Vol. 16, № 3. — P. 290–296.