

УДК 617.3

*Г.Н. Берченко, Г.А. Кесян***АКТИВИЗАЦИЯ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА ПРИ ЗАПОЛНЕНИИ СЕГМЕНТАРНОГО ДЕФЕКТА ДЛИННОЙ ТРУБЧАТОЙ КОСТИ КОМПОЗИЦИОННЫМ ПРЕПАРАТОМ «КОЛЛАПАН»***ФГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова, Москва, Россия*

Ключевые слова: репаративный остеогенез, гидроксиапатит, Коллапан

Реферат. В условиях стабильного остеосинтеза на 20 собаках изучено влияние композиционного препарата «Коллапан» (содержит синтетический гидроксиапатит, коллаген, антибиотик) на заживление сегментарных дефектов (1 см) диафиза бедренной кости. Препарат Коллапан, являясь биосовместимой и резорбируемой матрицей, обладает выраженными остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, что способствует активизации репаративного остеогенеза, сокращению сроков образования, созревания и ремоделирования костной мозоли, сращению перелома (Травма.-2008.-Т.9, №3.-С. 282-286).

В настоящее время с целью активизации репаративного остеогенеза в ряде клиник при замещении дефектов костной ткани используют синтетические кальций-фосфатные биоматериалы в виде керамики или композитов [1,2,6,8,12,13]. Применяемые материалы, имеющие химический состав, схожий с минеральной фазой скелета, обладают хорошей биосовместимостью и связываются с формирующейся на их поверхности костью без образования промежуточного соединительно-тканного слоя [4,9].

В настоящей работе изучены особенности заживления сегментарных дефектов бедренной кости собак при имплантации, в условиях стабильного остеосинтеза, в область дефекта композиционного препарата «Коллапан».

Материал и методы

В работе использован препарат «Коллапан» – биокомпозиционный материал на основе синтетического гидроксиапатита, коллагена

и антибиотика в виде двух модификаций: «Коллапан-Г» (содержит гентамицин) и «Коллапан-Л» (содержит линкомицин). Производится фирмой «Интермедапатит», Россия (фирма прошла сертификацию по европейскому стандарту ИСО 13485-2003); регистрационный номер «Коллапана» в РФ - ФС 01034437/4437-06, в Украине – 1899/2003.

В эксперименте проведены опыты на 32 беспородных собаках массой 18±2 кг, которым формировали сегментарный дефект диафиза правой бедренной кости (протяженностью 1 см) с остеосинтезом пластиной. Контрольную (первую) группу составили 12 животных (в дефект кости ничего не вводили). У 20 собак в дефект имплантировали пористые гранулы препарата «Коллапан» (вторая, опытная группа). Выполнялись рентгеновские снимки оперированной конечности каждые 2 недели. Животных выводили из опыта на 30-е сутки, через 2, 3 и 4 месяца после операции, выделяли бедренную кость, исследуемый материал фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, декальцинировали в 10% растворе азотной кислоты. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по Ван-Гизону и изучали в светоптическом микроскопе.

Результаты и обсуждение

По данным рентгенологического исследования во 2-ой группе животных с использованием «Коллапана», по сравнению с контроль-

ной, в ранние сроки исследования (1 мес. после операции) отмечалось более выраженное формирование периостальной костной мозоли в виде веретенообразного затемнения в области костного дефекта. В поздние сроки наблюдения (3 и 4 мес. после операции) во 2-ой группе животных костная мозоль имела большую плотность, наблюдалось более активное формирование кортикальных пластин и редукция периостальной костной мозоли.

Морфологическое исследование показало, что через 1 месяц после операции в обеих группах животных в области костного дефекта преобладает первичная периостальная костно-хрящевая мозоль. Новообразованная остеонидная кость формировалась непосредственно на поверхности имплантированного материала

(рис.а) без образования между остеонидом и частицами «Коллапана» прослоек рыхлой соединительной ткани. Свободно лежащих частиц «Коллапана», без формирования на их поверхности остеоида, а также признаков воспаления в виде повышенной нейтрофильной или макрофагальной инфильтрации ткани, не выявлялось. Во 2-ой группе животных с использованием «Коллапана» значительно активнее формировалась интермедиарная мозоль, костные трабекулы которой распространялись на большем пространстве и имели более зрелый характер. Внутри части новообразованных костных трабекул формировались неориентированные остеоны, выявлялись остатки частиц лизируемого гидроксиапатита (рис.б).

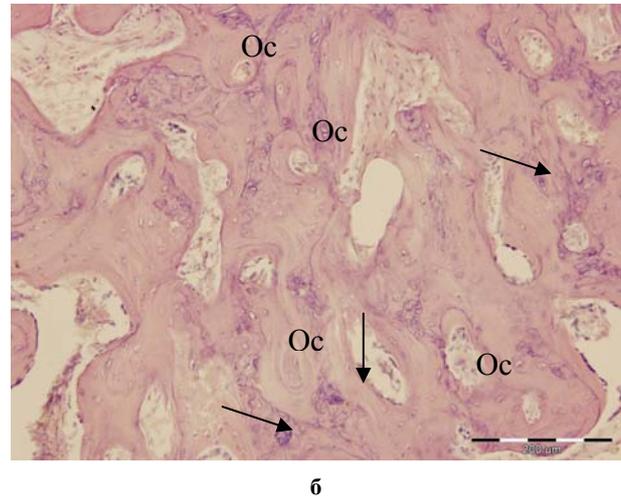
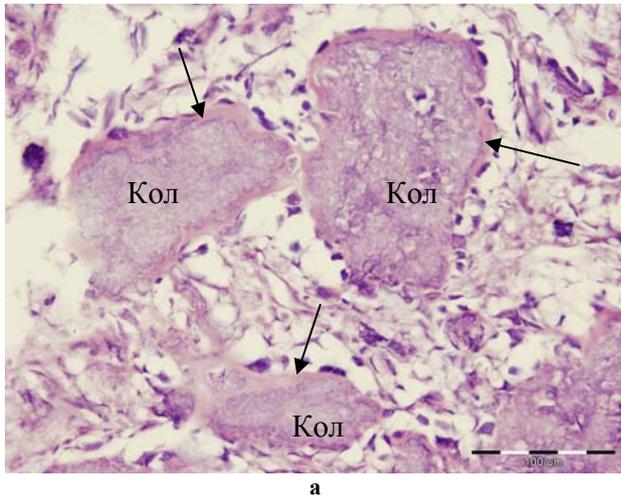


Рисунок. а - формирование узкой полосы остеоида (стрелки) на поверхности гранул «Коллапана» (Кол). Периферическая область периостальной мозоли. 2-я группа животных. 1 мес. после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 400; б - формирование неориентированных остеонов (Ос) с сохранением остатков растворяющихся частиц «Коллапана» (стрелки) в новообразованной кости. Интермедиарная мозоль. 2-я группа животных. 1 мес. после операции. Окраска гематоксилином и эозином. X 200

Через 2 месяца после операции в области костного дефекта выявлялись признаки формирования вторичной мозоли, проявляющиеся в резорбции грубоволокнистой и формировании пластинчатой кости, что значительно более выражено во 2-ой группе животных. Если в контрольной группе животных при развитой периостальной мозоли выявлялись лишь незначительно выраженные признаки формирования интермедиарной костной мозоли с элементами грубоволокнистых костных трабекул, то во 2-ой группе интермедиарная мозоль

имела значительно более развитый и зрелый характер и была представлена многочисленными костными трабекулами, приобретающими пластинчатое строение. В части этих трабекул выявлялись остатки лизируемых частиц «Коллапана». В некоторых участках интермедиарной мозоли костные трабекулы сливались между собой и образовывали обширные гомогенные костные поля с формирующимися неориентированными остеонами.

Через 3 и 4 месяца после операции в обеих группах животных в области костного дефекта

выявляются признаки ремоделирования костно-хрящевой мозоли, протекающие более активно во 2-ой группе животных. В контрольной группе интермедиарная мозоль по своему строению напоминала губчатую кость, в наиболее зрелых участках в ней формировались лишь отдельные новообразованные остеоны, не имеющие определенной ориентации. Во 2-ой группе животных интермедиарная мозоль отличалась наличием сети относительно зрелых утолщенных костных трабекул или полей новообразованной кости, остеоны которой ориентировались вдоль оси кости. В части костных трабекул или масс новообразованной кости сохранялись отдельные мелкие частицы лизируемого «Коллапана». Ни в одном из случаев не наблюдалось признаков хронического воспалительного процесса в виде формирования гигантских многоядерных клеток инородных тел, гистиолимфоплазматических инфильтратов и др. Отмечалось созревание и уменьшение объема периостальной костной мозоли.

Полное сращение переломов у животных опытной группы происходило на $30 \pm 1,6$ суток после операции, тогда как у животных контрольной группы сращение наступало на $40 \pm 1,7$ суток.

Кальций-фосфатные имплантаты (гидроксиапатит, трикальцийфосфат) в виде керамики или композитных материалов находят применение в клинической практике в качестве заменителей ауто- и аллокости при замещении дефектов костной ткани и активизации репаративного остеогенеза [2,3,6,8,10,12,13]. Эти имплантаты относятся к биоактивным материалам, способствующим миграции, прикреплению, пролиферации и фенотипической экспрессии костных клеток, что приводит к аппозиционному росту кости на поверхности имплантата и формированию между имплантатом и новообразованной костью прочных химических связей. Как и другие костные трансплантаты, кальций-фосфатные материалы должны быть полностью биосовместимыми (в частности, не вызывать воспалительных изменений в прилежащих тканях), пористыми, обладать остеокондуктивностью (служить матрицей, на поверхности которой формируется

новообразованная кость), постепенно резорбироваться с одновременным замещением новообразованной костью (ползущее замещение) и в идеальном варианте – иметь остеоиндуктивные свойства: способствовать дифференцировке в костном дефекте малодифференцированных мезенхимальных клеток в остеобласты [2-5,9].

Данное исследование показало, что биокомпозиционный препарат «Коллапан», имплантированный в условиях устойчивого остеосинтеза в сегментарный дефект трубчатой кости, активизирует репаративный остеогенез, ускоряя образование, ремоделирование и созревание в первую очередь интермедиарной мозоли, обеспечивающей сращение костных отломков. Как и в ранее проведенных экспериментально-морфологических исследованиях на других видах животных и моделях [2,4,5], выявлено, что «Коллапан» является биосовместимой, постепенно замещающейся костью матрицей, обладающей остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами. При этом непосредственно на поверхности гранул «Коллапана» формируется остеоидный матрикс. Свободно лежащих частиц гидроксиапатита, без формирования на их поверхности остеоида или окруженных фиброзной тканью, не выявляется. Во всех случаях вокруг элементов «Коллапана» отмечается десмальный остеогенез с последующим постепенным растворением частиц гидроксиапатита и формированием зрелой пластинчатой кости. В костных дефектах с имплантированным «Коллапаном» обычно развивается больший объем новообразованной костной массы по сравнению с дефектами контрольных животных. На всех сроках наблюдения признаков воспалительной реакции в виде выраженной нейтрофильной или гистиоцитарной инфильтрации ткани, формирования гигантских многоядерных клеток инородных тел, гистиолимфоплазматических инфильтратов и др. не наблюдается.

Далеко не все кальций-фосфатные материалы обладают хорошими биосовместимостью, остеокондуктивностью, а тем более остеоиндуктивными свойствами, которые определяются геометрической характеристикой материала [11], размерами, формой, порозно-

стью, химическим составом, поверхностной микроструктурой и др. [9]. Биоконпозиционный препарат «Коллапан» оказывает различные воздействия на процессы активизации репаративного остеогенеза [2,4,5], важнейшими из которых являются следующие: 1) растворение синтетического гидроксиапатита сопровождается высвобождением ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} , их обменом с ионами тканевой жидкости с последующей репреципитацией и формированием слоя биологического гидроксиапатита на поверхности имплантата; 2) продукты растворения «Коллапана» и биоактивные молекулы тканевой жидкости – фибронектин, ламинин, остеопонтин и эндогенные костные морфогенетические и остеогенные белки, являющиеся остеоиндуктивными сигналами, - избирательно адсорбируются на поверхности «Коллапана» и опосредует хемотаксис, прикрепление к имплантату и дифференцировку малодифференцированных клеток мезенхимального происхождения в остеообласты.

Результаты экспериментально-морфологических исследований послужили основанием использования препарата «Коллапан» в комплексном лечении 313 больных с открытыми и закрытыми переломами, с несросшимися переломами и ложными сустава-

ми длинных трубчатых костей [6]. Гладкое течение послеоперационного периода (в 98,1% случаев раны зажили первичным натяжением) сопровождалось уменьшением срока пребывания больных в стационаре до 14-16 дней, в то же время больные с данной патологией при использовании традиционных методов лечения обычно находятся в стационаре в среднем до 18,7 дня [7]. У 99,4% больных констатируется консолидация переломов и ложных суставов, развитие нагноительного процесса и несращение отмечено лишь в двух случаях (0,6%), тогда как при традиционных методах лечения переломы длинных костей в 5-10% случаев срастаются замедленно, заканчиваются образованием несросшихся переломов и ложных суставов.

В ы в о д ы

Композиционный препарат «Коллапан» является биосовместимым, деградируемым и остеопластическим материалом, обладающим антимикробными, остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, в связи с чем с успехом может применяться в ортопедической хирургии с целью замещения дефектов костной ткани и стимуляции репаративного остеогенеза.

Г.М. Берченко, Г.А. Кесян

АКТИВІЗАЦІЯ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗУ ПРИ ЗАПОВНЕННІ СЕГМЕНТАРНОГО ДЕФЕКТУ ДОВГОЇ ТРУБЧАТОЇ КІСТКИ КОМПОЗИЦІЙНИМ ПРЕПАРАТОМ «КОЛАПАН»

ФДУ ЦІТО ім. М.М. Пріорова, Москва, Росія

В умовах стабільного остеосинтезу на 20 собаках вивчений вплив композиційного препарату «Коллапан» (містить синтетичний гідроксіапатит, колаген, антибіотик) на загоєння сегментарних дефектів (1 см) діафіза стегнової кістки. Препарат «Коллапан», який є біосумісною і резорбуємою матрицею, має виразні остеокондуктивні й остеоіндуктивні властивості, що сприяє активізації репаративного остеогенезу, скороченню строків утворення, визрівання і ремоделювання кісткової мозолі, зрощенню перелому (Травма.-2008.-Т.9, №3.-С.282-286).

Ключові слова: репаративний остеогенез, гідроксіапатит, «Коллапан»

G.N. Berchenko, G.A. Kesian

ACTIVIZATION OF REPARATIVE OSTEOGENESIS IN FILLING OF SEGMENTAL DEFECTS OF LONG BONES WITH COMPOSITAL MATERIAL COLLAPAN

Central Institute of Traumatology and Orthopedics, Moscow, Russian Federation

Usage of stable osteosynthesis and Collapan (contains synthetic hydroxyapatite, collagen, antibiotics) for healing of femur shaft segmental defects (1 cm) at 20 dogs had been evaluated. Collapan is biocompatible and resorptionable matrix with high osteoconductive and osteoinductive effects, thast factors are leading for reparative osteogenesis, healing time decrease, maturing and remodeling of bone callosity, fracture union (Trauma.-2008.-Vol.9, №3.-P.282-286).

Key word: reparative osteogenesis, hydroxyapatite, Collapan

ЛИТЕРАТУРА

1. *Арсеньев И.Г.* Экспериментально-морфологическое обоснование клинического применения деградируемых биоимплантатов в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей: Автореф. дис. ... кандидата мед. наук. - Москва, 2007. – 25 с.
2. *Берченко Г.Н., Уразильдеев З.И., Кесян Г.А. и др.* Активизация репаративного остеогенеза с помощью биоактивных резорбируемых материалов — кальций-фосфатной биокерамики и комплексного препарата Коллапан // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2000. - №2. - С.96.
3. *Берченко Г.Н.* Заболевания костно-суставной системы. В кн.: «Патология (руководство)». Под редакцией Пальцева М.А., Паукова В.С., Улумбекова Э.Г.- Издательский дом Гэотар-Мед. М., 2002. -С. 565-597.
4. *Берченко Г.Н., Кесян Г.А., Уразильдеев Р.З. и др.* Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза // Журнал «Бюллетень Восточно-сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН», №4, Иркутск, 2006. - С.327-332.
5. *Берченко Г.Н.* Костные трансплантаты в травматологии и ортопедии. В сборнике работ: «Применение искусственного имплантата Коллапан в травматологии и ортопедии». М., 2008. С. 3-8.
6. *Кесян Г.А., Берченко Г.Н., Уразильдеев Р.З., Микелашивили Д.С., Арсеньев И.Г. и др.* Применение отечественного препарата Коллапан в комплексном лечении переломов и ложных суставов длинных трубчатых костей. В сборнике работ: «Применение искусственного имплантата Коллапан в травматологии и ортопедии». М., 2008. С. 16-18.
7. *Миронов С.П., Кокорина Е.П., Андреева Т.М., Огрызко Е.В.* Состояние травматолого-ортопедической помощи населению Российской Федерации // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2007. № 3. – С.3-10.
8. *Уразильдеев З.И., Бушуев О.М., Берченко Г.Н.* Применение Коллапана для пластики остеомиелитических дефектов кости // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 1998. № 2. – С.31 -35.
9. *Habibovic P., Sees T.M., van den Doel M.F., et al.* Osteoinduction by biomaterials – physicochemical and structural influences. J. Biomed. Mater. Res. 2006. V. 77A. P. 747-762.
10. *Mangano C., Bartolucci E.G., Mazzocco C.A* new porous hydroxyapatite for promotion of bone regeneration in maxillary sinus augmentation: clinical and histologic study in humans. Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2003. V. 18. P.23.
11. *Ripamonti U., Herbst N., Ramoshebi N.* Bone morphogenetic proteins in craniofacial and periodontal tissue engineering: experimental studies in the non-human primate *Papio ursinus*. Cytok. Growth Factor Rev. 2005. V. 16. P. 357-368.
12. *Szpalski M., Gunzburg R.* Applications of calcium phosphate-based cancellous bone void fillers in trauma surgery. Orthopedics. 2002. V. 25, № 5 Suppl..P. 601-609.
13. *Zijderveld S.A., Zerbo I.R., van den Bergh J.P., Schulten E.A., ten Bruggenkate C.M.* Maxillary sinus floor augmentation using a beta-tricalcium phosphate (Cerasorb) alone compared to autogenous bone grafts. Int J Oral Maxillofac Implants. 2005. V. 20. P. 432-40.

Надійшла до редакції: 16.01.2008.