

БИОЛОГИЯ ЗАЖИВЛЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ КОСТИ И РОЛЬ БИОКОМПОЗИЦИОННОГО МАТЕРИАЛА КОЛЛАПАН В АКТИВИЗАЦИИ РЕПАРАТИВНОГО ОСТЕОГЕНЕЗА

Берченко Г.Н.

ЦИТО им. Н.Н. Приорова, г. Москва

В процессе заживления перелома можно выделить 3 накладывающиеся друг на друга фазы: воспаления, репарации, ремоделирования. В фазу воспаления сразу после перелома отмечается разрыв сосудов костномозгового канала, кортикальной пластинки, надкостницы и прилежащих мягких тканей; формирование между концами повреждённой кости гематомы (12 час.); острое травматическое воспаление с миграцией в очаг повреждения полиморфноядерных лейкоцитов и моноцитов (24 – 48 час.); организация гематомы, пролиферация фибробластоподобных элементов и эндотелиоцитов, формирование грануляционной ткани (48 – 72 час.).

В фазу репарации выделяющиеся из поврежденной кости морфогенетические белки способствуют дифференцировке плюрипотентных клеток грануляционной ткани в остеобласты и хондробласты. Эти клетки продуцируют смесь хряща, грубоволокнистой кости и фиброзной ткани, которые формируют первичную мозоль. Последняя заполняет промежуток между концами повреждённой кости, соединяет и стабилизирует перелом, достигает своих максимальных размеров к концу 2 – 3 недели (при неосложнённых переломах). Мозоль большей частью происходит из клеток предшественников остеобластов, мигрирующих из внутреннего слоя надкостницы и эндоста. Остеогенные клетки, при наличии хорошего кровоснабжения, дифференцируются в остеобласты, образующие новые костные трабекулы; в отсутствие или при недостатке кровеносных сосудов (наружная часть костной мозоли), плюрипотентные клетки дифференцируются в хондробласты, формирующие хрящ. Механические стрессы (например, плохо

иммобилизованный перелом) также способствует образованию хряща в мозоли.

В первичной мозоли по локализации выделяют 3 зоны: эндостальная мозоль – формируется в костномозговой полости, интермедиарная мозоль – соединяет концы кортикальных пластинок и периостальная мозоль – вокруг противостоящих концов костных отломков. Периостальная и эндостальная мозоли образования временные, они осуществляют лишь фиксацию отломков, необходимую для процесса сращения. Сращение отломков по линии перелома происходит за счет интермедиарной мозоли, которая формируется позднее периостальной и эндостальной мозоли. Наименее выражена эндостальная мозоль, в которой костеобразование происходит, как правило, по десмальному типу, без предварительной хрящевой стадии.

В фазу ремоделирования заживления перелома происходит реконструкция прочностных характеристик и структуры кости, при этом путём резорбции примитивной и образования пластинчатой кости, способствующей прочному костному соединению в месте перелома (после 6-ой недели), формируется вторичная мозоль. Хрящевая мозоль подвергается энхондральной оссификации и замещается грубоволокнистыми костными трабекулами. Остеокласты, число которых в эту стадию увеличивается, резорбируют минерализованную мёртвую кость, а также излишнюю трабекулярную грубоволокнистую кость первичной мозоли. Одновременно пролиферирующие остеогенные клетки дифференцируются в остеобласты, формирующие новые костные трабекулы, ориентированные соответственно линиям механического напряжения, которым

подвержена мозолю. То есть грубоволокнистая кость первичной мозоли постепенно удаляется и замещается пластинчатой костью. При этом формируются гаверсовы системы, в которых новообразованные остеоны одного отломка пересекают линию перелома и внедряются в другой отломок. Периостальная мозоль почти полностью исчезает, интермедиарная мозоль постепенно превращается в компактную кость с характерной остеонной структурой, эндостальная мозоль перестраивается в костномозговую полость с элементами губчатой кости. Прочное соединение отломков возникает лишь после перестройки всей первичной мозоли (окружающей область перелома) с образованием новых гаверсовых систем, которые проходя через линию перелома скрепляют отломки между собой. В заключении этого процесса может полностью восстановиться первоначальная конфигурация кости, при этом на рентгенограмме место перелома не определяется.

Первичное заживление перелома – заживление (особенно кортикальной кости), осуществляемое без образования массивной периостальной (фиброзно-хрящевой) мозоли, при условиях устойчивого остеосинтеза; характеризуется быстрым восстановлением (до 5 недель) нормальной структуры и функции поврежденной кости. Вторичное заживление перелома – заживление, происходящее через фазу образования фиброзно-хрящевой мозоли; наблюдается при подвижности отломков и неплотном их прилегании. Приблизительно 5-10% переломов длинных костей срастается замедленно или заканчиваются образованием несросшихся переломов.

Замедленное заживление перелома – восстановление первоначальной кости не происходит в обычные сроки. При этом формируется первичная мозоль, но ее созревание и remodelирование замедленно. Обычно заживление наступает через год или более.

Несросшийся перелом – заживление перелома заторможено и приостановлено, противостоящие фрагменты сломанной кости соединены рубцовой тканью, концы

кости покрыты фиброзной тканью, которая метапластически изменяясь может превращаться в волокнистый хрящ. При наличии подвижности в волокнистом хряще развиваются фибриноидные некрозы с последующим образованием полости, выстланной синовиальными клетками, продуцирующими синовиальную жидкость, то есть формируется ложный сустав (псевдартроз).

Причинами замедленного заживления переломов могут являться – излишний вес, диабет, лучевая болезнь, выраженная анемия, гипопроотеинемия, авитаминоз, беременность и др.. Однако значительно чаще к несращению перелома и формированию ложного сустава приводят местные факторы. Такие как недостаточная репозиция отломков, нестабильный остеосинтез, интерпозиция мягких тканей, повреждения сосудов и нервов, потеря костного вещества и обширное удаление осколков с образованием дефекта кости и др.

При несросшихся переломах, гиповаскулярных ложных суставах и значительных дефектах длинных трубчатых костей часто необходима биологическая стимуляция костеобразования в виде костной пластики. Последняя обычно осуществляется с применением ауто- или аллотрансплантатов кортикальной или губчатой кости. В последнее время для пластики костных дефектов всё шире применяются различные синтетические костные имплантаты в виде материалов из керамики, коллагеновых и неколлагеновых белков, биоактивных стёкол и биodeградируемых полимеров. Особое место среди искусственных биоимплантатов занимают кальций-фосфатные материалы. Многочисленные исследования показали, что кальций-фосфатные материалы, по сравнению с другими биоматериалами, обладают уникальными свойствами, способствующими их использованию при замещении костных дефектов. Эти материалы по своему составу близки костной ткани человека и индуцируют биологические реакции, схожие с таковыми при remodelировании кости.

Для замещения дефектов и стимуляции репаративной регенерации

костной ткани в ассортименте клиницистов имеется значительное разнообразие синтетических кальций фосфатных материалов, преимущественно иностранного производства. В результате многочисленных экспериментальных исследований мы пришли к заключению о наибольшей целесообразности использования для замещения дефектов кости и активизации репаративного остеогенеза биокомпозиционного гидроксиапатит-содержащего материала Коллапан (производитель - фирма Интермедапатит). Композитные материалы – это комбинация osteoconductive матрикса с биоактивными агентами, обеспечивающими osteoinductive и/или osteogenic свойства, что уравнивает эти материалы по биоактивным свойствам с аутотрансплантатами. Композитный материал Коллапан состоит из синтетического наноструктурированного гидроксиапатита, коллагена и иммобилизованных антибиотиков. В экспериментально-морфологических исследованиях на различных животных (крысы, кролики, собаки) показано, что препарат Коллапан, обладая антимикробными, osteoconductive и osteoinductive свойствами, является постепенно резорбируемой матрицей, на поверхности которой в условиях условно асептических и инфицированных костных дефектов формируется новообразованная кость

Коллапан оказывает многофакторное влияние на процессы активизации репаративного остеогенеза:

1) поверхностная структура имплантированного Коллапана определяет селективную абсорбцию на его поверхности неколлагеновых белков внеклеточного матрикса - фибронектина, ламинина, витронектина, остеопонтина, остеокальцина, костных сиалопротеинов и др., которые способствуют через клеточно-субстратные адгезивные рецепторы (интегрины) последующей адгезии клеток-предшественников остеобластов, их пролиферации, дифференцировки и синтетической активности остеобластов при

одновременном торможении адгезии и роста клеток фибробластического ряда;

2) наноструктурированный гидроксиапатит Коллапана, обладая площадью поверхности в десятки и сотни раз превышающую таковую обычных биоимплантатов, абсорбирует многочисленные эндогенные костные морфогенетические и остеогенные белки, являющиеся osteoinductive факторами, опосредующими хемотаксис, прикрепление к имплантату и дифференцировку малодифференцированных клеток ложа реципиента в остеобласты;

3) 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, то есть постепенно растворяющийся гидроксиапатит Коллапана замещается новообразованной костью (ползуций остеогенез);

4) связанные с коллагеном антибиотики постепенно выделяются из Коллапана и предупреждают развитие инфекционного процесса, оптимизируя условия репаративного остеогенеза.

Следует также подчеркнуть, что при переломе кости репаративные процессы в виде аппозиционного остеогенеза идут на поверхности отломков и концов повреждённой кости. При имплантации в область перелома Коллапана, частицы синтетического гидроксиапатита служат дополнительными очагами остеогенеза, в которых происходит аппозиционный рост кости на поверхности частиц гидроксиапатита Коллапана.

Коллапан находит широкое применение в инжиниринге костной ткани. В настоящее время Коллапан успешно применяется в сочетании с обогащённой тромбоцитами аутоплазмой (Platele-Rich-Plasma – PRP). Аутологичные тромбоциты содержат многочисленные факторы роста и цитокины, активизирующие репаративный остеогенез и минерализацию кости. Комбинированное применение Коллапана с

PRP (в костный дефект вводится смесь гранул или геля Коллапана с аутологичной PRP) вызывает значительную активизацию репаративной регенерации кости, выраженную в большей степени, чем при использовании Коллапана или, особенно, аутологичной PRP, в отдельности.

Тканевой инжиниринг является альтернативой для использования аутотрансплантатов и костных аллоимплантатов. При сочетанном применении Коллапана с PRP решаются основные задачи инжиниринга кости – Коллапан служит матрицей, обладающей остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, к которой прикрепляются предшественники остеобластов с последующим ростом и формированием кости, в тоже время PRP способствует выделению в костной ране факторов роста, стимулирующих клеточную активность и дифференцировку с развитием хондро- и остеогенеза.

Таким образом, использование биокомпозиционного материала Коллапан при заживлении переломов кости, особенно в случаях осложнённого заживления, является биологически оправданным, способствующим активизации восстановления повреждённой кости и предотвращению развития инфекционных процессов. Применение в инжиниринге кости наноструктурированного материала Коллапан в сочетании с PRP является безопасным и эффективным методом активизации репаративного остеогенеза. Коллапан является идеальной матрицей для иммобилизации различных ростовых факторов и цитокинов, биологически активных веществ, клеточных элементов, способствующих активизации процессов остеогенеза. Коллапан также может использоваться для иммобилизации и пролонгированной доставки цитостатиков с целью проведения локальной химиотерапии после удаления агрессивных доброкачественных и злокачественных костных опухолей с целью предупреждения их рецидивирования.