

# ПРИМЕНЕНИЕ ИСКУССТВЕННОГО ИМПЛАНТАТА КОЛЛАПАН В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Сборник работ научно-практического семинара. М., 2008. С. 3-8.

## КОСТНЫЕ ТРАНСПЛАНТАТЫ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Берченко Г.Н.

ФУН ЦИТО им. Н.Н. Приорова, г. Москва, Россия

Костные трансплантаты – это любые имплантируемые материалы, которые сами по себе или в комбинации с другими материалами способствуют формированию кости, обеспечивая локальную остеокондуктивную, остеоиндуктивную или остеогенную активность. Ежегодно во всём мире проводится более 2000000 операций с использованием костных трансплантатов. Костные трансплантаты используются для активизации репаративного остеогенеза при травмах, формирования спондилодеза, при замещении костных дефектов после резекции опухолей. Остеогенные материалы (ауто трансплантаты и материалы, обогащённые культивируемыми аутогенными костными клетками) содержат живые клетки «хозяина», способные дифференцироваться в остеобласты. Остеокондуктивные материалы способствуют прикреплению, пролиферации и дифференцировке малодифференцированных клеток в остеобласты с последующим аппозиционным формированием кости на их поверхности (играют роль матрицы, на которой формируется кость). Остеоиндуктивные материалы содержат биологически активные вещества, индуцирующие клетки ложа реципиента (недифференцированные стволовые клетки мезенхимального происхождения или клетки предшественники остеобластов) дифференцироваться в остеобласты.

Любые костные трансплантаты должны обладать следующими свойствами: быть полностью биосовместимыми, пористыми, служить матрицей, на поверхности которой фиксируются клетки реципиента (остеоиндуктивность), постепенно резорбироваться и замещаться новообразованной костью (ползущее замещение). Для успешного формирования кости также необходимо соблюдение 2-х важных требований – хорошая васкуляризация и механическая стабильность области имплантации.

Биологическое взаимодействие между имплантированным костным трансплантатом и ложем реципиента, в конечном счёте, должно приводить к формированию новой

кости и восстановлению нарушенных анатомической и биомеханической характеристик кости. При этом во взаимодействии между имплантатом и ложем реципиента условно можно выделить несколько последовательно развивающихся, в той или иной степени выраженности, этапов: 1) образование гематомы и выделение из клеток и межклеточного матрикса различных биологически активных факторов; 2) воспаление, миграция и пролиферация малодифференцированных мезенхимальных клеток, формирование вокруг имплантата фиброваскулярной ткани; 3) инвазия сосудов в имплантат; 4) остеокластическая резорбция имплантата; 5) формирование на поверхности имплантата, при благоприятном развитии событий, новообразованной кости.

Костные трансплантаты подразделяют на ауто трансплантаты, аллоимплантаты, синтетические и композитные материалы. Ауто трансплантаты обычно забирают из подвздошной кости, а также из дистальной части бедренной или проксимального отдела большеберцовой кости. Аутогенная губчатая кость является золотым стандартом для костных трансплантатов, так как обладает тремя видами активности: неколлагеновые белки костного матрикса обеспечивают остеоиндуктивность, аутогенные костные клетки – остеогенную активность, коллаген и минералы кости – остеоиндуктивность. Недостатками ауто трансплантатов являются: увеличение времени основной операции, возрастные ограничения (маленькие дети, люди старческого возраста), неудовлетворительные объём и форма ауто трансплантатов, развитие различных осложнений (до 20% случаев), гибель большинства остеогенных клеток трансплантатов сразу после имплантации.

Костные аллоимплантаты обладают высокой механической прочностью (замороженные кортикальные трансплантаты), остеоиндуктивными и слабыми остеоиндуктивными свойствами, выявляемыми лишь в замороженных и лиофилизированных аллоимплантатах губчатой кости. Использование

аллоимплантатов в 60%-90% случаев способствует успешному восстановлению массивных костных дефектов. Недостатками костных аллоимплантатов являются: медленная остеоинтеграция, риск передачи от реципиента к донору различных заболеваний, возможность развития реакции гистонесовместимости и хронического гранулематозного воспаления, высокая стоимость аллокости, религиозные ограничения. С целью минимизации рисков аллоимплантаты подвергаются интенсивной обработке, что значительно уменьшает остеоиндуктивные свойства и механическую прочность имплантатов почти на 50%, хотя риск инфицирования реципиента всё-таки полностью не устраняется.

Деминерализованный костный матрикс, по сравнению с обычными костными аллоимплантатами, отличается более выраженной остеоиндуктивностью, однако он не обладает структурной прочностью, а показатели остеоиндуктивности могут значительно варьировать – от физиологической до полного их отсутствия, что зависит от метода приготовления матрикса.

Коллаген - основной белок межклеточного костного матрикса, способствует минерализации, вращанию сосудов, связыванию ростовых факторов, создавая микроокружение, благоприятствующее регенерации кости. Коллаген не имеет механической прочности, обладает низкой антигенной активностью. Коллаген в основном применяется в качестве носителя других остеоиндуктивных, остеоиндуктивных или остеогенных факторов.

Синтетическая кальцийфосфатная пористая керамика (гидроксиапатитная, трикальцийфосфатная) относится к биоактивным материалам, способствующим образованию на их поверхности кости и формированию с последней прочных химических связей. Эта керамика является остеоиндуктивной матрицей, вызывающей адгезию морфогенетических белков, клеток предшественников остеобластов, их пролиферацию и дифференцировку в остеобласты. Кальцийфосфатная керамика является остеоинтегрируемой и в некоторых случаях - остеоиндуктивной, что в значительной степени определяется геометрической характеристикой имплантата. Наличие и выраженность остеогенеза на поверхности и внутри пор керамики зависит от многочисленных факторов, таких как размер, форма, порозность, химический состав, поверхностная микроструктура биоматериала

и др. Одним из недостатков кальцийфосфатной керамики является незначительная механическая прочность данного вида имплантатов.

Композитные материалы – это комбинация остеоиндуктивного матрикса с биоактивными агентами, обеспечивающими остеоиндуктивные и/или остеогенные свойства, что уравнивает эти материалы по биоактивным свойствам с аутотрансплантатами. Композитный материал Коллапан состоит из синтетического гидроксиапатита, коллагена и иммобилизованных антибиотиков. Патологическое исследование экспериментального и клинического материала показало, что имплантированный в дефекты кости Коллапан постепенно лизируется и замещается новообразованной костью. При этом непосредственно на поверхности гранул Коллапана формируется остеоидный матрикс, без образования прослоек соединительной ткани между имплантатом и формирующимся остеоидом. Уже на 15 сутки после имплантации происходит формирование остеоида на поверхности частиц Коллапана. Во всех случаях отмечается интрамембранный остеогенез, то есть без образования хряща, с последующим формированием зрелой пластинчатой кости, в которой сохраняются остатки постепенно растворяющихся частиц гидроксиапатита. На всех сроках наблюдения признаков воспалительной реакции, в частности, формирования гигантских многоядерных клеток инородных тел, гистиолимфоцитарных инфильтратов и др., не наблюдается.

Сравнительное экспериментально-морфологическое изучение Коллапана с другими кальцийфосфатными и коллагеновыми материалами (Ostim-100, ChronOs, Cerosorb, Коллост), применяемыми в клинике при замещении костных дефектов, выявило, что Коллапан обладает наиболее выраженными свойствами активизации репаративного остеогенеза. Являясь биоактивным материалом, Коллапан, по-видимому, способствует миграции и прикреплению к его поверхности стромальных стволовых клеток, их дифференцировке в остеобласты и последующему репаративному остеогенезу. Минерализация новообразованной кости происходит как за счёт физико-химической репреципитации высвобождаемого из Коллапана кальция и фосфора, так и за счёт остеобластов, прилежащих к Коллапану.

Биокомпозиционный препарат Коллапан, является биосовместимой, постепенно резорбируемой и одновременно замещающейся новообразованной костью матрицей, обладающей антибактериальными, остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами и оказывающий многофакторное влияние на процессы активизации репаративного остеогенеза: 1) входящий в состав Коллапана экзогенный коллаген является хематтрактантом для эндотелиоцитов и малодифференцированных мезенхимальных клеток-предшественников остеобластов; 2) растворение синтетического гидроксиапатита сопровождается высвобождением ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{PO}_4^{3-}$ , их обменом с ионами тканевой жидкости с последующей репреципитацией и формированием слоя биологического гидроксиапатита на поверхности имплантата; 3) продукты растворения Коллапана и биоактивные молекулы тканевой жидкости - фибронектин, ламинин, остеопонтин, эндогенные костные морфогенетические и остеогенные белки,

являющиеся остеоиндуктивными растворимыми сигналами, адсорбируются на поверхности Коллапана и опосредуют хемотаксис, прикрепление к имплантату и дифференцировку малодифференцированных мезенхимальных клеток в остеобласты; 4) связанные с коллагеном антибиотики постепенно выделяются из Коллапана, что способствует подавлению инфекции и оптимизирует условия для репаративного остеогенеза.

Препарат Коллапан является идеальным материалом в инжиниринге костной ткани при использовании в качестве матрицы с целью иммобилизации различных ростовых факторов и цитокинов, различных биологически активных веществ, клеточных элементов, способствующих активизации процессов репаративного остеогенеза. Коллапан также может использоваться при различных патологических процессах для иммобилизации и локальной пролонгированной доставки в очаг поражения различных лекарственных средств.