



НОВЫЕ ВИДЫ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О КОСТНЫХ ТРАНСПЛАНТАТАХ

И.А. Кирилова¹, Н.Г. Фомичев¹, В.Т. Подорожная¹, В.И. Трубников²

¹Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии

²Красноярская государственная медицинская академия

Сформулированы основные требования к костно-пластическим материалам на современном этапе. Определены понятия биоактивности, биоинертности, остеоинтеграции, остеогенной активности костно-пластических материалов. Проведена оценка материалов «Депротекс», «Костма», «Депропротеинизированный костный трансплантат» с точки зрения их характеристик.

Ключевые слова: костный трансплантат, биоматериал, костная пластика.

NEW MATERIALS FOR BONE GRAFTING IN VIEW OF CURRENT CONCEPTS

I.A. Kirilova, N.G. Fomichev, V.T. Podorozhnaya, V.I. Trubnikov

Principal requirements to bone grafting materials are formulated in accordance with current concepts. The notions of bioactivity, bioinertness, osteointegration, and osteogenic activity of bone grafting materials are determined. The properties of grafting materials «Deprotex», «Kostma», and «Deproteinized Bone Graft» are evaluated.

Key Words: bone graft, biomaterial, osteoplasty.

Hir. Pozvonoc. 2007;(2):66–70.

Костные трансплантаты используются в реконструктивной хирургии для восстановления структурной целостности опорно-двигательного аппарата и повышения остеогенного потенциала костной ткани. Потребность в костных трансплантатах для реконструкции скелета, при костных опухолях, ревизионной артропластике в хирургической травматологии за последнее десятилетие увеличилась. И это связано с недавними успехами в понимании биологических процессов при трансплантации кости [5, 6, 17, 21].

Цель нашего сообщения – сформулировать основные требования к костно-пластическим материалам на современном этапе. Оценить предложенные костно-пластические материалы с точки зрения их характеристик.

Первое, на что необходимо обратить внимание, – на терминологию, принятую в настоящее время. Иногда даже на страницах одного и того же

издания встречаются значительные разночтения при использовании тех или иных терминов. Итак, определимся с такими понятиями, как «имплантат», «имплантация» и «трансплантат», «трансплантация». В Оксфордском большом толковом медицинском словаре трактовка терминов следующая [9]:

Имплантат (*Implant, graft*): 1) лекарственное вещество, протез или источник радиоактивного вещества, которые вводятся в тело; 2) в стоматологии – дентальный имплантат – жесткая структура, которая крепится к кости, в кость или под надкостницу вместо зубов для фиксации коронки, моста или протеза.

Имплантация (лат. *im* – в, внутрь; *plantatio* – сажание): 1) прикрепление эмбриона к стенке матки; 2) введение какого-либо вещества (например, лекарственного) или предмета (например, водителя

ритма) внутрь ткани; 3) хирургическое восстановление или замещение больной ткани здоровой (т.е. трансплантация).

Трансплантат (*transplant, graft*) – любой орган, ткань или часть тела, используемые для пересадки с целью замены поврежденной части тела.

Трансплантация (лат. *trans* – пере- и *plantatio* – сажание) – пересадка органа или ткани.

Большая путаница возникает при переводе с английского слова «*graft*», обозначающего как трансплантат, так и имплантат. Выбор термина полностью зависит от контекста.

Костная пересадка может осуществляться из одного места в другое у самого пациента (ауто трансплантация) или от одного человека к другому (аллотрансплантация). Также возможна ксенотрансплантация, то есть использование костей животных. До-

ступны и многочисленны синтетические заменители кости и костных компонентов [5, 8, 17, 20].

Когда возникает потребность в костной пластике, перед хирургом встает вопрос о выборе вида материала: аутологичная или аллогенная, губчатая или кортикальная кости, деминерализованный костный матрикс, трансплантаты-заменители на основе кальция фосфата, аутологичный костный мозг. Материал может быть обогащен рекомбинантными костными морфогенетическими белками, факторами роста или стволовыми клетками. В зависимости от биологических свойств каждого из этих видов трансплантатов в процесс репаративной регенерации могут быть вовлечены один или несколько важных компонентов [20, 21].

«Золотым стандартом», как следует из многочисленных публикаций, отражающих достоинства и недостатки заместительных материалов, остаются аутотрансплантаты [5, 8, 9, 17, 20]. Однако возможности получения их в достаточном количестве для замещения обширных костных дефектов весьма ограничены [4, 8, 11, 17, 18, 20, 21, 24], поэтому поиск заменителей, способных составить достойную альтернативу аутотрансплантатам, продолжается [1–4, 11, 17, 18, 20, 21, 24]. Одновременно возрастает и уровень требований, предъявляемых к биоматериалам. Так, в идеале материал должен выполнять не только заместительную функцию, но и, постепенно интегрируясь в окружающую кость, поддерживать физиологический уровень остеобластической и остеокластической активности, способствуя формированию и ремоделированию костной ткани [4, 5, 8, 12, 21].

Трансплантат может выполнять функции остеокондуктивной матрицы, которая, являясь каркасом или решеткой, поддерживает вращение новой кости со стороны ложа (аллогенная губчатая или кортикальная кость, трансплантаты-заменители); носителя остеоиндуктивных протеинов, которые стимулируют и поддерживают деление (митогенез) недифференци-

рованных периваскулярных клеток в остеопрогениторные клетки (аутологичная губчатая или кортикальная кость, деминерализованный костный трансплантат); носителя остеогенных клеток (osteобластов или предшественников osteобластов), которые способны формировать кость, если помещены в подходящую окружающую обстановку (аутологичная губчатая или кортикальная кость, аутологичный костный мозг).

В обеспечении стабильности имплантатов наряду с механической фиксацией весьма важную роль играют происходящие на границе «кость – имплантат» физико-химические и биологические процессы, результатом которых является формирование биологической фиксации, или osteоинтеграции [5]. Однако эти два термина также несколько отличаются друг от друга. Начальным механизмом биологической фиксации является адгезия клеток. Затем происходит прямое вращение костной ткани в неровности и поры имплантата или образование новой кости из-за миграции и дифференцировки клеток костного ложа [5].

Начальным этапом osteоинтеграции является образование химической связи между материалом имплантата и окружающей его костью путем обмена ионами и молекулами. Лишь после этого запускаются клеточные костеобразовательные процессы, инициированные, как и при биологической фиксации, адгезией клеток [5].

Тип связи биоматериалов с окружающими тканями, характер osteогенеза и устойчивость имплантатов в костном ложе зависят от физико-химических свойств материала, определяющих его биоинертность или биоактивность.

Биоинертность – способность материала в течение длительного времени сохранять постоянство своего состава и структуры благодаря отсутствию локального и системного взаимодействия с организмом либо его минимально выраженному химическому, электрохимическому и поверхностно-каталитическому проявлению.

К биоинертным материалам относятся металлы, их сплавы, полимеры, корундовая керамика, углерод [5, 6, 9, 17]. Вокруг биоинертных материалов, особенно с гладкой поверхностью, зачастую образуется фиброзная капсула, посредством которой организм защищается от инородного тела. Толщина и клеточный состав капсулы являются своеобразной мерой биосовместимости материала [5, 6, 8].

Биоактивные материалы являются матрицей для образования костной ткани на их поверхности, то есть обладают остеогенными свойствами (osteокондуктивными и (или) osteоиндуктивными). Среди биоактивных материалов наибольшее распространение получили гидроксипатит необожженный, трикальцийфосфат, биостекло и стеклокерамика [5, 6, 8, 9, 17].

Выраженность osteоинтеграции, начальным механизмом которой является образование химической связи между имплантатом и костью, зависит от степени биоактивности костно-пластического материала.

Биоактивность характеризует способность материала к биодеградации, так как именно в результате этого процесса освобождаются ионы, которые образуют химическую связь между трансплантатом и минеральным компонентом кости [5]. Таким образом, биоактивность костно-пластического материала свидетельствует о его потенциальной способности к osteоинтеграции.

Тип и интенсивность костеобразования играют важную роль в обеспечении прочности связи, образующейся между костью и биоматериалом, и в значительной степени зависят от присущих материалу osteокондуктивных и osteоиндуктивных свойств.

Osteокондуктивный osteогенез (osteокондукция) – способ пассивной стимуляции детеминированных osteопродромальных клеток (ДОПК) с помощью полусинтетических и синтетических заменителей кости, а также с помощью аллогенных костных трансплантатов [19]. В этом случае процесс прямого osteобластичес-

кого остеогенеза, как это бывает при пересадке жизнеспособных трансплантатов, невозможен, так как используется авитальный материал, который не может оказать подобного действия. Авитальные биологические и синтетические имплантаты выполняют роль остова для прорастания кровеносных сосудов, затем происходит вращение клеток из костного ложа. Этот механизм сочетает процессы резорбции и отложения новой кости начиная от границ дефекта. Клеточные механизмы резорбции имплантата и формирования новой кости протекают аналогично консолидации перелома в условиях остеосинтеза [16, 19, 23]. Axhausen [14] предложил в этой связи термин «ползучее замещение», обозначающий первичное рассасывание имплантата со вторичным вращением новой кости из ложа. По-видимому, в материнском ложе, богатом ДОПК, происходит их активизация под действием имплантата. Имплантат соединяется с костным ложем при помощи грануляционной ткани, резорбируется и постепенно замещается новой костью [15].

Остеоиндуктивный остеогенез (остеоиндукция) осуществляется через фенотипическое преобразование неспецифических соединительных клеток, так называемых индуцибельных остеопродромальных клеток [13], под действием специфических субстанций, к которым принадлежит костный морфогенетический белок.

По мнению Reddi et al. [22], клеточные и молекулярные процессы протекают по определенному каскадному типу. При этом остеокондуктивностью обладают как биоинертные, так и биоактивные материалы, а остеоиндуктивность в большей степени свойственна биоактивным материалам [3, 11].

По литературным данным, современный трансплантат должен быть пористым, достаточно прочным для скелетного использования, биосовместимым и способствовать остеокондукции [4–6, 8, 17, 18, 20, 24]. Идеальный трансплантат должен быть композитным, дополненным каким-либо агентом (рекомбинантными

костными морфогенетическими белками, факторами роста или стволовыми клетками), усиливающим его индуктивный потенциал [4, 6, 8, 21].

Учитывая основные мировые тенденции в лаборатории заготовки и консервации биотканей, Новосибирский НИИТО предлагает несколько новых видов костно-пластических материалов: «Депротекс», «Костма», «Депротейнизированный костный трансплантат» (ДПК) [1–3].

«Депротекс» (патент на изобретение № 2232585) и «Костма» (патент на изобретение № 2211708) являются композитными, постепенно резорбируемыми биоматериалами, способными к остеointegrации, сочетающими в себе антимикробные, остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства, то есть относятся к биологически активным костно-пластическим материалам (рис. 1, 2). Данные материалы с успехом используются в хирургической стоматологии и пародонтологии для лечения быстро прогрессирующих пародонтитов и периодонтитов, а также для заполнения дефектов при удалении кист и гранул челюстей [10–12]. Входящие в состав коллаген и нативная костная мука или гидроксипатит способствуют ангиогенезу, миграции и прикреплению к их поверхности стромальных стволовых клеток костного мозга, их дифференцировке в остеобласты и репаративному осте-

огенезу. Минерализация остеοидного матрикса происходит, по-видимому, как путем физико-химической преципитации высвобождаемого из имплантированного материала кальция и фосфора, так и за счет функциональной активности остеобластов [11, 12].

Использование вышеназванных материалов дает следующие преимущества:

- быстрое заживление и восстановление органотипической костной структуры;
- локальное равномерное пролонгированное выделение антибиотиков;
- стимуляция процессов репаративного остеогенеза;
- возможность костной пластики при гнойных осложнениях;
- полное замещение полноценной костной тканью;
- отсутствие побочных эффектов и осложнений.

Рассматривая препараты «Костма» и «Депротекс» с точки зрения современных представлений о том, что идеальный трансплантат должен быть композитным, дополненным компонентами, усиливающими его индуктивный потенциал [4, 6–8, 21], можно констатировать следующее. Во-первых, оба препарата являются композитными, поскольку содержат более двух компонентов. Во-вторых, они дополнены коллагеном I типа как стимулятором остеогенеза.



Рис. 1

Биоактивный костно-пластический материал «Костма»



Рис. 2

Биоактивный костно-пластический материал «Депротекс»

В-третьих, препараты содержат антибиотики широкого спектра действия, что позволяет их использовать в условно-асептических условиях.

ДПК (патент на изобретение № 2223104) разработан для нужд травматологии и ортопедии в качестве альтернативы различным вентральным фиксаторам позвоночника, выполненным из разных материалов [3, 18]. Его получают путем обработки аллокости, позволяющей сохранить минеральный каркас имплантата. В основном для депротенинизации используются фрагменты диафизов большеберцовой, малоберцовой, лучевой и локтевой костей (рис. 3).

Аллогенные фрагменты длинных трубчатых костей после предварительной механической очистки и обезжиривания депротенинизируют в растворе протеолитических ферментов с последующей щадящей обработкой раствором перекиси водорода в переменном магнитном поле.

Депротенинизированная аллокость обладает достаточно большим запасом прочности, незначительно уступая пористому никелиду титана аналогичного размера [18], и может быть рекомендована к использованию в качестве своеобразного кейджа при вентральном спондилодезе. ДПК может использоваться в сочетании с другими трансплантатами или фиксаторами. Представляет собой биоло-

гический гидроксипатит и является твердой, постепенно резорбируемой матрицей, на поверхности которой в условиях костных дефектов формируется новообразованная кость. ДПК выполняет каркасную, формообразующую функции, обладает остеокондуктивным свойством, то есть относится к биологически активным материалам. Размеры и форма имплантатов в зависимости от конкретной необходимости могут быть различными.

Использование ДПК дает следующие преимущества:

- быстрое заживление и восстановление костной структуры;
- уменьшение травматизма оперативного вмешательства (отсутствие болезненного донорского места);
- исключение вероятности переноса патологически измененной ткани из донорского места в область спондилодеза (опухоли, остеомиелит, туберкулез);
- высокая биологическая совместимость, способствующая отсутствию иммунных реакций организма реципиента;
- отсутствие помех при МРТ- и КТ-обследованиях;
- уменьшение лучевой нагрузки при телегамматерапии (не дает отраженного излучения);
- сочетается со всеми видами трансплантатов, имплантатов, эндофиксаторов.

В настоящее время в отделении позвоночно-спинномозговой травмы Новосибирского НИИТО прооперировано 12 пациентов с использованием для вентрального спондилодеза депротенинизированной аллокости [18]. Отдаленные результаты прослежены в сроки до 18 мес.

Учитывая то, что подходящий (по современным представлениям) трансплантат [3, 5, 6, 8, 17, 18, 20, 24] должен обладать пористостью, достаточной прочностью для скелетного использования и биосовместимостью, а также способствовать остеокондукции, предложенный ДПК может считаться современным биомате-

риалом. Во-первых, он обладает пористой структурой диафизирной части трубчатых костей (микропоры, гаверсовы каналы), что способствует остеокондукции. Во-вторых, ДПК обладает значительным запасом прочности для скелетного использования. В-третьих, в результате предварительной депротенинизации материал лишен клеточных элементов и белковых фракций, то есть является гидроксипатитом биологического происхождения. В-четвертых, материал является биоактивным, так как ДПК – гидроксипатит биологического происхождения, в технологическом процессе получения которого не используется обжиг. В-пятых, ДПК способен к остеointegrации, так как является биологически активным. Идеальный трансплантат должен быть композитным, дополненным компонентами, усиливающими его индуктивный потенциал. И в данном случае ДПК подходит под это определение, поскольку может использоваться в комбинации с аутооспонгиозой или аутологичным костным мозгом, что делает ДПК (в данной ситуации) композитным биоматериалом, поскольку к его остеокондуктивным свойствам прибавляются остеогенераторные и остеиндуктивные свойства аутооспонгиозы. А сочетанное использование трансплантатов с металлоконструкциями (транспедикулярной фиксацией) позволяет фиксировать трансплантат на период первичной резорбции с сохранением его механических свойств.

На основании всего вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

- 1) получение доступной, безопасной и эффективной альтернативы аутоотрансплантату является основным направлением тканевой инженерии и материаловедения;
- 2) подходящий трансплантат должен быть пористым, способствовать остеокондукции, быть достаточно прочным для скелетного использования и биосовместимым, композитным, дополненным генетически синтезированным агентом,



Рис. 3
Депротенинизированный костный трансплантат

усиливающим его индуктивный потенциал;
3) современные технологии позволяют изготавливать биоматериалы с заданными характеристиками, что дает возможность целенаправ-

ленно воздействовать на интенсивность остеогенеза в различных клинических ситуациях;
4) предложенные новые костно-пластические материалы «Костма», «Депротекс», ДПК вполне отвечают

современным требованиям к трансплантатам, что подтверждено данными клинических испытаний как в хирургической стоматологии, так и в травматологии и ортопедии.

Литература

1. Кирилова И.А. Способ приготовления биоактивного костно-пластического материала «Костма». Патент РФ на изобретение № 2211708 // Изобретения, полезные модели. 2003. № 6(1) С. 52.
2. Кирилова И.А. Способ приготовления биоактивного костно-пластического материала «Депротекс». Патент РФ на изобретение № 2232585 // Изобретения, полезные модели. 2004. № 20. С. 264.
3. Кирилова И.А., Подорожная В.Т. Способ приготовления костного трансплантата. Патент РФ на изобретение № 2223104 // Изобретения, полезные модели. 2004. № 4(3). С. 464.
4. Кирилова И.А. Деминерализованный костный трансплантат как стимулятор остеогенеза: современные концепции // Хирургия позвоночника. 2004. № 3. С. 105–110.
5. Корж Н.А., Кладченко Л.А., Малышкина С.В. и др. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеоинтеграции в реконструкции кости // Ортопед, травматол. и протезир. 2005. № 4. С. 118–127.
6. Корж Н.А., Радченко В.А., Кладченко Л.А. и др. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе // Ортопед, травматол. и протезир. 2003. № 2. С. 150–157.
7. Лекишвили М.В. Технологии изготовления костного пластического материала для применения в восстановительной хирургии: экспериментальное исследование. М., 2005.
8. Омеляненко Н.П., Миронов С.П., Денисов-Никольский Ю.И. и др. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани // Вестн. травматол. и ортопед. 2002. № 4. С. 85–88.
9. Островский А.В. Остеопластические материалы в современной пародонтологии и имплантологии // Новое в стоматологии. 1999. № 6. С. 39–52.
10. Папенко Т.М. Результаты лечения деструктивных форм хронического периодонтита при использовании костно-пластического материала: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006.
11. Почуева Н.Ю. Клинико-экспериментальное обоснование применения «Костмы» в хирургии пародонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2006.
12. Сысолятин С.П., Кирилова И.А., Почуева Н.Ю. Клинико-экспериментальное обоснование применения «Костмы» в хирургии пародонта // Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия: Тез. докл. IV Всерос. конгресса. Новосибирск, 2005. С. 146–150.
13. Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. М., 1973.
14. Axhausen G. Die histologischen und klinischen Gesetze der freien Osteoplastik auf Grund von Tierversuchen // Langenbecks Arch. Klin. Chir. 1909. Vol. 88. P. 23.
15. Burchardt H. The biology of bone graft repair // Clin. Orthop. Relat. Res. 1983. N 174. P. 28–42.
16. Cohn M.J., Izpisua-Belmonte J.C., Abud H., et al. Fibroblast growth factors induce additional limb development from the flank of chick embryos // Cell. 1995. Vol. 80. P. 739–746.
17. Finkemeier C.G. Bone-grafting and bone-graft substitutes // J. Bone Joint Surg. Am. 2002. Vol. 84. P. 454–464.
18. Fomichev N.G., Sizikov M.Yu., Korochkin S.B., et al. First experience in application of deproteinized bone grafts in traumatology and orthopaedics 12th International Congress of the European Association of Tissue Banking. Brugge, Belgium. 2003. P. 50.
19. Glowacki J., Mulliken J.B. Demineralized bone implants // Clin. Plast. Surg. 1985. Vol. 12. P. 233–241.
20. Hubble M.J. Bone grafts // Surg. Technol. Int. 2002. Vol. 10. P. 261–265.
21. Nasseri B.A., Vacanti J.P. Tissue Engineering in the 21st Century // Surg. Technol. Int. 2002. Vol. 10. P. 25–37.
22. Reddi A.H., Anderson W.A. Collagenous bone matrix-induced endochondral ossification hemopoiesis // J. Cell. Biol. 1976. Vol. 69. P. 557–572.
23. Simmons D.J. Fracture healing perspectives // Clin. Orthop. Relat. Res. 1985. N 200. P. 100–113.
24. Solheim E., Pinnolt E.M., Andersen R., et al. The effect of composite of polyorthoester and demineralized bone on the healing of large segmental defects of the radius in rats // J. Bone Joint Surg. Am. 1992. Vol. 74. P. 1456–1463.

Адрес для переписки:

Кирилова Ирина Анатольевна
630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17,
НИИТО,
IKirilova@niito.ru

Статья поступила в редакцию 01.09.2006