

[Переход на главную страницу сайта](#)

КОСТНАЯ ТКАНЬ КАК ОСНОВА ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТНОЙ СТРУКТУРЫ

Как показывает повседневная практика, одной из важнейших проблем, с которой сталкиваются врачи-стоматологи всего мира, является проблема регенерации костной ткани вследствие различных хирургических вмешательств в челюстно-лицевой области, таких как осложненные экстракционные и реконструкционные вмешательства, проведение парадонтологического и имплантологического лечения, а также различных костнопластических операций.

Рассмотрим основные виды биосовместимых материалов

Имплантационные материалы должны обладать определенными механическими, физико-химическими и биологическими свойствами, чтобы обеспечить заданный характер взаимодействия с внутренней средой организма.

Механические свойства материалов определяют поведение имплантатов под действием механических сил; физические свойства характеризуют отношение имплантатов к электрическим, магнитным, световым влияниям; химические свойства указывают на сопротивление имплантатов химическому воздействию среды; биологические свойства включают токсичность материалов, их связь с опухолеобразованием, коррозионную стойкость, влияние на кровь, биосовместимость. Биосовместимость является наиболее важным свойством, которым должен обладать имплантологический материал. Нередко даже из уст специалиста можно услышать термин «биоматериалы» применительно к материалам синтетического происхождения, хотя это в корне неверно. Под биоматериалами следует понимать материалы биологического происхождения для трансплантологии и имплантологии, что следует из приставки «био» - жизнь. Материалы, используемые для изготовления имплантатов называются биосовместимыми, и они в свою очередь подразделяются на биотолерантные, биоинертные, биоактивные.

Остеопластические материалы биологического происхождения

Согласно статистическим данным костная ткань является наиболее часто трансплантируемым материалом в медицине, отставая по числу трансплантаций только от препаратов крови (K Lewandrowski, J.D. Gresser, D.L. Wise, D.J. Trantolo, 2000).

Материалы для костной пластики традиционно классифицируют на аутогенные, аллогенные, ксеногенные и аллопластические.

Существуют несколько основных механизмов образования костной ткани при использовании остеопластических материалов.

Остеокондукция – тип остеогенеза, при котором костнопластический материал

выступает в роли пассивной матрицы (кондуктора, каркаса) для аппозиционного роста костной ткани. Данный каркас способен в трех плоскостях направлять отложение полноценной костной субстанции на своей поверхности.

Остеоиндукция – заключается в стимуляции остеогенеза посредством активации местных (собственных) факторов роста в зоне дефекта. Впервые этот феномен был описан в классических работах Urist, где автор описал эктопическое костеобразование при внутримышечном введении деминерализованного костного матрикса крысам и кроликам. С тех пор считается, что остеоиндуктивные материалы способны провоцировать образование кости в тех местах, где в норме она не должна присутствовать. В дальнейшем было установлено, что низкомолекулярные белки, входящие в состав деминерализованного костного матрикса обладают выраженным остеоиндуктивными свойствами. Это послужило отправной точкой для начала использования костных морфогенетических белков в костной трансплантологии.

Остеогенное костеобразование – происходит в случае присутствия в трансплантате жизнеспособных остеогенных клеток, способных к дифференцировке и синтезу основных составляющих внеклеточного костного матрикса.

идеальный костнопластический материал должен:

- быть доступным в необходимом количестве;
- обладать высокой потенцией к костеобразованию;
- способствовать реваскуляризации зоны дефекта;
- иметь высокий остеоиндуктивный потенциал;
- обеспечивать регенерацию поддерживающих тканей зуба при его подвижности;
- обладать остеокондуктивными свойствами;
- способствовать формированию нового соединительно-тканного прикрепления в области пародонтальных дефектов;

не должен:

- нуждаться с целью его получения в дополнительном хирургическом вмешательстве в донорском участке;
- провоцировать иммунный ответ со стороны организма;
- препятствовать новообразованию костной ткани.

1.1.1. Аутогенная (аутологичная) костная ткань

Эффективность этого материала (от греч. аутоc - сам и генезис - происхождение) была доказана многими годами его использования в клинической практике. На

сегодняшний день это единственный трансплантационный материал для костной реконструкции, содержащий нативные остеогенные клетки. Благодаря этому свойству, а также своей механической стабильности, аутогенные трансплантаты приводят в действие все три механизма новообразования кости: остеокондуктивный, остеоиндуктивный остеогенез и остеогенное образование кости (Burchart, 1996). К достоинствам этого материала можно отнести полную биосовместимость, отсутствие иммуногенности, способность к быстрой реваскуляризации с формированием органотипичной костной ткани. Отсутствие риска ятрогенной передачи инфекции и небольшие материальные затраты, связанные с забором трансплантата делает этот материал почти идеальным субстратом для костной реконструкции. Именно поэтому аутогенную кость называют «золотым стандартом» в костной реконструктивной хирургии. Между тем, было бы наивно предполагать, что применение аутогенной кости является 100% залогом успешного исхода костной реконструкции. Имеются данные, свидетельствующие о гибели большого числа остеогенных клеток во время процедуры взятия и пересадки свободного костного аутооттрансплантата (H.S. Sandhu et.al., 1999). Основным недостатком аутогенных трансплантатов является необходимость создания дополнительной операционной зоны, и ограниченный объем донорского материала.

По структуре неваскуляризованные костные трансплантаты могут быть кортикальными, губчатыми (спонгиозными) и кортикально-губчатыми. Кортикально-губчатые трансплантаты наиболее полно отвечают требованиям костной реконструктивной хирургии: кортикальный слой беден клеточными элементами, но придает трансплантату достаточную прочность, в то время как губчатое вещество резко повышает остеогенный потенциал трансплантата и провоцирует быструю и полную реваскуляризацию трансплантата. Механическая стабильность кортикальной аутокости создает предпосылки для ее использования в случаях, когда необходима ранняя нагрузка на зону трансплантации. Если прочность на сжатие губчатой кости находится в пределах от 5 до 60 МПа, то кортикальная кость выдерживает компрессионные нагрузки до 140 МПа. Модуль упругости кортикальной кости также значительно превышает тот же показатель губчатой: 14 ГПа против 1,4 соответственно.

Для использования в стоматологической практике источником аутогенной кости могут служить внутриротовые и внеротовые донорские участки. Выбор того или иного места для забора костной ткани зависит, прежде всего, от размера дефекта, подлежащего замещению. Наиболее «щедрым» донорским участком является гребень подвздошной кости, из него можно получить костный блок объемом до 140 мл. К другим внеротовым участкам относят большую берцовую и теменную кость. Несмотря на значительный массив костной ткани, который имеется в распоряжении хирурга во внеротовых участках, недостатком является быстрая резорбция таких трансплантатов после пересадки. Summers и Eisenstein, подводя итоги трансплантации аутокости из области гребня подвздошной кости, сообщили, что около 25% пациентов испытывали значительные болевые и другие неприятные ощущения в области подвздошной кости в течении более чем пяти лет после операции.

Трансплантаты, взятые из внутриротовых участков, в связи с интрамембранозным

происхождением челюсти, имеют гомологичные свойства с воспринимающим ложем и поэтому дольше сохраняют свою исходную конфигурацию и менее подвержены резорбции. Известно, что кость интрамембранозного происхождения обильнее кровоснабжается. Однако объема донорских тканей в полости рта не всегда бывает достаточно. Так, к примеру, в области ветви нижней челюсти доступный объем кости едва достигает 10 мл, а из подбородочного отдела можно получить не более 5 мл костной ткани. В некоторых случаях целесообразно использовать костную ткань из области бугра верхней челюсти, экзостозов или костную стружку, полученную в процессе препарирования в близлежащих к принимающему ложу областях.

1.1.2. Аллогенные трансплантаты

В качестве альтернативы аутогенной кости были предложены аллогенные материалы, позволяющие исключить необходимость нанесения дополнительной операционной травмы, сокращения длительности проведения реконструктивной процедуры и уменьшения объема кровопотери. Первые шаги по применению аллогенной кости были предприняты в начале 19-го века. Так как в качестве трансплантационного материала выступала свежая, необработанная костная ткань, результаты по ее использованию редко имели благополучный исход. Низкая эффективность использования «свежей» аллогенной кости, а также запрет церкви пересаживать трупную кость по религиозным соображениям заставили ученых отказаться от трансплантации аллогенной кости (Н.А. Плотников, 1967). Тем не менее, трупная кость в качестве трансплантационного материала после соответствующей обработки до настоящего времени широко используется в практической медицине.

Приготовление аллогенных материалов

Аллогенные костные материалы имеют трупное происхождение, готовятся и содержатся в банках тканей. Чаще всего донорами становятся внезапно умершие люди, не являющиеся носителями инфекционных и других хронических заболеваний. С целью возможного обнаружения инфекции, проводится ряд исследований крови донора, в том числе определение антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к вирусу гепатита В и С. Американская ассоциация банков тканей требует также выявление антител к Т-клеточной лейкемии первого и второго типа и идентификацию сифилиса. Некоторые банки используют такой современный высокочувствительный и высокоспецифичный метод, как полимеразная цепная реакция для обнаружения ДНК ВИЧ-1 и гепатита С.

Однако, несмотря на достижения современной иммунологической и генетической диагностики, до сих пор фиксируются случаи передачи инфекционных заболеваний с трансплантируемыми тканями. Согласно данным FDA (управление по лекарственным средствам и пищевым продуктам США) в 80-х годах 20 века было обнаружено множество случаев заражения болезнью Крейтцфельда-Якоба –

прионовой инфекцией, при которой происходит медленная, прогрессирующая гибель нейронов головного мозга. Отдельные случаи инфицирования данным дегенеративным неврологическим заболеванием, а также ВИЧ и гепатитом С отмечались и в последующие годы. Подсчитано, что при тщательном обследовании и дальнейшей предстерилизационной и стерилизационной обработке костного аллотрансплантата, риск передачи ВИЧ составляет 1: 1 – 1,6 миллионов.

Один донор может в среднем стать источником более 100 образцов трансплантационного материала для костной пластики. Забор трупного материала проводится в условиях операционной специально подготовленным персоналом, со строгим соблюдением правил асептики и антисептики. На каждом из этапов обработки трансплантационного материала проводятся культуральные исследования на предмет обнаружения патогенных микроорганизмов. Снижение иммуногенных свойств материала достигается путем деконтаминации материала в ультразвуковых мойках, растворами повидона-йода, аскорбиновой кислоты, перекисью водорода и другими антисептиками. Элиминация распавшихся тканей, сгустков крови и жира, находящихся в поверхностных слоях трансплантата, позволяет в дальнейшем упростить задачу макрофагам воспринимающего ложа и ускорить приживание трансплантата (Chappard et al., 1993). Затем материал фрагментируют и при необходимости перемалывают в специальных костных мельницах.

Методы дезинфекции и стерилизации

Пастеризация крови при температурном режиме от 56 до 60°C приводит к инактивации вирусов (Novak et al., 1993), вероятно такой же эффект производит это воздействие на вирусы, находящиеся в костной ткани. Существенное значение имеет также факт разрушения термолабильных протеаз, что предупреждает деградацию костных морфогенетических белков, сохраняя их активность более чем на две трети от исходного уровня (Urist a. Itawa, 1973). Не рекомендуется нагревание материала до более высоких температур, так как это может повлечь денатурацию коллагена и неколлагеновых белков. Burwell в 1966 году показал, что применение костного материала, подвергнувшегося кипячению, приводит к весьма скромным клиническим результатам, а автоклавирование трансплантата негативно воздействует на прочностные характеристики и остеоиндуктивную активность материала.

Стерилизация гамма облучением в дозе до 25 кГр не приводит к выраженным изменениям пластических свойств костного материала и не влияет на его остеоиндуктивный потенциал. Указанная дозировка позволяет добиться высокого гарантированного уровня стерильности по отношению к большинству микроорганизмов. Кроме того, гамма излучение имеет особенность глубоко проникать в облучаемые ткани. Нейтрализация микроорганизмов происходит за счет расщепления макромолекул (ДНК и РНК) микробов и вирусов. Другим механизмом действия гамма облучения является образование в гидратированной среде свободных радикалов, губительно воздействующих на микроорганизмы. Однако возможности метода ограничены слабым воздействием на некоторые виды

вирусов, которые устойчивы к гамма-излучению. Невосприимчивы к этому режиму стерилизации и большинство видов прионов, гибель которых возможна только при воздействии излучения с проникающей дозой не менее 50 КГр.

К эффективным методам низкотемпературной стерилизации тканей относят также воздействие газом на основе этиленоксида. Газовая смесь этого вещества приводит к гибели практически всех видов микроорганизмов, включая спорообразующие штаммы (Keane et al., 1993). Последние годы в научной общественности разгорелись серьезные дебаты по поводу токсического действия на ткани этиленоксида. Появились сообщения о возможном генотоксическом влиянии этого агента. По этой причине было решено исключить этот метод из списка рекомендуемых для стерилизации биотканей. Kudryk et. al., в 1992 году сообщил о токсическом воздействии стерилизованной этиленоксидом замороженной аллогенной кости, на фибробласты десны.

Виды аллогенных костных материалов

Наибольшее распространение в клинической практике получили замороженные аллотрансплантаты, лиофилизированные, деминерализованные лиофилизированные и облученные аллотрансплантаты (A. Garg, 2004). Необработанные аллотрансплантаты имеют выраженные антигенные свойства, в то время как существующие методы обработки позволяют значительно снизить их антигенность, сохраняя свойства трансплантатов на протяжении длительного периода времени.

Образование токсических перекисных соединений, в первую очередь гидроксилрадикала $OH\cdot$ в результате перекисного окисления липидов индуцирует повреждение клеточных структур, в первую очередь мембран. Этот процесс осуществляется в присутствии свободной воды. Поэтому в основе всех современных методов консервации аллогенной костной ткани лежит процесс извлечения воды из трансплантата до минимального уровня.

Замораживание

Удаление свободной воды можно произвести различными методами. Глубокая заморозка проводится с целью иммобилизации свободной воды и ее кристаллизации. При охлаждении трансплантата до температуры $-80^{\circ}C$, очевидно, что свободной воды в системе не остается, следовательно процессы деградации органической составляющей блокируются. Параллельно с кристаллизацией воды, находящейся в межклеточных пространствах, процесс криоконсервации затрагивает и внутриклеточную воду, приводя к гибели большого числа клеток. Для

защиты клеток от повреждающего действия низких температур используют различные криопротекторы (глицерол, этиленгликоль, метанол и др.).

Лиофилизация

Предотвратить денатурацию белков можно, воспользовавшись методом высушивания при низких температурах. Под лиофилизацией понимают удаление избыточной влаги методом сублимационной возгонки (Н.А. Плотников, 1967). Начало использования метода лиофилизации датируется 1890 годом, когда немецкий гистолог R. Altmann первым осуществил метод высушивания тканей из замороженного состояния. К середине 20 века этот метод консервации тканей получил широкое распространение в трансплантологии. Он обеспечивает удаление воды из трансплантата в виде пара. Важно заметить, что при соблюдении технологии, практически не наблюдается денатурация белков внутри трансплантата, и сохраняются основные биологические свойства материала. По данным американской ассоциации тканевых банков (А.А.Т.Б.), лиофилизированный аллогенный костный трансплантат, остаточная влага которого не превышает 6%, может храниться при комнатной температуре не менее 5 лет.

Отрицательной стороной лиофильной сушки считается негативное воздействие этого метода на механические свойства трансплантата (J.R. Bianchi et. al., 1999, Pelker R.R. et. al., 1987). Замечено, что этот эффект усиливается в случае комбинированного воздействия лиофилизации и стерилизации гамма лучами. Исследования, проведенные на позвонках и костях конечностей крыс, показали, что под воздействием лиофильной сушки прочность кости на сжатие уменьшается в среднем на 30%, прочность на изгиб снижается на 40%, а прочность на скручивание на 60%.

Деминерализация

Для усиления остеоиндуктивных свойств лиофилизированных костных аллотрансплантатов их подвергают деминерализации. Первопроходцем в использовании деминерализованной костной ткани был Nicolas Senn, который в 1889 году обобщил итоги собственных исследований по заполнению деминерализованной бычьей костной тканью внутрикостных дефектов, образовавшихся в результате хронического остеомиелита. В 20 веке весомый вклад в популяризацию метода внес Marshall Urist, директор лаборатории исследования костной ткани медицинского института Лос-Анджелеса, который в 1965 году сообщил об определенных преимуществах при введении декальцинированной раствором соляной кислоты кости животным. Особое внимание в своей работе автор уделил особенностям приготовления трансплантата. Ряд последующих наблюдений подтвердил предположение об оправданности применения деминерализованной кости. В 1968 Urist продемонстрировал высокую

регенераторную активность аллокости, прошедшую поверхностную и полную декальцинацию. Этот материал был задействован в хирургической фиксации сустава (артродезе) и для лечения ложных суставов у 26 пациентов. Материал продемонстрировал быстрое приживание у 75% пациентов, причем в данной группе больных не было замечено ни одного осложнения, связанного с (присутствием) нахождением в тканях деминерализованной аллогенной кости. И действительно, более поздние экспериментальные исследования указывают на то, что аллогенный деминерализованный трансплантат, введенный в костный дефект, рассасывается и замещается костной тканью за 3-6 месяцев.

Секрет успеха заключается в том, что, удаляя минеральную фазу аллогенной кости, обеспечивается экспозиция специфических веществ – костных морфогенетических белков. Эти субстанции индуцируют фенотипическое преобразование плюрипотентных стволовых соединительно-тканых клеток или индуцибельных остеопродормальных (остеопрогениторных) клеток в остеобласты (Денисов-Никольский, 2005). К сегодняшнему дню из внеклеточного костного матрикса выделено более 15 типов этих костных полипептидов, являющихся подгруппой суперсемейства TGF b (Setti S. Rengahary, 2002). Подсчитано, в 1 килограмме измельченной, патологически не измененной костной ткани содержится около 0,002 мг морфогенетических белков. Концентрация КМБ меняется в период раневого процесса, однако точные цифры не установлены. Известно, что изменение содержания костных морфогенетических белков зависит от ряда факторов. Во первых, это зависит от принадлежности организма к той или иной ступени эволюционной лестницы. Заживление ран у низших форм млекопитающих, например у грызунов, происходит быстрее, чем у высших, таких как человекообразные обезьяны. Одно из определяющих значений имеет характер костного повреждения. Клинические и экспериментальные наблюдения, в ходе которых изучались особенности течения разных форм переломов, показали, что не осложненные, закрытые переломы длинных костей не требуют стимуляции остеогенеза введением КМБ. Выраженное ранозаживляющее действие КМБ имеет место при значительном нарушении целостности кости, особенно, в случаях оскольчатых переломов.

Хотя эти субстанции и носят название костных белков, их активность не ограничивается воздействием на костную ткань. КМБ-1 не участвует в росте и дифференцировке остеогенных клеток, он является протеазой, расщепляющей волокна проколлагена, и вынесен в отдельную группу. Несколько не типичную активность проявляет КМБ-3 (остеогенин). В отличие от всех остальных белков семейства КМБ, данный полипептид в серии экспериментов вел себя как ингибитор остеогенеза, выступая в роли антагониста других КМБ (Aaron Daluiski et.al., 2001). КМБ-7, известный также как остеогенетический протеин-1, изначально был идентифицирован как регулятор формирования хрящевой и костной ткани. В дальнейшем было установлено, что этот белок стимулирует рост, хемотаксис, дифференцировку и апоптоз разных типов клеток, в том числе эпителиальных, мезенхимальных, гемопоэтических и нервных. Кроме того, этому медиатору приписывают протективное воздействие на почечную ткань и активное участие в морфогенезе этого органа (M. Zeisberg, 2006).

Отличительной особенностью костных морфогенетических белков от других

факторов роста, является их свойство трансформировать клетки соединительной ткани в остеопрогениторные, чего не было замечено при изучении инсулиноподобного, фибробластного, эпидермального и других факторов роста. Таким образом, эти вещества не только обладают стимулирующим эффектом на митотическую активность клеток, способствуя их делению, но и влияют на морфогенез ткани. Реализуется это путем связывания костных морфогенетических белков со специфическими рецепторами, которые бывают двух типов - рецепторы КМБ тип – 1 и рецепторы КМБ тип – 2 и находятся на поверхности остеопрогениторных клеток. На сегодняшний день идентифицировано как минимум 3 разных варианта рецепторов 2 типа, способных взаимодействовать с остеоиндуктивными молекулами КМБ, включая КМБ-2, 4 и 7.

На фоне существующего многообразия остеопластических материалов, применение аллогенных заменителей кости заслуживает большого внимания. Доказана принципиальная способность деминерализованного костного матрикса индуцировать процессы остеорепарации в зоне костных дефектов различной конфигурации. Теоретической предпосылкой для такого воздействия является факт экспозиции костных морфогенетических белков, чья роль бесспорна в восстановлении целостности костной ткани.

В последние десятилетия продолжаются работы, посвященные сравнению различных аллогенных декальцинированных материалов и остеопластических материалов других групп для устранения дефектов челюстных костей. Практический интерес связан с предполагаемой интенсификацией процессов костной перестройки, обусловленной введением деминерализованных аллотрансплантатов. Тем не менее, осмысливание литературных данных, по существу окончательно не вносит ясности в целесообразности использования тех или иных материалов. В своем клинко-экспериментальном исследовании S. Andreana с соавторами (2004), оценил динамику остеорепарации на примере костных биоптатов, взятых у 6 пациентов на этапе отсроченной установки имплантатов в зону предварительного синус-лифтинга с применением чистого сульфата кальция (Capset, Lifecore) и сульфата кальция, смешанного с деминерализованной лиофилизированной аллокостью 125-500 мкм (Pacific Coast Tissue Bank). Полученные клинические данные свидетельствовали о высокой эффективности обоих материалов, выражающейся в хорошей первичной стабильности внутрикостных имплантатов, отсутствии воспалительной реакции и значительном приросте объема костной ткани в зоне реконструкции. Однако гистологический анализ показал, что в отличие от сульфата кальция, который полностью замещался новообразованной костной тканью, резорбция частиц деминерализованной кости после ее субантральной имплантации наблюдалась не во всех случаях. Ch. A. Vabbush (1998) отмечает, что существенным недостатком измельченной деминерализованной аллокости является неудобство в работе с данным материалом. Это, по мнению автора связано с плохой сцепляемостью частиц материала в ране, что зачастую приводит к их утрате. Перспективным вариантом усовершенствования свойств материала является создание биосовместимой среды, позволяющей упростить манипулирование материалом и добиться лучшей его фиксации в зоне дефекта. В качестве таких носителей было

предложено включать в состав материала разные вещества, включая глицерол, желатин, полимерные гели, коллаген и др. Определенный интерес для осуществления указанных целей представляет гликопротеид связок человека, который в сочетании с деминерализованной аллогенной костной тканью в серии экспериментов продемонстрировал не только усиление остеоиндуктивной активности материала, но и оказывал гемостатический эффект в зоне введения. Синергичное взаимодействие деминерализованной аллогенной кости и гликопротеида связок человека было показано на модели эктопического костеобразования у бестимусных мышей и мышей с сохраненным тимусом (JA Clagett et.al., 1998). Через 10 месяцев после введения данного комбинированного материала в бедренную мышцу, плотность новообразованной костной ткани, по показателям количественной рентгенографии, практически не отличалась от проксимального отдела бедренной кости.

1.1.3. Ксеногенные материалы

Донорами ксеногенных (от греческого ксено- чужеродный, несвойственный и генезис - происхождение) костных материалов являются представители животных иного чем реципиент вида.

Бурный рост ксенотрансплантации пришелся на вторую половину XIX века. Уже тогда один из основоположников костной трансплантологии Leopold Ollier проводил экспериментальные исследования, пересаживая фрагменты кости от одних видов животных другим. Автор установил интересную закономерность: если костную ткань, взятую у животных, относящихся к примитивному виду пересаживать животным с более высоким уровнем организации, результаты оказываются лучше и прогнозируемей, чем при трансплантации кости от высокоорганизованных животных низкоорганизованным. Опыт показал, что возмещение дефектов кости у кошки, трансплантатами, взятыми у кроликов, имело больший успех, чем пересадка кости от кролика курице. В другой своей работе автор оценивал результаты использования необработанных костных трансплантатов, для лечения псевдоартрозов бедренной кости. Материал был взят у разных видов животных, среди которых были кролики, телята и овцы. Также использовалась костная ткань аллогенного происхождения. Иммобилизация трансплантатов проводилась металлическими шурупами или фиксаторами из слоновой кости. Практически у всех шести пациентов произошла быстрая резорбция костных трансплантатов. Оценивая результаты своих экспериментов, автор пришел к выводу, что, даже трансплантируя костный материал от доноров, имеющих очень высокую общность строения с человеком, например от приматов, исход операции остается непредсказуемым и часто заканчивается преждевременной резорбцией или отторжением трансплантата. Вместе с тем автор высказался в пользу того, что трансплантаты оказывают весьма важное стимулирующее воздействие на остеогенез со стороны принимающего ложа.

Последние десятилетия, благодаря развитию технологий обработки и консервации ксенотканей, материалы животного происхождения все активнее используются в челюстно-лицевой хирургии (M. Del Fabbro et.al., 2004).

Коллаген

Коллаген (от греч. *kolla* – клей и *gennan*- создавать, производить) – самый распространенный белок в организме млекопитающих, на его долю приходится около 30% массы всех белков. Коллаген относится к классу склеропротеинов и входит в состав сухожилий, кожи, хрящей, связок, стенок сосудов и опорных тканей и отвечает за структурную целостность внутренних органов. Как отмечает Фурцева (2005), костная ткань содержит порядка 57% всего запаса коллагена организма, метаболическая активность костного коллагена выше, чем в соединительной ткани других органов.

Основной структурной единицей коллагена является палочкообразная молекула тропоколлагена. Молекула тропоколлагена имеет длину приблизительно 3000 нм и диаметр 1,5 нм и состоит из трех полипептидных цепей примерно равной длины, из которой две, как правило, идентичны и называются α -1 цепями (Х.Д.Якубке, Х.Ешкайт, 1985). Каждая цепь тропоколлагена содержит 1012 аминокислот и находится в форме левовращающей спирали, причем каждые три аминокислотных остатка образуют один виток. Объединившись с третьей, α -2 цепью молекула тропоколлагена α -1 цепи формирует правовращающую суперспираль. Интересно, что коллаген хряща включает три идентичные цепи тропоколлагена, в то время как все три цепи тропоколлагена кожи тунца отличаются друг от друга.

На сегодняшний день установлено 27 видов коллагена, каждый из которых закодирован определенным геном. Разные типы коллагена, в соответствии с хронологией их открытия, обозначают римскими цифрами от I до XXVII. Большинство исследователей поддерживает разделение типов коллагена на два основных класса: фибриллярный коллаген и нефибриллярный коллаген (Maria G. Patino et al., 2002). Коллаген I типа, также как и коллагены I, II, III, V и XI включен в группу фибрилл-образующих коллагенов и входят в состав костной ткани, кожи, связок, сосудов и других тканей. Коллагеновые волокна фибриллярного коллагена состоят из пучков параллельно расположенных фибрилл, связанных между собой цементирующим веществом. Согласно современным представлениям (Van der Rest et al., 1993), коллагеновые фибриллы могут состоять более чем из одного типов коллагенов. Толщина волокон зависит от числа фибрилл (В. Г. Елисеев и соавт., 1972). Каждая фибрилла имеет извитую форму и состоит в свою очередь из протофибрилл – агрегатов молекул коллагена. Организация фибрилл, их размер и форма во многом определяют биомеханические и другие биологические свойства тканей.

Коллаген I типа в избытке присутствует в костной ткани, сухожилиях, связках, коже, матке и роговой оболочке глаза, имеется в фиброзном кольце межпозвоночного диска, в тканях желудочно-кишечного тракта и составляет от 80% до 99% всего коллагена. Особенности структуры коллагена обуславливают его прочностные характеристики. Коллагеновые волокна отличаются гибкостью, прочностью на разрыв и относительно малой эластичностью. Также в кости определяются следы коллагенов III, V, XI и X типов. Предполагается, что эти включения принадлежат

другим тканям, присутствующим в кости. Так, наличие коллагена V типа, может быть связано с прохождением в толще кости внутрикостного сосудистого русла, а коллаген XI типа отражает присутствие остатков кальцифицированного хряща.

Коллаген отличается рядом биохимических и биофизических свойств, делающих его весьма выигранным биоматериалом. К этим свойствам относят механическую прочность, способность регулировать межклеточные контакты, низкую иммуногенность, биodeградируемость. Тесно взаимодействуя с другими веществами внеклеточного матрикса, такими как гликозаминогликаны и фибронектин, коллаген является натуральным субстратом для роста и жизнеобеспечения костных клеток. Велика роль коллагена в процессах заживления тканей. Проявляя хемотаксические свойства, молекулы коллагена выступают в роли центров образования фибриллярных структур. Доказано присутствие на поверхности клеток специфических рецепторов – интегринов, отвечающих за взаимодействие с молекулами коллагена. Например, гликопротеин VI – тромбоцито-специфический коллагеновый рецептор играет пусковую роль в агрегации и активации тромбоцитов на поверхности коллагеновой матрицы сосудов, а аффинные к коллагену I типа интегрины $\alpha 2\beta 1$ и $\alpha 1\beta 1$ способны стимулировать хемотаксис лейкоцитов и даже участвовать в фибриллогенезе коллагеновых волокон.

В очищенном неденатурированном виде коллаген обладает низкой иммуногенностью. Основной локус антигенности коллагена расположен в С-концевом и N-концевом домене, в неспиралевидных структурах молекулы называемые телепептидами. Слабая антигенность коллагена обусловлена его устойчивостью к расщепляющему воздействию обычных протеолитических ферментов и способностью спиралевидной структуры маскировать антигенные детерминанты.

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод, что коллаген является одним из наиболее перспективных материалов для остеопластики. Для замещения костных дефектов нашел широкое применение очищенный коллаген бычьего происхождения, который для усиления osteoиндуктивных свойств смешивают с кальций-фосфатной керамикой. К представителям этой группы материалов следует отнести материал Healos компании Johnson and Johnson, в состав которого входят волокна бычьего коллагена I типа, покрытые по запатентованной компанией технологии микрогранулами синтетического гидроксиапатита. В настоящее время проводятся эксперименты на лабораторных животных по использованию данного материала в качестве носителя рекомбинантного человеческого фактора роста и дифференцировки 5 (rh GDF5).

Математическое моделирование может также предсказать поведение биорезорбируемых материалов в процессе регенерации костной ткани в объеме имплантата. Использование контролируемой биodeградации синтетических компонентов с «загруженными» в них биологически активными веществами позволяют имитировать биологические процессы восстановления костной ткани, что улучшает эффективность применения данного медицинского изделия, уменьшает негативные последствия и снижает его стоимость. Полученные в результате разработок пористые скаффолды, благодаря использованию клеток, обеспечивают биологическую совместимость.

Bio-Oss Био-осс (Geistlich) – полностью лишенный органической составляющей материал из бычьей костной ткани. Выпускается в форме кортикальных и губчатых блоков и в гранулированном виде. Наряду с другими ксеногенными заменителями костной ткани, материал обладает выраженными osteoconductive свойствами, позволяющими применять его для устранения внутрикостных дефектов в реконструктивной пародонтологии, имплантологии и челюстно-лицевой хирургии.

Cerabon Церабон (BOTISS) – это трансплантат, полученный из материалов животных и используемый у людей. Отличием ксенотрансплантата Cerabone является высокая степень надежности, стабильный объем и натуральность, чистота состава. Материал создается на основе бычьей кости, благодаря чему является абсолютно натуральным. Состав минералов, строение кости, и физические свойства такой ткани являются биологически схожими с человеческими аналогами. Поверхность трансплантата остается гидрофильной, поэтому при смешивании с физиологическим раствором или кровью, материал обретает оптимальный уровень вязкости и пластичности. Структура материала пористая в трехмерном пространстве, благодаря чему увеличивается уровень проникновения сыворотки крови и белков, то есть костная ткань быстрее получает питательные вещества и растет. Уникальный процесс производства с высокотемпературным нагреванием удаляет все органические компоненты и предотвращает потенциальные иммунные реакции. Cerabone® является на 100% безопасным в отношении бычьей спонгиозной энцефалопатии и не содержит белка, что подтверждают исследования Министерства здравоохранения Германии. Является ведущим немецким костнозамещающим препаратом, изготовленным из бычьей кости, чей успех был подтвержден многочисленными клиническими исследованиями.

Collprotect® membrane – это сетчатая мембрана толщиной 0,4-0,8 мм, по сути, является трехмерной матрицей из натурального коллагена для контролируемой регенерации твердых и мягких тканей. Шероховатая пористая трехмерная структура коллагена обуславливает направленный рост клеток, что позволяет достичь наилучшего результата. Во время заживления мембрана выполняет барьерную функцию и поддерживает кровяной сгусток. Ее контролируемая резорбция в течение 2-3 месяцев происходит без воспалительной реакции со стороны мягких тканей, которые, как правило, заживают без проблем даже при расхождении швов. Биологическая структура поверхности мембраны Collprotect® membrane препятствует врастанию мягких тканей внутрь, способствуя быстрому проникновению и интеграции клеток и кровеносных сосудов в окружающие ткани. Collprotect® membrane может применяться как в сухом, так и во влажном виде. Легко устанавливается и фиксируется пинами или двухслойной техникой. Выпускается в 3-х разных размерах: 15×20, 20×30 и 30×40 мм.

Jason® membrane Джейсон – натуральная мембрана длительного действия толщиной 0,2-0,4 мм на основе дермы животного происхождения, содержит в основном коллаген I типа. Благодаря уникальной технологии изготовления сохраняет свойства тканей перикарда. Выполняет барьерную функцию в течение 3-6 месяцев, защищая рану и стабилизируя кровяной сгусток в дефекте. Использование Jason® membrane является неотъемлемой частью концепции регенерации кости и мягких тканей. Мембрана является биосовместимой, ее не нужно удалять, так как

по мере резорбции она замещается соединительной тканью пациента. При использовании Jason® membrane наблюдается окклюзия клеток, что способствует пролиферации остеобластов и клеток периодонтальной связки и исключает вращение эпителиальных клеток. Мембрана имеет высокую прочность к разрыву в разных направлениях, эластична, что позволяет адаптировать ее практически к любому контуру поверхности. Может применяться в сухом или влажном состоянии. Легко устанавливается и фиксируется пинами, швами или двухслойной техникой. Выпускается в 3-х размерах: 15×20, 20×30 и 30×40 мм.

Пепген P-15 (Dentsply Friadent CeraMed) – современный костно-пластический материал, воплощающий последние достижения молекулярной биологии и тканевой инженерии.

Компонентами материала являются чистый гидроксиапатит естественного происхождения – Osteograf/N, с размером частиц от 250 до 420 мкм, со средним объемом пор 0,13 мл/г и общей пористостью 28% и синтетический аминокислотный короткоцепочечный пептид P-15, имитирующий клеточно-связывающий домен коллагена I типа. Известно, что данный участок молекулы коллагена отвечает за миграцию, дифференцировку и пролиферацию остеогенных клеток и фибробластов (A. Garg, 2004). Имеются сведения, что клеточно-связывающий домен P-15 активизирует прикрепление и пролиферацию фибробластов пародонтальной связки. По этой причине, считается, что Пепген P-15 способен усиливать не только образование костной ткани, но и инициировать регенерацию других тканей пародонта (RA Yukna et.al., 2002).

Остеоматрикс (Конектбиофарм) Биоконпозиционный (биопластический) материал - высокоочищенный костный матрикс с сохраненными коллагеновым и минеральными компонентами и природной архитектоникой губчатой кости. Содержит в 1 см³ не менее 1,5 мг аффинно-связанных костных сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ). Биоимплант(Конектбиофарм) это смесь склерального коллагена, гидроксиапатита и сульфатированных гликозаминогликанов (сГАГ).

Данный материал представляет собой высокоочищенный минеральный костный матрикс. Материал получают из губчатых костей крупного рогатого скота, подвергая их химической и температурной обработке. В результате этих действий получается высокоочищенный 100% природный гидроксиапатит, без каких либо примесей и органических включений, с сохраненной природной архитектоникой.

Биоимплант (Конектбиофарм) представляет собой смесь гидроксиапатита, костного коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов (аффинно-связанных), сочетание которых ускоряет процесс формирования коллагеновых и эластиновых волокон, повышают биосовместимость трансплантата, активируют факторы роста и позволяют создать высокую концентрацию тромбоцитов крови без дополнительных манипуляций с ней, что и приводит к более быстрому формированию новой кости. Исследования, проведенные с группой пациентов разного возраста, показали, что при замещении гранулами Биоимпланта дефектов альвеолярной кости объемом 70%, новая ткань практически не отличается от

окружающей кости. Эффективность материала доказана.
Хорошая бюджетная альтернатива Bio-Oss, сделанная по тем же технологиям.

1.1.4. Рассмотрим полностью синтетический материал на основе фосфата кальция для восстановления костной ткани.

Биосовместимость определяется способностью материала быть совместимым с биологической системой организма человека.

Биосовместимость, прежде всего, зависит от химического, фазового составов материала, архитектоники - трехмерной структуры, рельефа поверхности.

Костные ткани человека - это композиционный материал, состоящий в основном из кальция и фосфора - двух основных компонентов .

Основные свойства данных материалов:

- Способность материала быть постепенно замещаемым новообразующейся тканью.
- Способность к адгезии и связыванию остеогенных клеток, обеспечению биологических потоков, неоваскуляризации, поддержанию процессов пролиферации и дифференцировки клеток из окружающей живой ткани, с образованием непосредственной связи с костной тканью.
- Нет риска отторжения по причине иммунного ответа, нет аллергических реакций,
- Нет этических проблем (не использованы кости убитых животных и проч.)
- Оптимальные условия для образования костной ткани, инфильтрации и циркуляции биологических жидкостей, возможность депонирования и переноса остеогенных факторов или антибиотиков.
- Оптимальная структура с сохранением прочности до 5 МПа на сжатие.

БиоРезорб BIO-RESORB 1000-2000 (Oraltronic)

Биосовместимость В-трикальцийфосфата подтверждена многими исследованиями. Никогда не было отмечено иммунологической реакции или ответной реакции тканей. BioResorb демонстрирует прекрасную сочетаемость с живой костной тканью, не было отмечено ни инкапсулирования соединительной тканью, ни патологических тканевых реакций. Так же не было выявлено активности остеокластов.

Остеоиндуктивный

BioResorb БиоРезорб индуцирует рост кости в свою пористую микроструктуру, и затем резорбируется. BioResorb служит направляющей для роста костной ткани.

Остеоподобная пористая структура гранул материала позволяет кости прорасти в неё. Кроме того, капиллярная структура гранул определяет превосходную абсорбцию, и материал легко пропитывается кровью.

Easy-graft Classic Изи-графт Классик - это первый биоматериал, который вводится в дефект костной ткани прямо из шприца, спустя несколько минут твердеет и

образовывает пористый, стабильный наполнитель дефекта. Во время введения гранулы все время находятся в склеенном состоянии и никуда из дефекта не выходят. Easy-graft Classic представляет собой чистую фазу три кальций фосфата . Это материал высокой чистоты и высокой межгранульной пористости. Все гистологические исследования подтверждали его полную резорбцию в организме, что было высоко оценено потребителем.

Easy-graft Classic - это точная копия удаленного корня зуба, изготовленная из резорбируемого, костьзамещающего материала. Будучи помещенной в лунку, она способствовала остановке кровотечения после удаления, предупреждала разрушение кровяного сгустка и сохраняла высоту и ширину альвеолярного отростка. Эта терапия создавала оптимальные условия для любого последующего вида ортопедического лечения.

Calc-i-oss Crystal Кальциос Кристал -100 % синтетический материал.

calc-i-oss®CRYSTAL состоит из бифазного кальций фосфата (БКФ), содержащего 60 % гидроксиапатита и 40 % β-три кальций фосфата (β-ТСП). Материал calc-i-oss® CRYSTAL полностью синтетический и не содержит компонентов, ни животного, ни человеческого происхождения. Пространство для регенерации .

Макропористость создает пространство для прорастания сосудов и регенерации кости. Открытая микропористость способствует хорошей циркуляции жидкости.

calc-i-oss®CRYSTAL обладает высокой пористостью – приблизительно 70%.

Интеграция с костью

calc-i-oss® CRYSTAL биосовместимый и остеокондуктивный материал. β-ТКФ быстрее резорбируется в дефекте, а гидроксиапатит остается как стабильная матрица, окруженная костью, и сохраняет объем более длительное время.

Использование

calc-i-oss®CRYSTAL упакован в двойной стерильный пакет, что соответствует самым высоким хирургическим стандартам. Перед тем как внести calc-i-oss® CRYSTAL в костный дефект его смешивают с кровью, препаратами крови (плазма, PRP или CGF), собственной костью или стерильным физраствором.

Двойная стерильная упаковка.

CYTOPLAST TI-250 Цитопласт- нерезорбируемая микротекстурированная мембрана с титановым усилением.

Преимущества

Титановый каркас увеличивает жесткость и обеспечивает создание и сохранение требуемой формы

Поскольку мягкие ткани не прорастают через мембрану, удаление гораздо проще, чем титановой сетки

Поскольку бактерии 2-5 микрон в диаметре не могут проникать через мембрану, мембрана может

Быть оставлена обнаженной в течении всего срока заживления.

