

Костезамещающие материалы при лечении переломов (ауто-, алло-, синтетические имплантаты): рациональный выбор, правильное использование, оправданные ожидания

Волгоград, декабрь 2017

Беленький И.Г. Дмн

ПСПбГМУ им. ак. И.П. Павлова

Александровская больница

Санкт-Петербург



Почва

Семена

Удобрения

Каркас



Ложе

Клетки

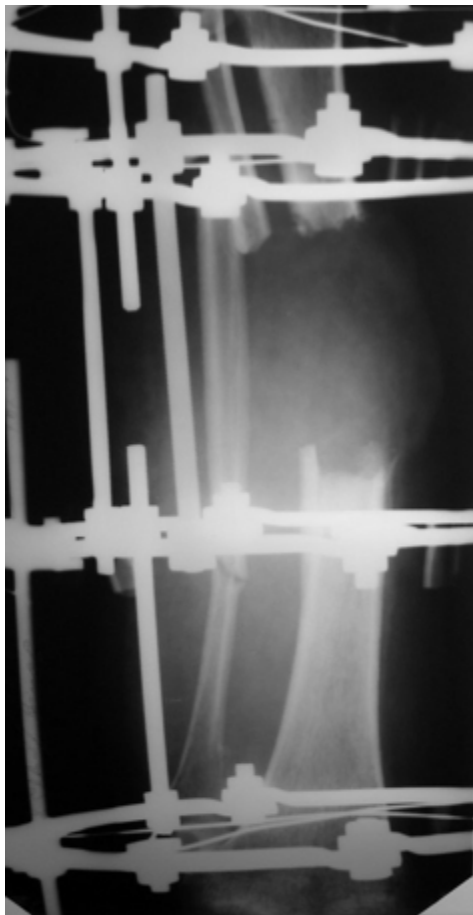
Факторы роста

Каркас

Задачи

- Определить условия, необходимые для остеогенеза
- Уяснить принципы выбора вариантов замещения костных дефектов и стимуляции остеогенеза
- Обозначить перспективы развития направления
- Обсудить возможности фармакологической оптимизации остеогенеза

Общие показания к пластике



Потеря кости



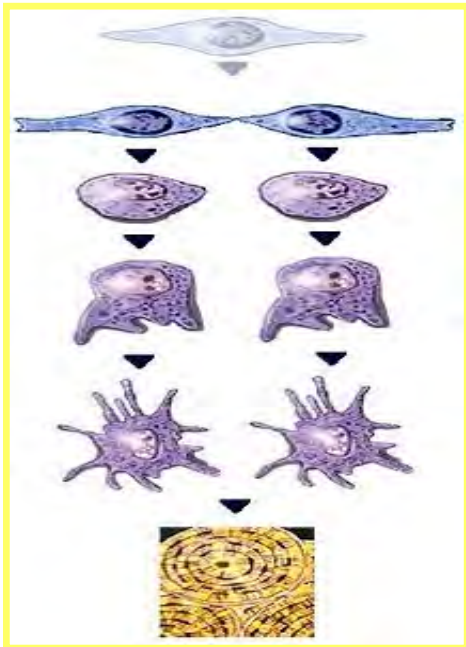
Сниженный
потенциал
заживления



Структурный дефект

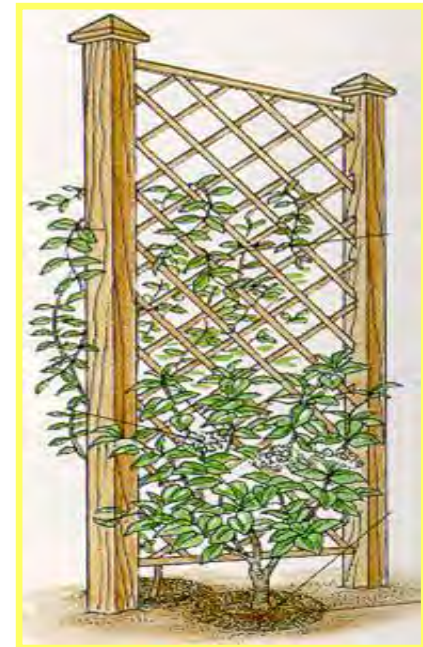
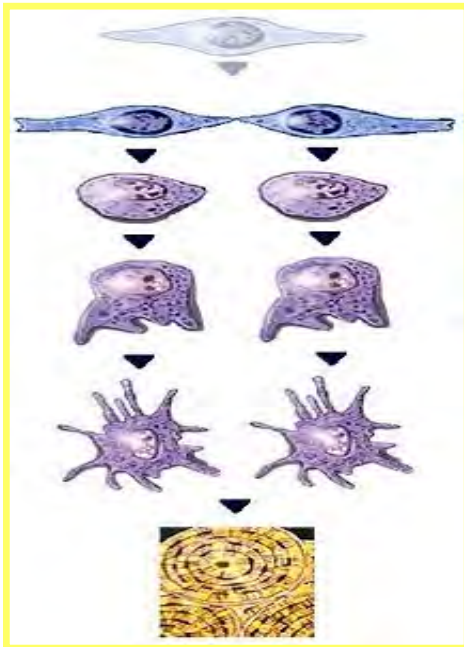
Что такое кость?

1. Клетки



Что такое кость?

1. Клетки
2. Внеклеточный матрикс



Клетки

- **1% - остеокласты.** Развиваются из кроветворных стволовых клеток
- **5% - остеобласты.** Развиваются из мезенхимальных стволовых клеток
- **94% - зрелые остеоциты.** Развиваются из остеобластов

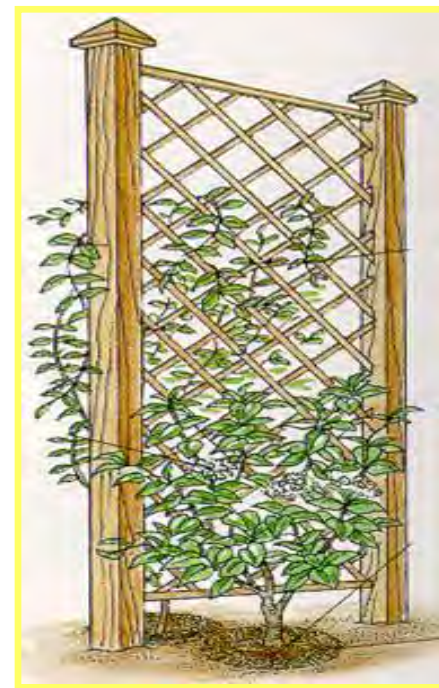
Внеклеточный матрикс

- **35 % - органический** (коллаген и неколлагеновые белки, в том числе, и факторы роста)
- **65% - неорганический** (гидроксиапатит)

Критичная терминология

- **Остеокондукция**

Физическое свойство материала, позволяющее микроструктуре облегчить врастание клеток, продуцирующих кость



**Остеокондуктивный материал
должен быть пористым!**

Критичная терминология

- **Остеоиндукция**

Биологическая стимуляция дифференцировки местных и трансплантированных клеток в остеобласты

Остеоиндуктивный материал должен содержать живые белки!

Остеоиндукция (сигнал)

Достигается при помощи:

- **Костного морфогенетического белка (BMP)**
(натурального и рекомбинантного)
- **Фактора роста деривата тромбоцитов (PDGF)**
- **Трансформирующего фактора роста- β (TGF- β)**
- **Фактора роста эндотелия сосудов (VEGF)**
- **Эпителиального фактора роста (EGF)**
- **Инсулиноподобного фактора роста (IGF)**

Костные морфогенетические белки. BMP (рекомбинантные)

- rhBMP-2
- rhBMP-7
- Могут комбинироваться с аутокостью

Экономическая целесообразность применения BMP не доказана

Фактор роста деривата тромбоцитов

- Мощный стимулятор остеогенеза
- Центрифугированием можно выделить плазму, обогащённую тромбоцитами (в 3 – 9 раз выше, чем в нативной крови)
- При контакте с тромбином - выход фактора роста во внеклеточное пространство
- Можно комбинировать с аутокостью

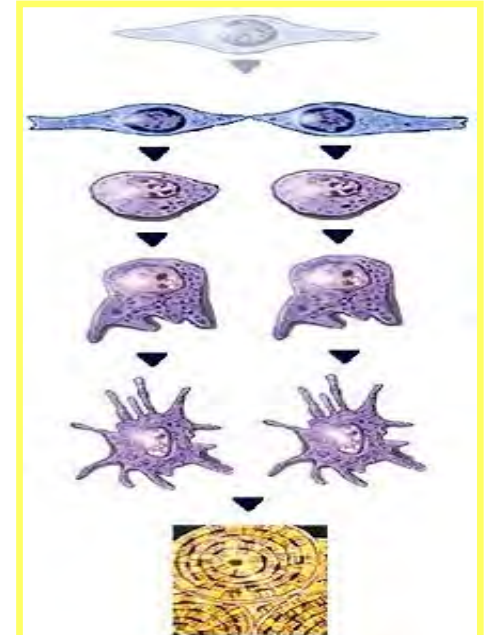
Доказательная база эффективности метода невысока

Критичная терминология

- **Остеогенез**

Формирование кости из клеток-предшественниц путём их дифференцировки в остеоциты

Остеогенный материал должен содержать живые клетки – предшественники!



Костный аутотрансплантат – идеальный материал для замещения дефектов

- Остеокондуктивный
 - Гидроксиапатит,
коллаген
- Остеоиндуктивный
 - BMP, ф-ры роста
- Остеогенный
 - живые клетки-
предшественники



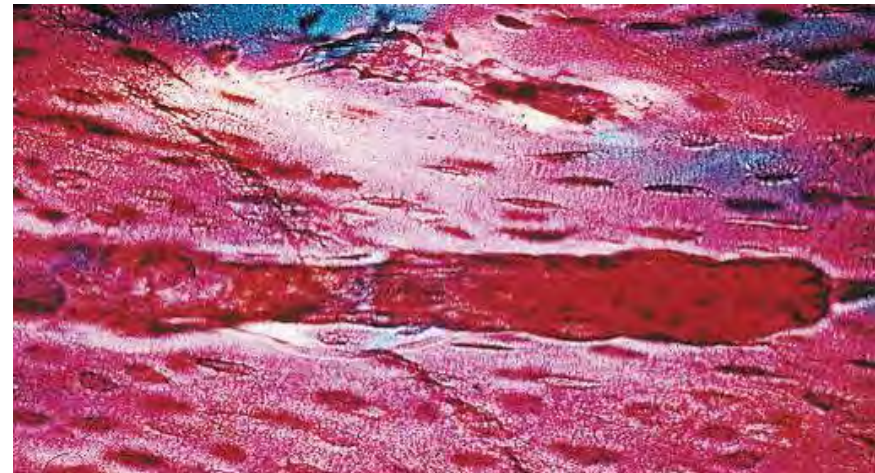
Регенерация кости. Местные факторы

Должны быть

- Структурный матрикс
- Клетки-предшественницы
- Факторы роста
- Васкуляризация
- Стабильность

Не должны быть

- Инфекция
- Интерпозиция



Регенерация кости: системные факторы

- Возраст
- Питание
- Диабет
- Эндокринные болезни
- Длительный приём НПВС
- Химиотерапия
- Бисфосфонаты
- Курение

Что нужно оценить (местные + системные факторы)

- Степень повреждения тканей
- Локализация и размеры дефекта
- Общий статус пациента
- Возможность инкорпорации трансплантата
- Возможность ремоделирования

Достаточно ли местной васкуляризации?

Условия инкорпорации

**Трансплантат + ложе =
Остеокондуктивность + остеоиндуктивность
остеогенность**

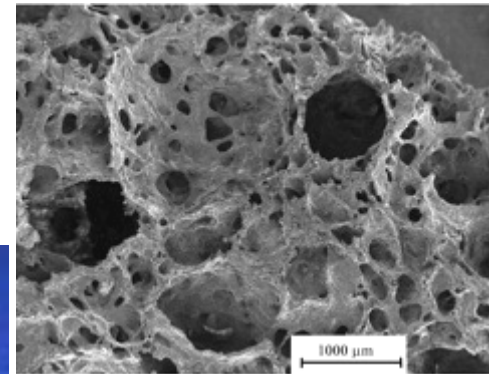
Достаточная стабильность
Адекватная васкуляризация

Что нужно пациенту?

1. Каркас (остеокондуктивность)
2. Клетки (остеогенность)
3. Сигнал (остеоиндуктивность)
4. Комбинация факторов

Каркас (остеокондуктивность)

- Биосинтетика (гидроксиапатит, кальция сульфат, кальция фосфат, трикальцийфосфат)
- Аллокость
- Аутокость

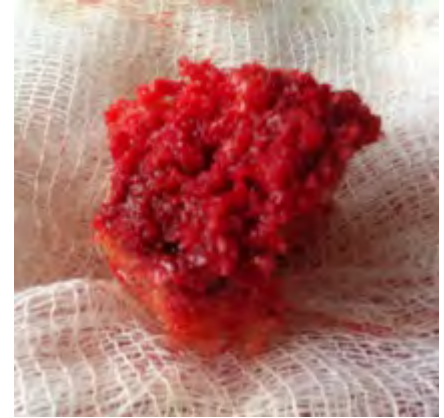


Сигнал (остеоиндуктивность)

- Плазма, обогащённая тромбоцитами
- Деминерализованный костный матрикс
- Косные морфогенетические белки (BMP)
- Аутокость
- Аллокость (свежая или замороженная)

Клетки (остеогенность)

- Аутокость



- Костный мозг (1 клетка с остеогенным потенциалом на 10 000 клеточных элементов)

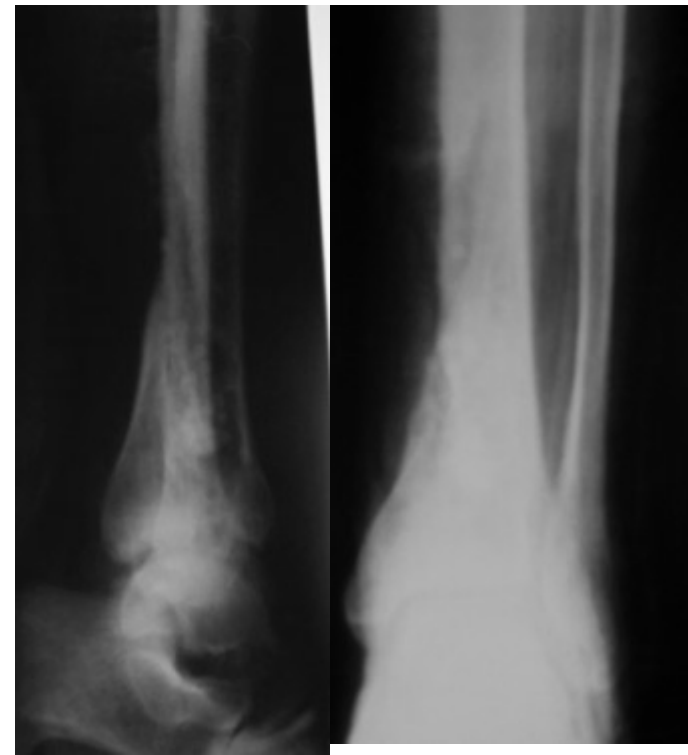
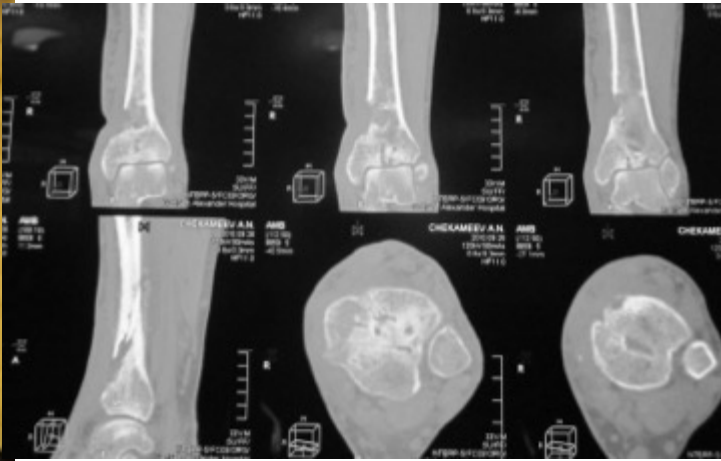
Стволовые клетки



Остеокондуктивность



Остеокондуктивность. И только?



Остеоиндуктивность?

Нет, только стабилизация!



Остеоиндуктивность

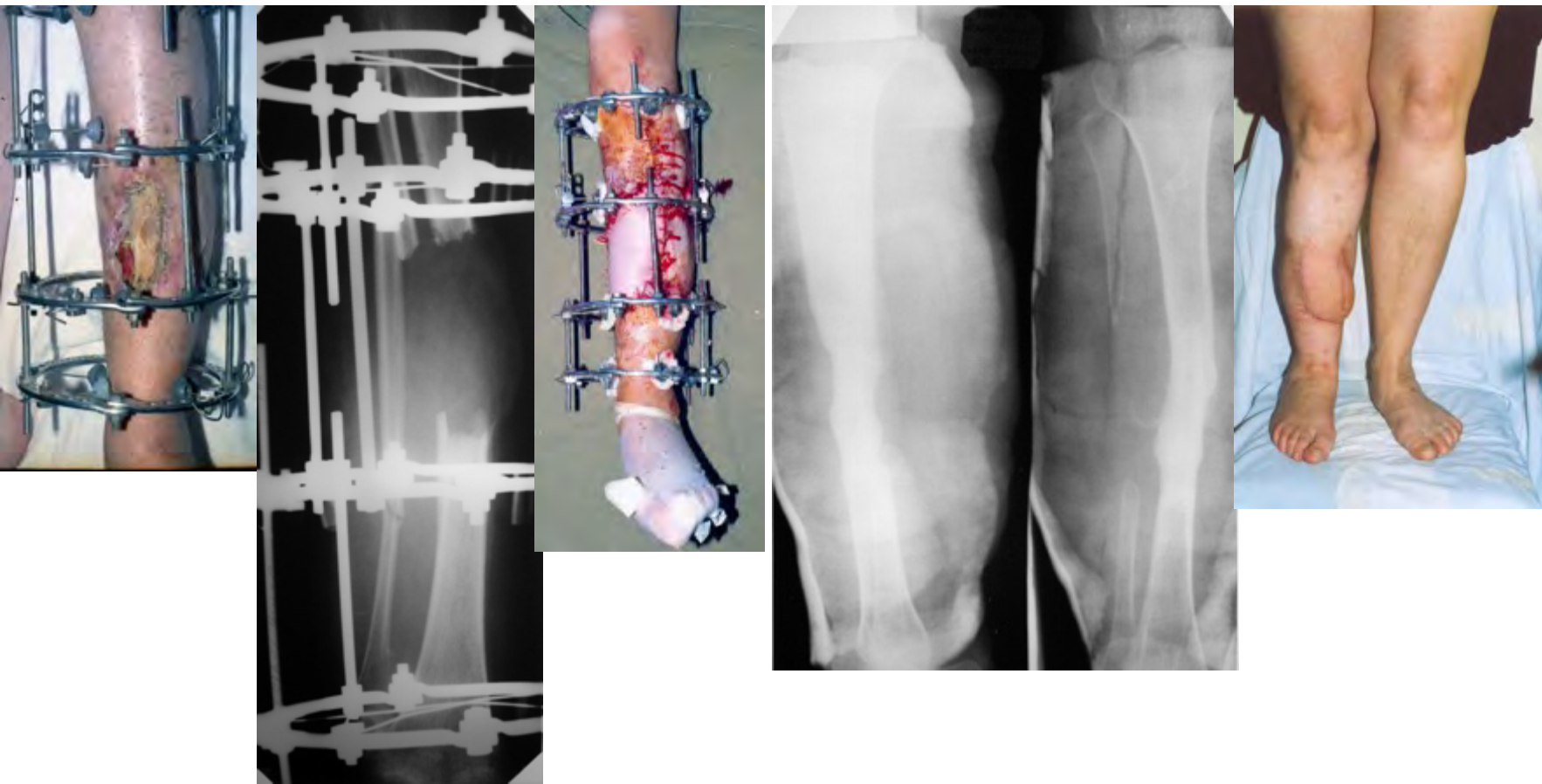


Все факторы

Местной
васкуляризации
достаточно



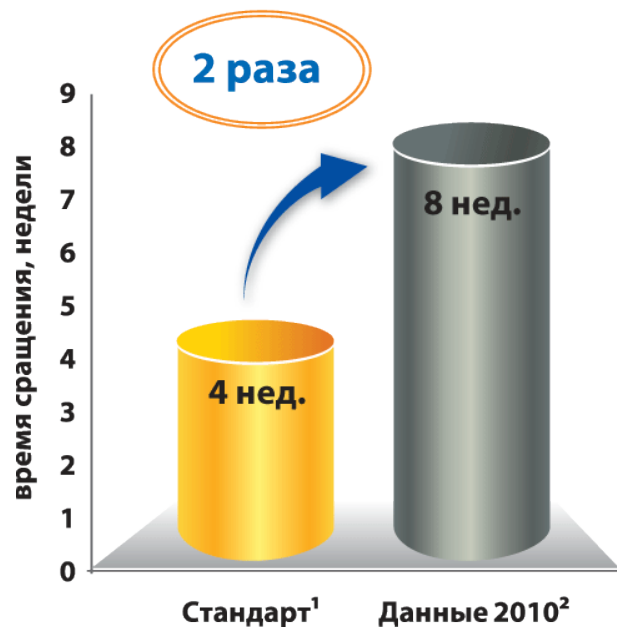
Все факторы



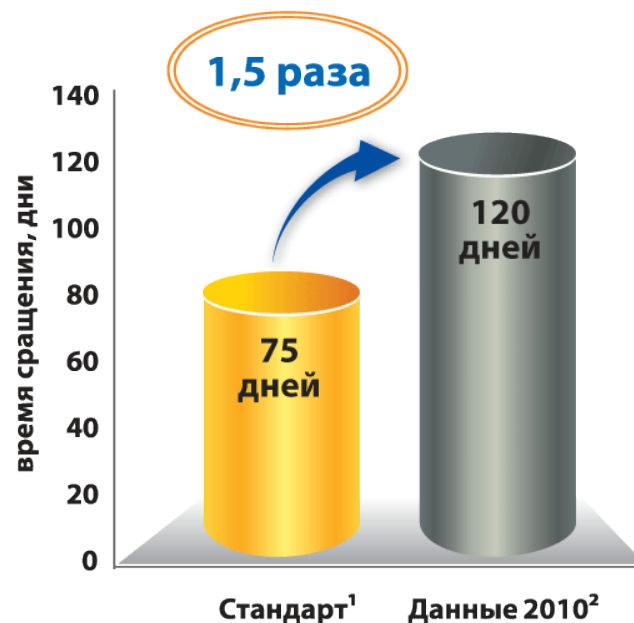
Васкуляризованный трансплантат

Средние сроки сращения переломов за последние годы значительно увеличились

Средние сроки сращения переломов



Предплечье



Лодыжки

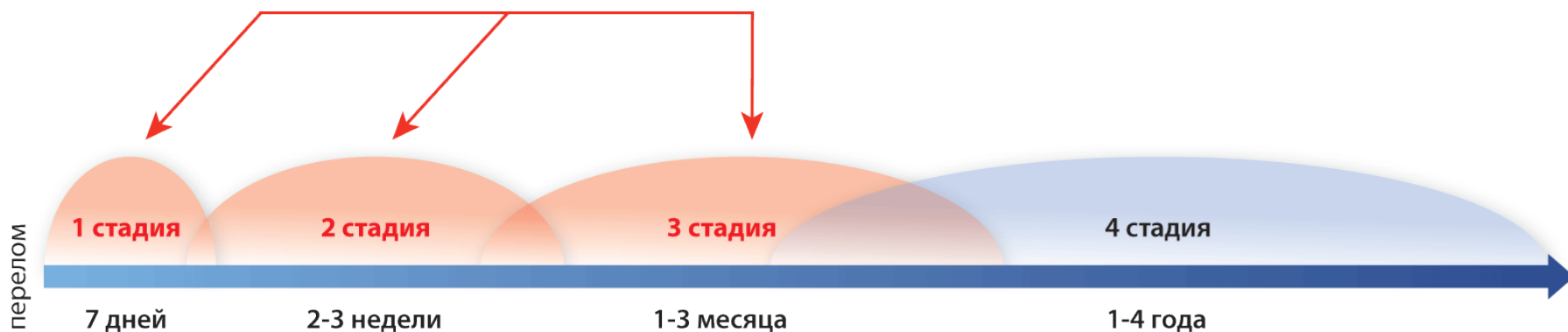
По данным ЦИТО за последние годы средние сроки сращения переломов в популяции увеличились в 1,5 – 2 раза

Для снижения риска замедленной консолидации и образования псевдоартрозов

является актуальным

применение в период образования костной мозоли фармпрепаратов,

способных оптимизировать процесс формирования полноценной костной ткани в зоне перелома



Фармакологические возможности воздействия на регенерацию кости

1. Препараты кальция
2. Препараты витамина D и его аналоги
3. Антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты)
4. Стронция ранелат
5. Препараты паратиреоидного гормона
(терипаратид)
6. Кальцитонин лосося (Миакальцик)
7. Таргетная терапия (МКА) (Деносумаб)
8. Оссеин-гидроксиапатитное соединение
(Остеогенон)

Эффекты на цикл костного ремоделирования

Ca и витамин D – стороительные материалы

Действие	Антирезорбтивная терапия ¹ (бисфосфонаты, деносумаб)	Костноанаболическая терапия ² (терипаратид)
Функция	↓ костная резорбция	↑ формирование новой кости
Первичный эффект	↓ активность <u>остеокластов</u>	↑ активность <u>остеобластов</u>
Вторичный эффект	↓ активность <u>остеокластов</u>	↑ активность <u>остеокластов</u>
Формирование кости	↓ формирование	↑ формирование
Эффект на МПК	↑ заполнение поврежденного участка; минерализация существующей кости	↑ Формирование новой кости; ↑ костная масса
Объем кости	Нет эффекта	↑ объем кости
	<p>Не применяются в раннем посттравматическом периоде</p>	<p>Можно назначать сразу после травмы!</p>

Показания - остеопороз

1. Russell RG, et al. Osteoporos Int 1999;9:S66-S80;
2. Форстео, инструкция по медицинскому применению в РФ

Остеогенон – уникальный по составу и действию препарат

Оссеин		Гидроксиапатит	
Коллаген	216 мг	Кальций	178 мг
Неколлагеновые пептиды, в том числе:	75 мг	Фосфор	82 мг
• Трансформирующий фактор роста β	21 нг		
• Инсулиноподобный фактор роста I и II	252 нг		
• Остеокальцин	5,8 мкг		

Влияние на стадии репарации

**1-2
стадия**

- Пролиферация и стимулирование фибробластов, хондроцитов и остеобластов
- Создание ретикулофибринозного матрикса

**3-4
стадия**

- Оссификация и минерализация
- Образование костной мозоли

Остеогенон, благодаря оссеин-гидроксиапатитному комплексу, влияет на все стадии сращения перелома

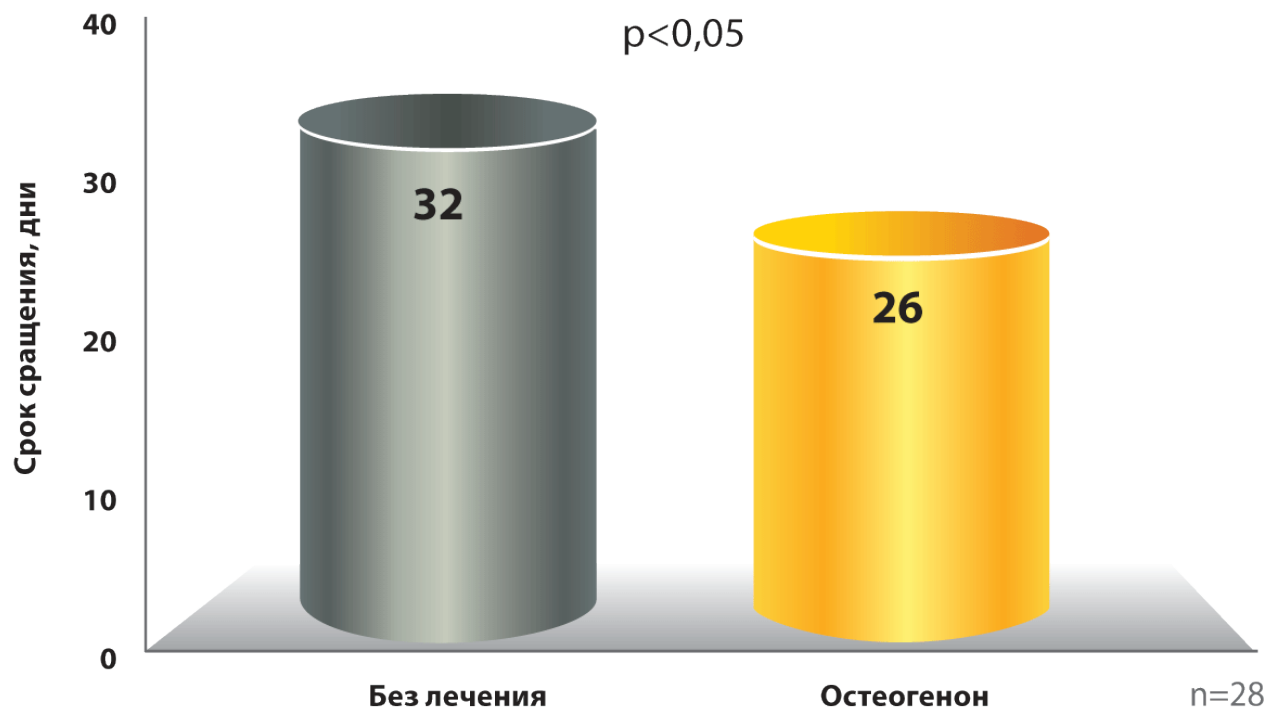
Показан в остром периоде травмы!

Влияние Остеогенона на сроки сращения перелома большеберцовой кости у пациентов > 55 лет vs. плацебо

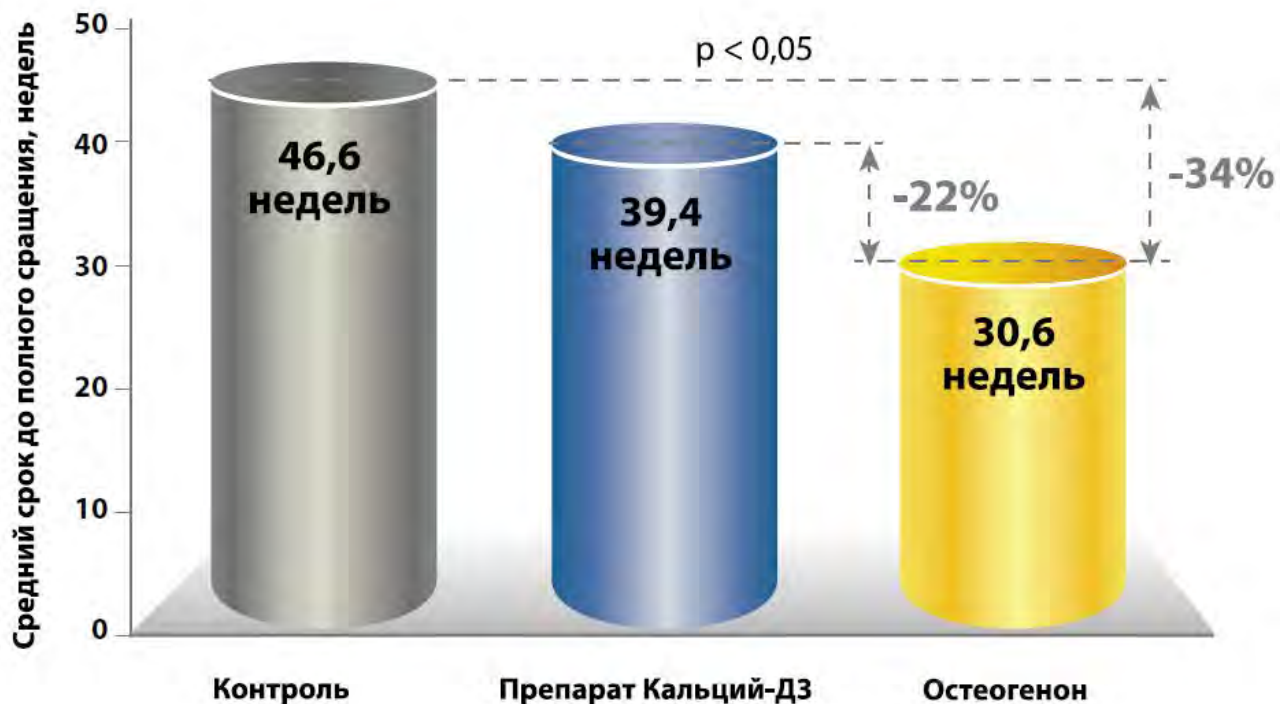


Влияние Остеогенона на сроки сращения перелома лучевой кости у пациентов с риском замедленной консолидации vs. плацебо

Сращение перелома лучевой кости у пациентов с риском замедленной консолидации



Остеогенон сокращает время сращения псевдоартроза у пациентов с тяжелыми нарушениями репаративного остеогенеза vs. Са-Д3 и плацебо



Группа	Срок консолидации, дни
Остеогенон	214 ± 42*
Препарат Кальций Д3	276 ± 43,7*
Контроль	326 ± 58

n=73
(пациенты с псевдоартрозом бедра или голени)

Будущее

- Улучшение доказательной базы имеющихся заменителей кости, биологических и медикаментозных стимуляторов остеогенеза
- Изучение новых комбинаций известных препаратов
- Стволовые клетки
- Генная инженерия

Выводы

- Надо определить, какие из свойств необходимы в каждом клиническом случае
- Необходимо знать характеристики и возможности различных материалов для замещения костных дефектов
- Медикаментозная терапия оптимизирует репаративную регенерацию костной ткани
- Идеальный заменитель кости еще не создан
- Очень перспективна разработка новых технологий и материалов для замещения костных дефектов
- Аутотрансплантат является «золотым стандартом» костной пластики

A photograph of a pine forest. In the foreground, several large, gnarled tree roots are exposed, spreading across a sandy and slightly muddy ground. The roots are thick and dark brown, with many smaller, fibrous roots extending downwards. The background is filled with tall, slender pine trees with green needles. The sky is visible through the canopy, appearing bright and clear. The overall scene is a natural, somewhat desolate forest landscape.

Спасибо за внимание!