

Рекомендации ISASS и критерии применения для заменителей костного трансплантата, используемых в хирургии позвоночника

CELESTE ABJORNSON, PHD,¹ ANTONIO BRECEVICH, MD,¹ TUCKER CALLANAN, MS,¹ CHRISTINA DOWE, BS,¹ FRANK P. CAMMISA, JR, MD,¹ MORGAN P. LORIO, MD, FACS²

¹Hospital for Special Surgery, New York, New York,

²Hughston Clinic Orthopaedics, Nashville, Tennessee

ВВЕДЕНИЕ

За последние 3 десятилетия возрос интерес к материалам для костной пластики, так как эти материалы стали важной частью большинства операций на позвоночнике. В отличие от других областей ортопедии, хирургия позвоночника часто требует проведение трансплантационных процедур для индукции кости *de novo* в области, стабилизированной металлическими устройствами. При рассмотрении потенциальных материалов для использования в качестве трансплантата, при условии адекватного кровоснабжения, важно отметить, что для того, чтобы быть успешным, трансплантат должен обладать как минимум 2-мя из следующих вещей: клетки, «сигнал» и/или матрица. Клетки имеют отношение к процессу остеогенеза, который определяется как клеточное образование новой кости. Выделенные клетки в составе трансплантата, такие как остеобласты или стволовые клетки, относятся к линии остеобластов и в конечном итоге образуют новую кость. «Сигнал» или остеоиндукция определяется биоактивными молекулами, в основном низкомолекулярными представителями семейства трансформирующих факторов роста-beta, которые активно рекрутируют мезенхимальные клетки и побуждают их дифференцироваться в костеобразующие клетки для восстановления структуры кости. Матрица - это каркас, который допускает клеточную инфильтрацию и вращение новой кости пациента, что относится к остеоиндукции. Сочетание этих свойств может происходить либо от материалов, принятых местно, либо от материалов, взятых у пациента/донора.

При оценке сложного многообразия материалов для костной пластики варианты трудно сравнивать, так как регулирующие пути, механизмы действия и подтверждающие клинические данные по материалам сильно варьируют. В 1990-х годах стали широко доступны деминерализованный костный матрикс (DBM) и синтетические костные трансплантаты. В то время как DBM первоначально классифицировался как тканевый продукт, а не как изделие медицинского назначения, синтетические материалы классифицировались именно как медицинские устройства, на которые распространяется процедура 510 (k). В 2006 году процедура сертификации в Соединенных Штатах в отношении DBM значительно изменилась, при этом Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) переклассифицировало версии DBM с нетканевым носителем, требуя сертификации по 510 (k), в то время как чистые версии DBM сертифицировались как изделия из человеческих тканей. Кроме того, в 2001 году FDA одобрило первый материал для костной пластики класса III медицинских устройств – костный морфогенетический белок (BMP)-2. В середине 2000-х годов ежегодный объем продаж BMP-2 вырос до 900 млн. Долл. США в год, но из-за новых данных и медико-правовых проблем доходы затем сократились до менее чем 450 млн. долл. США в год к 2017 году. На сегодня область, почти не существовавшая десятилетие назад, сейчас завоевала почти 10% рынка, и это матрицы на основе клеток. Эти матрицы представляют собой широкую категорию материалов, продаваемых как клеточные продукты, так тканевые продукты человека (HCT/Ps), в

составе которых, как утверждается, содержатся стволовые клетки и связанные с ними факторы. (Примечание: статус НСТ/Р требует, чтобы механизм действия рыночного продукта не "зависел от метаболической активности живых клеток".)

Хотя аутологичная костная пластика (ABG) на трансплантате, чаще всего забираемого из гребня подвздошной кости или локальной кости, является классическим стандартом, данное руководство фокусируется на альтернативах АВГ. Руководство разделено на 6 основных категорий: (1) неструктурный аллотрансплантат, (2) деминерализованные костные трансплантаты, (3) клеточные аллотрансплантаты, (4) синтетические костные трансплантаты, (5) аутологичные клеточные трансплантаты и (6) класс III, комбинированные с активным веществом продукты (Таблица 1).

Таблица 1: Безопасность и эффективность заменителей костной ткани

Категория	Процедура сертификации	Механизм действия	Доступные данные
Неструктурные аллотрансплантаты	НСТ/Р	Остеокондукция: матрикс	FDA предпродажные данные не изучало. Длительные клинические исследования, значительный объем литературных данных
Деминерализованные костные трансплантаты (DBM)	510(k) как аутологичный матриксный наполнитель при PLF	Остеокондукция, теоретическая остеоиндукция: матрикс + сигналы?	Тесты на животных для 510(k) сертификации, ограниченные клинические исследования
Аллотрансплантаты на основе клеток	НСТ/Р*	Остеокондукция, теоретическая остеоиндукция: матрикс + сигналы?	FDA предпродажные данные не изучало. Весьма ограниченные преклинические и клинические данные
Синтетические заменители костной ткани	510(k) для концентрационных изделий	Остеогенез: клетки	Тесты in vitro для 510(k), ограниченные клинические данные
Продукты класса III, комбинация «активное вещество + носитель»	IDE/PMA как единственно возможные	BMP-2: остеоиндуктивность P-15: привлечение и активация клеток	Клинические IDE исследования уровня I IDE, требуемые для PMA-одобрения

Сокращения:

НСТ/Р, клетка человека или продукт ткани;
 FDA, Управление по контролю за продуктами и лекарствами;
 PLF, заднебоковой спондилодез;
 IDE, исключение для исследовательских устройств;
 PMA, предпродажное одобрение;

BMP, костный морфогенетический белок.

* Статус НСТ/Р требует, чтобы механизм действия рыночного продукта не "зависел от метаболической активности живых клеток".

Нормативные пути США для продуктов для пересадки костной ткани

Требуемые нормативные пути, по которым продукты костного трансплантата поступают на рынок, и необходимые данные для поддержки этих путей различны.

Человеческие клеточные или тканевые продукты

Кодекс федеральных нормативных правил США, раздел 21, часть 1271 (клетки человека, ткани, а также продукты на клеточной и тканевой основе), содержит все правила, касающиеся материалов, на которые распространяется действие этих правил. Раздел 361, в дополнение к другим квалификациям, описывает продукты, которые минимально подвергаются обработке, которые предназначены только для гомологичного использования, не оказывают системного эффекта и не зависят от метаболической активности живых клеток для их основной функции. Как только производитель определит, что продукт соответствует всем этим требованиям и отвечает соответствующим нормам, он может разместить продукт на рынке, просто уведомив FDA о намерении сделать это. У FDA нет предварительной предпродажной проверки в отношении безопасности или эффективности таких продуктов, и, следовательно, нет требований к доклиническим или клиническим данным.

Раздел 510 (к)

Раздел 510 (к) Федерального закона о продуктах питания, лекарственных препаратах и косметике описывает процесс регулирования для сертификации продуктов, отвечающих определенным требованиям, которые были продемонстрированы к удовлетворению FDA, чтобы быть «по существу эквивалентными» по безопасности и эффективности другим законно продаваемым устройствам при использовании в тех же целях. В случае материалов для костного трансплантата в настоящее время есть 2 варианта сертификации 510 (к) для материалов, используемых на конечностях, тазовых костях или для позвоночника. Для маркировки «конечности» FDA требует модель на животных дефекта кости после сверления, сравнивающую новое устройство с предикатом. Для маркировки «позвоночник» FDA требует модель заднебокового спондилодеза на кролике. С 510 (к) для позвоночника продукт признается разрешенным для использования в качестве расширителя ауто трансплантата при заднебоковом спондилодезе. Производитель может принять решение о проведении послепродажного клинического исследования, но не обязан это делать. В настоящее время существует 398 510 (к) сертификатов продуктов для костной пластики.

Предпродажное одобрение

Процедура получения предпродажного (предрыночного) одобрения (PMA) является наиболее строгой и применяется для медицинских устройств класса III. В костной пластике комбинированные

продукты вида «активный препарат – устройство» потребовали использование этого пути вывода на рынок. Процедура PMA основана на демонстрации безопасности и эффективности продукта через «адекватные и хорошо контролируемые» клинические испытания. Требуемые испытания проводятся под наблюдением FDA в форме исследовательского исключения устройства (IDE), в котором план исследования, критерии оценки результатов и т. д. утверждаются FDA до начала исследования. Поскольку это клинические исследования уровня 1, данные из них могут быть положены в основу принятия решений о клиническом использовании.

НЕСТРУКТУРНЫЕ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТЫ

Краткая история

Неструктурные аллотрансплантаты широко используются в современной медицине с конца 19 века. С созданием американских банков костной ткани в 1940-х годах и быстрым распространением в 1980-х годах доступность и использование этого материала для трансплантации были с готовностью восприняты в процедурах заживления костей для заполнения больших костных дефектов. Это наиболее часто используемая форма неаутологичного костного материала. Американская ассоциация банков тканей (AATB) была основана в 1976 году группой врачей и ученых, которые ранее основали банк тканей ВМС США. AATB - это ассоциация, состоящая из более чем 120 банков тканей и индивидуальных представителей, занимающихся вопросами обеспечения безопасности, качества и доступности донорских тканей человека. В соответствии с рекомендациями AATB, материал аллотрансплантата забирается из трупной кости человека, обрабатывается, хранится и пересаживается реципиенту. Материал имеет повсеместное признание в качестве альтернативы аутогенной кости. Имеющиеся в большом объеме, аллотрансплантаты поставляются в свежемороженом или лиофилизированном виде в 2 формах продукта в виде губчатого или коркового материала.

Губчатый аллотрансплантат имеет небольшую механическую прочность и в основном используется для закрытия и заполнения костных пустот.

Корковый аллотрансплантат может обладать некоторыми полуструктурными свойствами для определенных применений в сочетании с вспомогательным оборудованием. Он используется для заполнения больших костных дефектов или при межтеловом спондилодезе.

Наука

Преимущество исследований на животных для выяснения научных моментов и эффектов материалов для костной пластики включает заключение в тестировании механических свойств. Jensen et al. обнаружили, что аллотрансплантат обеспечивал раннюю фиксацию имплантата и инкорпорацию в кость¹. Nguyen и соавт.² изучали стерилизацию кости аллотрансплантата гамма-излучением и его влияние на биологию и биомеханику аллотрансплантата. Эффекты варьировали в зависимости от различных доз и не были изучены в клинических испытаниях, хотя включают в себя возможные эффекты по ремоделированию.

Нормативный путь

Неструктурные аллотрансплантаты регулируются как НСТ/Р, и производители не обязаны предоставлять доклинические или клинические данные до введения в коммерческое использование. Основное внимание при регулировании НСТ/Р уделяется безопасности продукта с акцентом на скрининг доноров и анализ крови. Эти материалы обрабатываются в асептических условиях, и многие из них также подвергаются окончательной стерилизации (например, гамма-излучением) для обеспечения безопасности.

Механизм действия

Будучи биологически неактивными, неструктурные аллотрансплантаты не являются ни остеогенными, ни остеоиндуктивными. Они используются в качестве заменителей костного трансплантата благодаря своим остеокондуктивным свойствам, которые обеспечивают инертный каркас, чтобы происходило сращение. Затем аллотрансплантат инкорпорируется, резорбируется и замещается.

Клинические доказательства

Клинические данные обширны и охватывают заполнение полостей, переломы большеберцовой кости и межтеловой спондилодез. Betz и соавт. ⁴ провели проспективное рандомизированное исследование заднего межтелового спондилодеза с 37 пациентами, получившими аллотрансплантаты, и 39 пациентами без костной трансплантации. Результаты аллотрансплантации через 24 месяца показали, что успех был достигнут без аутогенного костного трансплантата. Avila и соавт. использовали костный аллотрансплантат в качестве единственного материала у 20 пациентов и 39 имплантатов. ⁵ Клинические и гистологические данные подтверждают использование кортикального и губчатого аллотрансплантата в процедурах синусового увеличения. Jones и соавт. также изучали задний спондилодез при педиатрическом идиопатическом сколиозе с заслепленными рентгенологами, которые оценивали 55 пациентов. Успешное межтеловое сращение составило 92,7%, а потеря кривизны коррекции составила 4,4 градуса через минимум 24 месяца. Переломы большеберцовой кости были изучены Lasanianos и соавт. ⁷ у 23 пациентов со средним периодом наблюдения 13 месяцев. Костный аллотрансплантат во всех случаях был надежно инкорпорирован в течение 12 недель после операции. Систематический обзор, сравнивающий аллотрансплантат с аутогенным трансплантатом при поясничном спондилодезе, был проведен Liao et al. ⁸ Одно рандомизированное контролируемое исследование, 1 проспективное исследование и 2 ретроспективных исследования дали в итоге 333 пациентов с аллотрансплантатом и 175 с аутогенным трансплантатом. Изменения индекса Освестри (ODI) и уровня боли по визуальной аналоговой шкале (VAS) через 1, 2 и 3 года были такими же, как и частоты формирования межтелового сращения (p 0.05 для 3 результатов).

В заключение, неструктурные аллотрансплантаты являются безопасными, признанными, биологически инертными костными трансплантатами. Отсутствие болезненности в областях забора донорской кости, общий успех результатов и сокращение времени хирургического вмешательства делают костный аллотрансплантат популярной альтернативой аутологичному трансплантату.

Хотя риски и низки, они могут включать в себя вирусную трансмиссию и отторжение у реципиента. Клинические данные обширны и неубедительны в различных хирургических применениях. Остеокондуктивный характер этого костного продукта обуславливает его применение, где необходимы объем и масса для заполнения костного дефекта, а также для действия в качестве наполнителя локального аутоотрансплантата в зоне межтелового сращения.

ДЕМИНЕРАЛИЗОВАННЫЕ КОСТНЫЕ ТРАНСПЛАНТАТЫ

Краткая история

Деминерализованная кость была впервые описана Urist.⁹ Хотя потенциал DBM был открыт почти 40 лет назад, он стал доступен клинически лишь с начала 1990-х годов. В связи с повышенным спросом хирургов на костный аллотрансплантат был принят Национальный закон о трансплантации органов для содействия развитию сетей доноров тканей и органов (Публичный закон 98-507, 1984). В июле 1997 года FDA выпустило отраслевые стандарты для скрининга доноров, которые соотносятся с требованиями Американской ассоциации банков тканей (AATB) к процедурам скрининга, обработки и распределению для всех доноров. В 2006 году FDA реклассифицировало DBM с носителями в качестве продукта класса II, требующего одобрения 510 (k). Однако DBM, которые не имеют носителей, все еще считаются НСТ/Р и не регулируются как изделия медицинского назначения.

Обработка DBM

DBM получается после мягкой кислотной экстракции трупной кости, что удаляет минеральную составляющую, оставляя от 90 до 95% коллагена с остальными неколлагеновыми белками, включая протеогликаны, остеокальцин, остеопонтин, сиалопротеин кости и следовые количества BMP. DBM предлагает внутренние свойства остеокондукции и потенциальной остеоиндукции из-за сохраняющихся BMP. Порошок или волокна DBM смешивают с носителем, чтобы обеспечить лучшие характеристики при обращении с ним, а коммерческие DBM доступны в виде гелей, замазок, паст и матриц, которые были адаптированы для удовлетворения задач хирургической процедуры.

Существует множество методов обработки, используемых в продуктах, доступных сегодня в продаже, и каждый со своими ограничениями. Предполагается, что обрабатывающие растворы, концентрации растворителей и хелатообразующие агенты влияют на потенциальную остеоиндуктивность DBM. Urist показал, что соляная кислота, обычно используемая при получении DBM, в смеси со спиртами дает неиндуктивный DBM. Было показано, что хелатирующие агенты, такие как ЭДТА, не полностью деминерализуют кость и не снижают производительность DBM.¹⁰ Другими факторами обработки, которые могут влиять на эффективность получаемого DBM, являются антибиотики, конечный размер частиц материала, размер волокон, температура, содержание кальция и метод стерилизации.^{9,11,12}

Методы стерилизации, вероятно, являются одним из самых разнообразных этапов обработки DBM. Многие DBM производятся в стерильных условиях. Большинство из них также стерилизованы по окончании изготовления. Было опубликовано много литературы по всем различным методам, и приведенное ниже описание служит лишь кратким обзором. Асептическая обработка является

методом использования стерильных практик от восстановления до упаковки. Это устраняет необходимость в конечной стерилизации, но намного сложнее и дороже. Было показано, что гамма-излучение уменьшает или разрушает остеоиндуктивный потенциал при дозах на уровнях от 2,0 мрад или выше^{13,14}. Также было показано, что этиленоксид снижает или устраняет остеоиндуктивность и может вызывать воспалительный ответ из-за присутствия остаточных количеств.¹⁴⁻¹⁷

Таким образом, методы обработки и стерилизации сильно влияют на остеоиндуктивность продукта. Единственный точный способ определить остеоиндуктивность конечного продукта - это протестировать его на модели мышечного мешочка бестимусных крыс (rnu/rnu)^{9,18}. Хотя методы *in vitro* иногда называют приемлемой методологией для определения остеоиндуктивности, однако эти методы показывают лишь потенциал для формирования новой кости. Результаты с использованием этой модели были представлены и показывают, что в современных продуктах существует широкий диапазон остеоиндуктивности.¹⁹ Также важно признать, что остеоиндуктивность у бестимусных крыс или других моделей не коррелировала с эффективностью у людей.

Доклинические тесты с DBM

Urist впервые описал потенциал DBM вызывать образование новой кости. Он показал, что DBM, помещенный в гетеротопическую мышечную сумку, может вызывать образование новой кости через 28 дней путем эндохондральной оссификации. Многие исследования, проведенные с момента первоначального поиска Urist'ом, доказали остеоиндуктивный потенциал DBM на различных животных моделях.²⁰⁻²³

DBM был показан эффективным в нескольких моделях межтелового спондилодеза.^{21,22,24,25} Martin et al. 23 продемонстрировали важность компонентного состава препарата, адаптированного к процедуре. Их результаты показывают, что скорости сращения с тканевыми листами DBM были выше, чем у ABG, а пластичные формы (замазки) были эквивалентны ABG в модели постеролатерального спондилодеза у кролика. Wang и соавт. изучали различия между 3мя коммерчески доступными пластичными формами DBM (Остеофил, Графтон и Динаграфт) с различной обработкой с использованием постеролатеральной модели бестимусных крыс. Их результаты не показали статистически значимой разницы между частотами межтеловых сращений у Остеофила и Графтона. Ни одна из крыс с Динаграфтом не показала достижения межтелового сращения.²⁶ Недавно Brecevic et al. изучали Accell Evo3 и Grafton у бестимусных крыс при задне-боковом поясничном спондилодезе. Чтобы увидеть скорость и эффективность сращения, их оценивали через 3 или 9 недель. Через 9 недель в этой модели обе группы, обработанные DBM, достигли значительно более высокой скорости сращения, чем группа, обработанная ABG. Успешный спондилодез было также продемонстрирован на третьей неделе в группах, получавших DBM.²⁷

Клинические испытания DBM

DBM используется отдельно и для увеличения аутогенных костных трансплантатов при заполнении кист, лечения переломов, несращений и сращений позвоночника. В некоторых клинических ситуациях DBM использовался с большим успехом. Недавний ретроспективный обзор пациентов, которым был проведен инструментированный заднелатеральный поясничный

спондилодез с аутогенным костным трансплантатом и Grafton Gel, был выполнен Sassard и соавт.²⁸. Они сравнили пациентов с имплантированным Grafton Gel пациентами в соответствии с возрастом, полом и процедурой. Пациенты, перенесшие инструментальный спондилодез с аутоотрансплантатами, извлеченными из гребня подвздошной кости. Используя шкалу оценки минерализации костей, они не обнаружили каких-либо рентгенографических различий между группами на основании пленок, взятых через 3, 6, 12 и 24 месяца после операции. Частота сращений в геле Grafton с местной группой кости и группой аутоотрансплантата составляла 60% и 56%, соответственно, статистически сопоставимо. Через 24 месяца скорости сращений были меньше, чем сообщалось в других исследованиях инструментального заднего спондилодеза, и были отнесены к критериям оценки. Выбор инструментов был существенно увязан с успешным сращением и был самым важным предиктором 24-месячной минерализации костей. В первом многоцентровом проспективном клиническом исследовании с DBM эффективность DBM, смешанного с аутоотрансплантатом, сравнивалась с аутоотрансплантатом в одиночку при постеролатеральном спондилодезе с винтовой фиксацией на ножке у 120 пациентов. Желоба позвоночника и композит аутоотрансплантата гребня подвздошной кости Grafton DBM - имплантировали на противоположной стороне у того же пациента. Fusion был достигнут у 52% сторон DBM-аутоотрансплантата и у 54% на стороне аутоотрансплантата. Они пришли к выводу, что Grafton DBM был успешным распространителем аутоотрансплантата при артродезе позвоночника. Следует отметить, однако, что гелевые составы являются самыми старыми формами DBM, а более новые формы тканей обладают улучшенной остеокондуктивностью и более подходят для этого показания. Недавно в проспективном многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании Kang et al. сравнили результаты DBM Grafton с местной костью против трансплантата подвздошной кости (ICBG) при одноуровневом инструментальном спондилодезе поясничного отдела. Сорок шесть пациентов были случайным образом назначены (2: 1) для получения DBF Grafton с местной костной тканью аутоотрансплантата (30) пациента) или аутологичная ICBG (16 пациентов). Независимый рентгенолог оценил обычные рентгенограммы и компьютерные томографические снимки, а 2-летние временные точки сообщили, что скорости межтелового сращения статистически не различались в группе Grafton-аутоотрансплантат на 86% по сравнению с ICBG на 92%.

Таким образом, коммерческие DBM, как было показано, были успешными в качестве расширителя аутоотрансплантата при постолатеральном спондилодезе в клинических исследованиях.

АЛЛОТРАНСПЛАНТАТЫ НА ОСНОВЕ КЛЕТОК

Клеточные аутоотрансплантаты (CBM, cellular bone matrix) состоят из комбинации остеокондуктивных носителей и криоконсервированных аллогенных клеток (обычно мезенхимальных стволовых клеток [MSCs]). Носители/наполнители представляют собой материалы на основе кости, такие как губчатые костные чипсы или DBM, которые обычно используются в клинических условиях в качестве остеокондуктивных продуктов костного трансплантата. Эти носители выступают инертными матрицами для доставки клеточного компонента CBM. MSCs получают из трупной кости, трупной жировой ткани или живой плацентарной ткани донора.

CBM продаются как НСТ/Р и, таким образом, до введения в коммерческое использование не требуется предоставлять доклинические или клинические данные. Основное внимание в регулировании НСТ/Р уделяется безопасности продукта, о чем свидетельствует скрининг доноров.

Кроме того, эти продукты не обязательно должны быть окончательно стерилизованы, как продукты 510 (к) или PMA, но для обеспечения безопасности используют асептическую обработку.

Производственный процесс для производства продуктов CBM является запатентованным, и, таким образом, точные процедуры для подготовки этих материалов не доступны. В общем, материал трупной кости собирается в аккредитованном банке тканей по стандартной методике, аккредитованной AATB. Особое внимание уделяется сохранению клеточных компонентов костной ткани, в то время как неклеточный белковый материал удаляется. Утверждается, что количество клеток на миллилитр составляет от 66 000 до более 3 миллионов.

CBM предоставляются в виде замороженных продуктов и должны храниться при -80°C . Следовательно, они требуют предварительной стадии оттаивания/отогревания. Для этих продуктов не было установлено ни воспроизводимости восстановления клеток после оттаивания, ни жизнеспособности клеток после имплантации.

Механизм действия для CBM является многогранным. Производители указывают, что продукты CBM являются остеокондуктивными, остеоиндуктивными и остеогенными. Очевидно, что использование материалов костного матрикса в качестве инертных носителей обеспечивает достаточно остеокондуктивного материала. Присутствие живых клеток теоретически обеспечивает факторы роста костей для вовлечения клеток и стимулирования образования новой кости. Эти эффекты были продемонстрированы в лабораторных и доклинических испытаниях; тем не менее, опубликовано лишь ограниченное количество клинических данных об остеоиндуктивном эффекте. Наличие живых клеток поддерживает идею остеогенного присутствия, хотя жизнеспособность имплантированных клеток после имплантации не была установлена. Постимплантационная генерация костно-стимулирующих факторов роста не установлена. Классификация НСТ/Р не требует проверки на производство факторов роста у этих продуктов. Стабильная клеточная композиция не требуется для продукта НСТ/Р. Согласно нормативным документам FDA по продуктам НСТ/Р, они не могут «полагаться на метаболическую активность живых клеток в качестве их основной функции», поскольку это сделало бы их биологическими препаратами (раздел 360) в отличие от НСТ/Р, что потребовало бы заявку на получение биологической лицензии и клинические испытания.

Что же касается продуктов, относимых к НСТ/Р, клинические данные для CBM до коммерциализации не требуются. Однако есть опубликованные результаты клинического использования этих продуктов. McAnany и соавт. сравнивали Osteocel CBM с ретроспективной парной когортой пациентов с аллотрансплантатом в хирургии передней шейной дисэктомии со спондилодезом (ACDF) (n 57 пациентов на группу).³¹ Продукт CBM показал 87,7% успеха через 12 месяцев, что не было статистически лучше, чем у аллотрансплантата в контрольной группе (94,7% успеха). Eastlack и соавт. проанализировали 182 пациента, которым имплантировали OsteoCel в неконтролируемом исследовании ACDF.³² Через 2 года 92% пациентов продемонстрировали успешное межтеловое сращение и улучшение индекса качества жизни (NDI) и показателей VAS. Vanichachorn и соавт.³³ исследовали CBM Trinity Evolution в неконтролируемом исследовании ACDF. Результаты показали, что у пациентов отмечалось значительное улучшение показателей NDI и VAS, а также частота успеха спондилодеза была 78,6% через 6 месяцев и 93,5% через 12 месяцев. Эти результаты сращения находятся в пределах ожидаемых результатов межтелового сращения от стандартных продуктов аллотрансплантации костного трансплантата. Peppers et al. выполнил проспективную, неконтролируемую оценку Trinity Evolution у 40 пациентов с ACDF.³⁴ Через 12 месяцев частота

сращений составила 89,4%. Musante и др. выполнил ретроспективную оценку Trinity Evolution в качестве «наполнителя костного трансплантата» у пациентов с задне-боковым артродезом.³⁵ Через 12 месяцев была установлена частота спондилодеза в 90,7%, что считается равным или лучшим, чем ICBG. Divi и соавт.³⁶ оценивали Vivigen у 21 пациента на предмет межтеловых сращений в шейном отделе позвоночника в неконтролируемом исследовании. Через 6 месяцев у всех пациентов наблюдалось межтеловое сращение и улучшение показателей NDI.

В заключение, CBM представляет собой многообещающую технологию костной пластики, но нормативная классификация НСТ/Р позволяет вводить продукты без анализа FDA доклинических или клинических данных человека для обеспечения безопасности и эффективности. Кроме того, биологический механизм формирования новой кости не был хорошо изучен в клинических условиях. Постимплантационная биология касательно жизнеспособности клеток, дифференциации, иммуногенности и профиля факторов роста не были установлены в строгих клинических наблюдениях.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ЗАМЕНИТЕЛИ КОСТНОЙ ТКАНИ

Одним из важных элементов регенерации кости является остеокондукция, которая обеспечивает каркас (матрицу) клеткам-предшественникам для пролиферации и дифференцировки. Помимо обеспечения опоры в качестве структурной решетки, оптимальные остеокондуктивные материалы должны быть адсорбируемыми, чтобы они могли быть ремоделированы вместе с новообразованной костью. Синтетические заменители костной ткани, используемые в настоящее время в позвоночнике, обычно представляют собой трикальцийфосфат (TCP, гидроксиапатит или их комбинации). Эти остеокондуктивные соединения были одобрены, поскольку они вызывают крайне незначительную иммунологическую реакцию в смежных тканях и имеют незначительную системную токсичность. В настоящее время FDA допускает 2 различных подхода к 510 (k) сертификации синтетических костных трансплантатов касательно использования в «конечностях и тазу» или «позвоночнике» на основе различных требований к исследованиям на животных. Для прохождения сертификации для конечностей предполагается спонсор, который предоставляет данные из животной модели со сверленным дефектом длинных костей; для достижения клиренса для позвоночника спонсор должен предоставить данные из модели заднебокового спондилодеза у кролика. Стандартом сравнения в этой процедуре в отношении позвоночника является аутологичный костный наполнитель для заднебокового спондилодеза.

b-TCP - это широко доступный, одобренный FDA материал от многочисленных производителей, представленный в различных формах. В отличие от химического растворения он резорбируется остеокластами как часть ремоделирования кости.³⁷ b-TCP с более высокой пористостью и более широкими диапазонами размеров пор позволит обеспечить более высокую клеточную фильтрацию и более быструю резорбцию.

При задне-боковом спондилодезе один из b-TCP Vitoss (Orthovita, Malvern, Pennsylvania) оценивался у 50 пациентов как дополнение к аутогенному костному трансплантату. Через 5-7 месяцев после операции 32 пациента были доступны для последующего наблюдения. Из этих пациентов 100% продемонстрировали хорошую консолидацию своего трансплантата. Клиническое впечатление исследователя состояло в том, что Vitoss способствовал формированию кости и уменьшал потребность в сборе ABG.³⁸ Linowitz и Peppers³⁹ ретроспективно изучили 7 пациентов с последующим 3–6-месячным

наблюдением, которые перенесли передний или задний спондилодез на 12 уровнях с аллотрансплантатом, спейсером, Vitoss и венозной кровью. При последующем наблюдении исследователи сообщили, что твердый костный межтеловой блок был достигнут у всех пациентов³⁹. Существует множество доклинических исследований лабораторного b-TCP, но эти исследования трудно интерпретировать с точки зрения клинической значимости, поскольку, как обсуждалось ранее, свойства материала в существенной степени определяют результаты. Существует очень мало доклинических исследований коммерчески доступного b-TCP.

АУТОЛОГИЧНЫЕ КЛЕТОЧНЫЕ ТРАНСПЛАНТАТЫ

Аутологичные факторы роста

Тромбоциты, выделенные из периферической крови, могут быть аутологичным источником факторов роста. Формы аутологичных факторов роста (AGF) различаются по названию: плазма, обогащенная тромбоцитами, фибрин, обогащенный тромбоцитами, гель тромбоцитов и т.д. Однако все они определяются объемом фракции плазмы аутологичной крови, имеющей концентрацию тромбоцитов выше базовой линии.⁴⁰ Тромбоциты богаты различными типами биологических факторов роста и могут стимулировать заживление посредством вовлечения, пролиферации и дифференцировки клеток, участвующих в регенерации тканей.^{41,42} AGF создаются из собственной крови пациента, что делает его эффективной по затратам альтернативой дорогостоящим рекомбинантным факторам и устраняет риски по поводу иммуногенных реакций и передачи заболеваний.³⁸ Биоактивные факторы, высвобождаемые при активации тромбоцитов, включают в себя помимо всего прочего тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста, сосудистый эндотелиальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста и эпидермальный фактор роста.^{38,43,44} Хотя совместное действие всех этих факторов роста и соответствующих механизмов сложны и все еще плохо изучены, клинические результаты для полного спектра ортопедических применений были многообещающими.^{37, 38, 45} Среди них была изучена эффективность AGF как остеоиндуктивного материала при спондилодезе.

Результаты AGF в приложениях к спондилодезу ограничены и противоречивы, так как были конфликтные данные, а в литературе представлено мало исследований.^{40,46,47} Эти исследования различаются по системам центрифугирования, методам, добавкам, наполнителям, концентрациям тромбоцитов и экспериментальным протоколам. В обзорной статье, опубликованной в 2009 году, для концентратов аутологичных тромбоцитов была дана «рекомендация уровня 2B», которая определяется как слабая рекомендация, причем альтернативные подходы, вероятно, будут лучше для некоторых пациентов, предупреждая, что ясность риска / пользы геля тромбоцитов, как неясен усилитель эффекта аутоотрансплантата как при выполняемом задним доступом спондилодезе поясничной области, так и при поясничном спондилодезе, выполняемом передним доступом.⁴⁸ Кроме того, метаанализ в 2012 году, посвященный изучению плазмы, обогащенной тромбоцитами, и оценке качества литературы в то самое время, установил, что доказательства для окончательного заключения о том, что богатая тромбоцитами плазма приносит пользу пациентам, получающим лечение с использованием спондилодеза или в отношении заживления трансплантата, неадекватны.

Концентрированные аспиранты костного мозга

Аспират костного мозга был признан в качестве потенциального источника MSCs, которые легко доступны.⁴⁹ В связи с этим, MSCs, полученные из аспириатов костного мозга, все чаще используются для лечения широкого спектра ортопедических случаев. Основная проблема при использовании простого аспириата костного мозга состоит в том, что только 0,001-0,01% ядродержащих клеток в аспириате костного мозга являются MSCs.⁵⁰ Для решения этой проблемы различные компании разработали системы для концентрирования количества ядродержащих клеток и производства концентрата аспириата костного мозга (ВМС). Термин ВМС охватывает все препараты аспириата костного мозга, которые подверглись концентрации в результате центрифугирования. Точный механизм действия ВМС в настоящее время до конца не понят. Потенциально MSCs, содержащиеся в ВМС, выступают прямым источником клеток для восстановления ткани пациента. Альтернативно, ядродержащие клетки могут быть способны доставлять различные цитокины и факторы роста для индукции восстановления у пациента.⁵¹ Препараты ВМС в настоящее время широко используются для лечения ряда клинических случаев. В настоящее время существует более 11 коммерчески доступных систем, каждая из которых предоставляет уникальные продукты, составы и характеристики.

Клиническое использование ВМС приводило к различным и часто противоречивым результатам.⁵²⁻⁵⁴ Консенсус относительно оптимального препарата, источника, доставки и дозирования препаратов ВМС отсутствует. В дополнение к характеристикам этих различных составов, многие факторы, критические для эффекта биологического использования, такие как дозировка и сроки доставки, остаются практически неисследованными. В этом обзоре систематически представлены доступные системы концентрации и клинические исследования, чтобы дать представление о потенциальной роли ВМС в хирургии спондилодеза.

КЛАСС III, КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРОДУКТЫ «АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО + НОСИТЕЛЬ»

Костный морфогенетический белок

Urist был первым, кто предположил, что остеоиндуктивная активность ДБМ обусловлена активными белковыми молекулами. Urist обозначил белки BMP, которые были связаны с заживлением кости.⁵⁵ Выделение этих белков из костного матрикса оказалось трудным, и первая выделенная экстракция и рекомбинантная форма BMP-2 были описаны почти два десятилетия спустя, в 1988 году.⁵⁶ На сегодняшний день, хотя 15 BMP были идентифицированы и изучены, было показано, что BMP-2 и BMP-7 обладают наибольшим потенциалом для формирования костей.⁵⁷ Рекомбинантный белок, доступный сегодня на рынке, представляет собой синтетическую генетически модифицированную версию природного белка.

Известно, что BMPs являются членами суперсемейства трансформирующих факторов роста-b и являются мощными костеобразующими агентами. Они могут запустить дифференцировку MSCs по остеобластному пути. Эти белки считаются остеоиндуктивными и обычно добавляются на коллагеновую губку или керамический носитель. Они инициируют формирование эндохондральной кости, предположительно, путем стимуляции локальных мезенхимальных клеток и усиления синтеза костного коллагена.

Доклинические выводы по rhBMP-2

Первый вопрос, очевидно, заключается в том, сколько этого сильнодействующего белка следует вводить местно, и будет ли эта дозировка зависеть от конкретного места приложения или наполнителя. Sandhu et al. на модели межтранверсального спондилодеза у собак было показано, что дозы rhBMP-2 на носителе из полимера молочной кислоты от 58 до 920 мг были успешными в формировании спондилодеза через 3 месяца после операции.⁵⁸ Используя эти знания, они продолжили свою работу в моделях спондилодеза на овце. Через 6 месяцев после операции они сообщили, что все животные имели рентгенологические признаки артродеза позвоночника. Однако гистологическая оценка показала нечто гораздо более примечательное. Гистологически только 37% животных, у которых применяли кейджи с ауто трансплантатом, достигли формирования костного блока по сравнению со 100% животных, которым имплантировали кейджи, наполненные rhBMP-2 с коллагеном.⁵⁸ Это подтверждает ценность преclinical работы.

Поскольку модель на овце была успешной, Voden et al. изучали rhBMP-2 на коллагеновом носителе в титановом межтеловом кейдже у макак-резусов.⁵⁹ Поскольку известно, что дозировка является жизненно важным показателем, а оптимальная доза для макак-резусов ранее не была установлена, были проверены 2 концентрации rhBMP-2 (0,75 или 1,50 мг / мл). Результаты показали, что обе группы достигли формирования костного блока. Однако, более высокая концентрация приводила к более быстрому и плотному образованию кости. Это исследование установило дозу, примененную потом в испытании IDE в Соединенных Штатах.

Несмотря на то, что коллагеновый носитель является оптимальным наполнителем для кейджей при межтеловой имплантации, заднелатеральный спондилодез представляет собой другую ситуацию и требует другого наполнителя. При задне-боковом спондилодезе цель заключается в том, чтобы соединить кости между поперечными отростками. Мышечный слой, окружающий материал трансплантата, оказывается значительным и будет пытаться проникнуть в пространство и вызвать механическое сжатие материала трансплантата. Это может привести либо к образованию плотного костного моста, либо к костному мосту типа песочных часов, который не так прочен в срединной части. Следовательно, для этих процедур необходимо было определить новый носитель и снова установить дозирующую концентрацию для rhBMP-2. Используя керамический носитель (60% гидроксипатит и 40% TCP), Voden et al. изучали на модели нечеловеческого примата 3 концентрации rhBMP-2, нагруженных раствором, содержащим 0, 6, 9 или 12 мг rhBMP-2 в каждой, по сравнению с контрольной группой, АВG.⁵⁹ Они сообщили о сплошных костных блоках для всех 3 концентраций rhBMP-2 и даже костный блок в группе с одним лишь керамическим носителем. Группа АВG не достигла спондилодеза ни у одного из животных. Они пришли к выводу, что керамический носитель является подходящим материалом для заднебоковых техник. Это исследование привело к последующему клиническому испытанию, описанному ниже.

Клинические испытания rhBMP-2

Поскольку доклиническое тестирование показало эффективность и безопасность продукта, было начато многоцентровое проспективное рандомизированное исследование IDE. Исследование было разработано для лечения дегенеративного заболевания диска в поясничном отделе позвоночника путем межтелового спондилодеза. Пациенты были рандомизированы по одной из 2 групп: rhBMP-2 (1,50 мг / мл) на коллагеновой губке с конусным титановым фьюжн-кейджем (InFUSE / LT-Cage или Medtronic Sofamor-Danek, Memphis, Tennessee) или ауто трансплантат из подвздошного

гребня с тем же конусным титановым кейджем. В рандомизированной группе этого исследования 143 пациента получили кейдж InFUSE / LT, а 136 пациентов - кейдж LT с аутотрансплантатом (ABG / LT-cage). В продолжении исследования еще 134 пациента получили InFUSE / LT-Cage. Дизайн исследования был рассчитан на 2 года. Результаты показали рентгенологически отсутствие различий между группами InFUSE / LT-Cage и ABG / LT-Cage, в каждой из которых частота успешного спондилодеза превысила 90% при 2-летнем наблюдении (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00485173>). Разрешение FDA было предоставлено 2 июля 2002 г. для rhBMP-2 на коллагеновой губке I типа в сочетании с коническим резьбовым кейджем для межтелового спондилодеза (LT-Cage; Medtronic Sofamor Danek, Memphis, Tennessee) в показаниях для дегенеративного заболевания межпозвонокового диска в поясничном отделе позвоночника.

Для случаев заднелатерального спондилодеза было проведено проспективное рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке rhBMP-2 на керамическом носителе (60% гидроксиапатит и 40% ПТС) у 25 пациентов, у которых спондилолистез не превышал степень 1,60. Пациенты были рандомизированы на 3 группы: аутотрансплантат с транспедикулярной системой (n 5) (контроль), rhBMP-2 транспедикулярной системой (n 11) или rhBMP-2 без инструментальной стабилизации (n 9). У пациентов, получавших rhBMP-2, материал трансплантата состоял из 20 мг rhBMP-2 на керамических гранулах (10 см/сторона). Частота совершенного артродеза, подтвержденного рентгенографически, составила 40% (2/5) в аутотрансплантате с винтовой системой и 100% (20/20) в группе rhBMP-2 с внутренней фиксацией и без нее (P. 004). Анкеты пациентов выявили статистически значимое улучшение показателей Освестри через 6 недель в группе, получавшей только rhBMP-2, и через 3 месяца в группе, получавшей rhBMP-2 с инструментацией. Тем не менее, показатели Освестри значительно не улучшились в группе аутотрансплантата с инструментацией до 6 месяцев.

30 апреля 2004 года InFUSE (rhBMP-2 и коллагеновая губка) был одобрен для применения с интрамедуллярным штифтом для лечения острых открытых переломов большеберцовой кости. В проспективном многоцентровом клиническом исследовании оценивалось использование InFUSE с интрамедуллярным штифтом для лечения переломов большеберцовой кости. Всем пациентам был выполнен интрамедуллярный остеосинтез с установкой штифта. Пациенты были рандомизированы на 3 группы (всего 150 пациентов): InFUSE в концентрации 0,75 мг / мл, InFUSE в концентрации 1,5 мг / мл или контроль (стандартное лечение мягких тканей). Первичная конечная точка исследования была спустя 1 год, при этом первичная эффективность оценивалась как доля пациентов, нуждающихся во вторичном вмешательстве из-за отсроченного сращения или несращения. Через 12 месяцев после операции было обследовано 421 пациента. В группе rhBMP-2 с концентрацией 1,50 мг / мл наблюдались более высокие показатели сращений, значительно меньшее количество повторных вмешательств, значительно более высокая частота заживления при обращениях после операции от 10 недель до 10 месяцев, меньше аппаратных отказов, меньше инфекций и более быстрое заживление ран, чем в контрольной группе. Исследователи пришли к выводу, что InFUSE предоставляет значительно более высокий уровень лечения, чем контроль⁶¹.

9 марта 2011 года Medtronic получил «не одобренное» письмо от FDA относительно их матрицы AMPLIFY rhBMP-2. Это решение было результатом клинических данных и данных о безопасности, полученных в проспективном рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании IDE у пациентов со сформированным скелетом и с дегенеративным заболеванием диска на уровне от L1 до S1 у 463 пациентов. Большая часть противоречий, которая привела к отказу, была вызвана

повышенным риском рака в исследуемой группе по сравнению с контролем ICBG, что, как считается, было связано с более высокой дозировкой, чем ранее утвержденная версия.

Благодаря беспрецедентным усилиям, проект Открытого доступа к данным под эгидой Йельского Университета обратился к Medtronic за финансированием и доступом ко всем своим внутренним данным по безопасности и эффективности по rhBMP-2. В 2013 году было опубликовано 2 публикации по результатам систематических обзоров.^{62,63} Основным результатом обзора, проведенного Simmonds et al.⁶², было то, что rhBMP-2 увеличивал частоту спондилодеза через 24 месяца после операции по сравнению с ICBG. Исследователи также пришли к выводу, что доказательства увеличения заболеваемости раком были неубедительными. Fu et al.⁶³ сообщили со ссылкой на поясничный спондилодез, что эффекты rhBMP-2 и ICBG были схожими по общему успеху спондилодеза. В случае сращения передней части шейного отдела позвоночника rhBMP-2 ассоциировался с повышенным риском развития раневых осложнений и дисфагии. Их результаты отличались от данных Симмондса и др.⁶² в отношении риска развития рака. Fu et al. обнаружили повышенный риск в случае применения rhBMP-2, но частота развития была низкой, а рак был гетерогенным. Несоответствие между двумя работами происходит из-за различий в исследованиях, которые они включили для определения своих анализов. Кроме того, представлено много недавних публикаций, описывающих ретроспективные когортные данные из центров касательно осложнений и случаев рака после применения rhBMP-2 со смешанными данными.⁶⁴⁻⁶⁷

Трансплантаты на основе пептидов

Заменители костной ткани на основе пептидов представляют собой новую категорию продуктов, разработанную на биохимической основе в начале 1990-х годов. Предпосылкой для пептидных костных трансплантатов является использование естественных биологических активностей MSCs и их популяций остеобластной линии для инициации регенеративного процесса образования новой кости. В частности, пептидные костные трансплантаты усиливают и ускоряют врожденные костеобразующие биологические пути, стимулируя увеличивающееся количество MSCs в костном сегменте и стимулируя эти клетки посредством рецепторно-опосредованных путей клеточной поверхности «включать» костеобразующий молекулярный каскады. Эти регенераторные процессы в кости ускоряют приток и активацию MSCs, приводя к прочному образованию новой кости.

Наиболее многообещающими из основанных на пептидах трансплантатов, которые первоначально были определены как кандидаты для стимуляции образования новой кости, являются «биомиметики» коллагена I типа. Коллаген типа I является основным компонентом внеклеточного матрикса кости и в течение многих лет считался пассивным каркасом для поддержки минерализующих компонентов кости. Значительные биохимические исследования, проведенные за последние 20 лет, показали, что коллаген и другие структурные белки на самом деле обеспечивают критическую передачу сигналов от MSCs к их дочерним клеткам и влияют на биологические пути регенеративных событий и восстановления тканей.

На сегодняшний день изучено приблизительно 50 индивидуальных пептидов на предмет их потенциальной роли в связывании и стимуляции МСК с помощью потенциальных биохимических путей и последующего каскада образования кости. Многие из этих пептидов показали себя многообещающими. Было обнаружено, что пептид из домена взаимодействия с клеткой этих пептидов

из главной контрольной области коллагена типа I в 4500 раз более эффективно связывает клетки, нежели другие. Этот пептид представляет собой 15-аминокислотную последовательность, которая в свою очередь представляет собой уникальную «изломанную» третичную белковую структуру на коллагене типа I, которая облегчает его взаимодействие с MSC. Пептид был назван P-15.

Scaria et al. впервые представили свои результаты на синтезированном фрагменте коллагена типа I (P-15), ответственном за прикрепление клеток в соединительной ткани млекопитающих в 1989 году. В 1996 году Quan и Bhatnagar опубликовали свои первые исследования этого пептида для применения в костных тканях. В этой статье они показали, что присоединение этого 15-аминокислотного пептида (P-15) к неорганическому костному минералу фосфата кальция (ABM) приводит к значительному увеличению клеточного ответа в культуре, что предполагает, что эта комбинация может быть полезным дополнением к костным трансплантатам.⁶⁹ Модель *in vitro* продемонстрировала, что комбинация ABM с P-15 стимулировала человеческие преостеобласты, что проявилось в значительном увеличении количество связанных клеток и инициировало последующие молекулярные события, связанные с дифференцировкой.

В течение следующего затем десятилетия многочисленные исследования *in vitro* продемонстрировали, что пептид P-15 способен вызывать специфические биологические реакции от клонообразующих клеток линии (преостеобласты, а также MSCs). Стимуляция и дифференциация MSCs была продемонстрирована как на молекулярном уровне, что видно по положительной регуляции продукции мРНК, так и на уровне белка в качестве доказательства клеточного высвобождения белков, связанных с регенерацией кости, и факторов роста, включая щелочную фосфатазу, BMP-2 и коллаген I типа.⁷⁰ Механизм действия, который обуславливает эти эффекты, связан с тем, что пептид P15 «подключается» к поверхностным рецепторам *tnfr* и *a2b1* на указанных клетках, что запускает генетически запрограммированные каскадные клеточные ответы.

Исследования *in vivo* с использованием модели кроличьей костной скважины показали, что конъюгированный с ABM P-15 значительно усиливает образование новой костной ткани, что гистологически подтверждается зрелой костной тканью.⁷¹ Исследование на животной модели с поясничным спондилезом на овцах показало, что связанный с ABM P-15 дал эквивалентный процент сращений, сопоставимый с золотым стандартом ICBG, и показал хорошую структуру трабекулярного моста через 6 месяцев.⁷² Наконец, внутримышечные исследования на кролике имплантата, связанного с ABM, установили, что пептид P-15 не поддерживает формирование кости снаружи окружающей среды костной ткани. Это можно интерпретировать как фактор безопасности, поскольку эктопическое образование кости при клиническом использовании маловероятно.

Эти эффекты транслировались из культуры ткани в имплантацию животных, что показало перспективность применения костной пластики с сильным образованием кости в отсутствие эктопического образования кости.

В 1999 году FDA предоставило Ceramed первый из 2х PMA для использования пептида P-15 для имплантации зубной кости на основе проспективного рандомизированного исследования IDE 1-го уровня, демонстрирующего безопасность и эффективность. Этот продукт Pergen P-15 на сегодняшний день в Соединенных Штатах применялся примерно у 500 000 пациентов.

В 2000 году Cerapedics начала разработку пептидной технологической платформы P-15 для использования в ортопедии и хирургии позвоночника под названием **i-FACTOR** (паста P-15). **i-FACTOR**

представляет собой композитный костный трансплантат, состоящий из синтетического пептида P-15 (биомиметика коллагенового пептида I типа), абсорбированного на АВМ (частицы фосфата кальция природного происхождения), которые помещены в инертный гидрогелевый носитель. Компания Cerapedics получила первый знак CE для своего продукта i-FACTOR в 2008 году для применения в ортопедии, включая хирургию позвоночника. На сегодняшний день этот продукт под знаком CE использовался у 50 000 пациентов.

Cerapedics инициировала исследование IDE для одноуровневого ACDF с аллотрансплантатным кольцом-кейджером в 2006 году, кульминацией которого стал PMA в 2015 году. Это одобренное FDA исследование было проспективным, рандомизированным, слепым, контролируемым и статистически значимым, и, таким образом, представляет данные исследования первого уровня доказательности.⁷³ В этом исследовании с участием 319 пациентов i-FACTOR успешно соответствовал заданным критериям эквивалентности по радиологическим признакам костного сращения (88,9% против 85,8% для контроля), индекса качества жизни NDI (28,8% изменений по сравнению с 27,4% для контроля), улучшения неврологического статуса (93,7% против 93% для контроля) и безопасности (97,5% против 95,4% для контроля.) Что еще более важно, предписанный FDA (обязательный), проспективного дизайна статистический анализ общего клинического успеха, определенного как отдельные пациенты, которые показали положительные результаты по всем 4-мя первичным исходам, продемонстрировал статистическое превосходство над локальным аутоотрансплантатом в общем клиническом успехе (68,8% против 56,9%) через 12 месяцев. Статистическое превосходство сохранялось при 24-месячной оценке.

После начала использования костного трансплантата i-FACTOR в Европейском Союзе на основе знака CE были проведены многочисленные клинические оценки с использованием i-FACTOR при клинических показаниях в поясничном отделе позвоночника. Mobbs и соавт. опубликовали проспективное исследование в случае переднего межтелового спондилодеза, в котором i-FACTOR использовался в качестве автономного костного трансплантата внутри межтелового кейджа из полимера РЕЕК.⁷⁴ В этом исследовании независимая радиологическая оценка с помощью компьютерной томографии с тонким срезом показала 94% частоты межтелового сращения на 24-й месяц наряду со статистическим улучшением всех клинических оценок. Это исследование представляет собой одобренное применение в Европейском Союзе и Австралии, которое в Соединенных Штатах будет считаться не разрешенным.

Lauweryns et al. опубликовали результаты проспективного рандомизированного внутрибольничного исследования, сравнивающего i-FACTOR с локальным аутоотрансплантатом при заднем межтеловом поясничном спондилодезе.⁷⁵ В этом исследовании контралатеральные кейджи были рандомизированы для заполнения либо i-FACTOR, либо локальным аутоотрансплантатом, а спондилодез оценивали по компьютерной томографии. Результаты показали, что i-FACTOR был статистически лучше в отношении процента пациентов с полностью сформированным спондилодезом к 6-му месяцу (97,7% для i-FACTOR против 59,1% для аутоотрансплантата) и к 12-му месяцу (97,8% для i-FACTOR против 82,2% для аутоотрансплантата). Через 24 месяца частота формирования спондилодеза больше не различалась статистически. Это исследование представляет собой одобренное использование в Европейском Союзе и Австралии, но в Соединенных Штатах будет считаться неразрешенным.

Как хорошо зарекомендовавший себя механизм действия в отношении стимулирующего действия пептида P-15, так и обширные клинические данные, полученные в результате клинического исследования IDE уровня 1, убедительно подтверждают безопасность и эффективность пептида P-15 в форме i-FACTOR.

КОДИРОВАНИЕ

<пропущено>

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Костная пластика является неотъемлемой частью хирургии позвоночника и постоянно развивающейся науки. С каждым новым достижением необходимо понимать характеристики материала, его механизм действия, регулирующий путь, по которому он вышел на рынок, а также имеющиеся доклинические и клинические данные, на которых можно основывать решение о клиническом использовании.

Неструктурный губчатый аллотрансплантат остается жизнеспособным и недорогим вариантом, который поддерживается обоснованными (но не уровнем I, к сожалению) клиническими данными в качестве добавки для аутогенного трансплантата или самостоятельно в клиническом использовании низкой востребованности спросом, например: сколиоз у подростков.

DBM и синтетические заменители костной ткани сертифицируются FDA с помощью процесса 510 (k) на основе данных животных моделей для использования в качестве наполнителя аутогенного трансплантата при постлатеральном спондилодезе. На момент написания этой статьи было 398 продуктов 510 (k), сертифицированных под кодом продукта MQV (наполнитель, костная крошка, соединение кальция). Было опубликовано несколько клинических исследований по нескольким из этих продуктов, включая некоторые исследования уровня I, которые поддерживают их использование в качестве дополнительных наполнителей аутогенного трансплантата.

Клеточные аллотрансплантаты, которые в настоящее время продаются под руководством FDA НСТ/Р, пока не имеют убедительных клинических результатов, подтверждающих их широкое использование. Вопросы относительно пригодности их классификации по НСТ/Р, вероятно, продолжат обсуждаться в ближайшие годы.

Фундаментальная наука убедительна, и существуют некоторые качественные клинические доказательства, подтверждающие использование надлежащим образом аспирированного костного мозга, забранного в качестве дополнения к костной пластике при инструментальном спондилодезе. Различные медицинские устройства, доступные для концентрирования этого ценного источника аутологичных стволовых клеток, кажутся многообещающими, но подтверждающая база данных все еще находится в стадии разработки. Использование концентратов тромбоцитов для усиления формирования кости на текущий момент все еще развивается с акцентом на методы получения тромбоцитов.

В настоящее время FDA одобрило 2 комбинированных препарата с активными веществами для применения в позвоночнике на основании клинических испытаний FDA первого уровня, которые показали, что они безопасны и эффективны в качестве замены аутотрансплантата. Этими двумя продуктами для позвоночника являются InFuse (rhBMP-2) и **i-FACTOR** (пептид P-15). Кроме того, комбинированный препарат Augment (фактор роста, полученный из тромбоцитов) получил PMA-одобрение для лодыжки и пяточного артрореза.

REFERENCES

1. Jensen TB, Rahbek O, Overgaard S, Søballe K. Platelet rich plasma and fresh frozen bone allograft as enhancement of implant fixation. An experimental study in dogs. *J Orthop Res.* 2014;22(3):653–658.
2. Nguyen H, Cassady AI, Bennett MB, et al. Reducing the radiation sterilization dose improves mechanical and biological quality while retaining sterility assurance levels of bone allografts. *Bone.* 2013;51(1):194–200.
3. Kang S, Han I, Hong SH, Cho HS, Kim W, Kim HS. The MRI appearances of cancellous allograft bone chips after the excision of bone tumours. *Bone Joint J.* 2015;97-B(1):121–128.
4. Betz RR, Petrizzo AM, Kerner PJ, Falatyn SP, Clements DH, Huss GK. Allograft versus no graft with a posterior multisegmented hook system for the treatment of idiopathic scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(2):121–127.
5. Avila G, Nieva R, Misch CE, et al. Clinical and histologic outcomes after the use of a novel allograft for maxillary sinus augmentation: a case series. *Implant Dent.* 2010;19(4):330–341.
6. Jones KC, Andrish J, Kuivila T, Gurd A. Radiographic outcomes using freeze-dried cancellous allograft bone for posterior spinal fusion in pediatric idiopathic scoliosis. *J Pediatr Orthop.* 2002;22(3):285–289.
7. Lasanianos N, Mouzopoulos G, Garnavos C. The use of freeze-dried cancellous allograft in the management of impacted tibial plateau fractures. *Injury.* 2008;39(10):1106–1112.
8. Liao Z, Wang CH, Cui WL. Comparison of allograft and autograft in lumbar fusion for lumbar degenerative diseases: a systematic review. *J Invest Surg.* 2016;29(6):373–382.
9. Urist MR. Bone: formation by autoinduction. *Science.* 1965;150(3698):893–899.
10. Urist MR, Dowell TA, Hay PH, Strates BS. Inductive substrates for bone formation. *Clin Orthop Relat Res.* 1968;59:59–96.
11. Urist MR, Silverman BF, Burroughs K, Dubuc FL, Rosenberg JM. The bone induction principle. *Clin Orthop Relat Res.* 1967;53:243–283.
12. Harakas NK. Demineralized bone-matrix-induced osteogenesis. *Clin Orthop Relat Res.* 1984;188:239–251.
13. Ijiri S, Yamamuro T, Nakamura T, Kotani S, Notoya K. Effect of sterilization on bone morphogenetic protein. *J Orthop Res.* 1994;12(5):628–636.
14. Muniting E, Wilmart JF, Wijne A, Hennebert P, Delloye C. Effect of sterilization on osteoinduction. Comparison of five methods in demineralized rat bone. *Acta Orthop Scand.* 1988;59(1):34–38.
15. Zhang Q, Cornu O, Delloye C. Ethylene oxide does not extinguish the osteoinductive capacity of demineralized bone. A reappraisal in rats. *Acta Orthop Scand.* 1997;68(2):104–108.

17. Chakkalakal DA, Strates BS, Garvin KL, et al. Demineralized bone matrix as a biological scaffold for bone repair. *Tissue Eng.* 2001;7(2):161–177.
18. Thoren K, Aspenberg P. Ethylene oxide sterilization impairs allograft incorporation in a conduction chamber. *Clin Orthop Relat Res.* 1995;318:259–264.
19. Edwards JT, Diegmann MH, Scarborough NL. Osteoinduction of human demineralized bone: characterization in a rat model. *Clin Orthop Relat Res* 1998;357:219–228.
20. Fox CW, Czesak ME. Evolutionary ecology of progeny size in arthropods. *Ann Rev Entomol.* 2000;45:341–369.
21. Einhorn TA, Lane JM, Burstein AH, Kopman CR, Vigorita VJ. The healing of segmental bone defects induced by demineralized bone matrix. A radiographic and biomechanical study. *J Bone Joint Surg Am.* 1984;66(2):274–279. Bolander ME, Balian, G. The use of demineralized bone matrix in the repair of segmental defects. Augmentation with extracted matrix proteins and a comparison with autologous grafts. *J Bone Joint Surg Am.* 1986;68(8):1264–1274.
22. Morone MA, Boden SD, Hair G, et al. The Marshall R. Urist Young Investigator Award. Gene expression during autograft lumbar spine fusion and the effect of bone morphogenetic protein *Clin Orthop Relat Res.* 1998;351:252–265.
23. Martin GJ Jr, Boden SD, Titus L, Scarborough New formulations of demineralized bone matrix as a more effective graft alternative in experimental posterolateral lumbar spine arthrodesis. *Spine (Phila Pa 1976).* 1999;24(7):637–645.
24. Lindholm TS, Ragni P, Lindholm TC. Response of bone marrow stroma cells to demineralized cortical bone matrix in experimental spinal fusion in rabbits. *Clin Orthop Relat Res.* 1988;230:296–302.
25. Frenkel SR, Moskovich R, Spivak J, Zhang ZH, Prewett AB. Demineralized bone matrix. Enhancement of spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976).* 1993;18(12):1634–1639.
26. Wang JC, Alanay A, Mark D, et al. A comparison of commercially available demineralized bone matrix for spinal fusion. *Eur Spine J.* 2007;16(8):1233–1240.
27. Breceovich AT, Kiely PD, Yoon VB, et al. Efficacy comparison of Accell Evo3 and Grafton demineralized bone matrix putties against autologous bone in a rat posterolateral spine fusion model. *Spine J.* 2017;17(6):855–862.
28. Sassard WR, Eidman DK, Gray PM, et al. Augmenting local bone with Grafton demineralized bone matrix for posterolateral lumbar spine fusion: avoiding second site autologous bone harvest. *Orthopedics.* 2000;23(10):1059–1065.
29. Cammisa FP Jr, Lowery G, Garfin SR, et al. Two-year fusion rate equivalency between Grafton DBM gel and autograft in posterolateral spine fusion: a prospective controlled trial employing a side-by-side comparison in the same patient. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(6):660–666.
30. Kang J, An H, Hilibrand A, Yoon ST, Kavanagh E, Boden S. Grafton and local bone have comparable outcomes to iliac crest bone in instrumented single-level lumbar fusions. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37:1083–1091.
31. McAnany SJ, Ahn J, Elboghady IM, et al. Mesenchymal stem cell allograft as a fusion adjunct in one- and two-level anterior cervical discectomy and fusion: a matched cohort analysis. *Spine J.* 2016;16(2):163–167.
32. Eastlack RK, Garfin SR, Brown CR, Meyer SC. Osteocel Plus cellular allograft in anterior cervical discectomy and fusion: evaluation of clinical and radiographic outcomes from a prospective multicenter study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2014;39(22):E1331–1337.

33. Vanichachorn J, Peppers T, Bullard D, Stanley SK, Linovitz RJ, Ryaby JT. A prospective clinical and radiographic 12-month outcome study of patients undergoing single-level anterior cervical discectomy and fusion for symptomatic cervical degenerative disc disease utilizing a novel viable allogeneic, cancellous, bone matrix (Trinity Evolutione) with a comparison to historical Eur Spine J. 2016;25(7):2233–2238.
34. Peppers TA, Bullard DE, Banichkachorn JS, et al. Prospective clinical and radiographic evaluation of an allogeneic bone matrix containing stem cells (Trinity Evolutiont Viable Cellular Bone Matrix) in patients undergoing two-level anterior cervical discectomy and fusion. J Orthop Surg Res. 2017;12(1):67.
35. Musante DB, Firtha ME, Atkinson BL, Hahn R, Ryaby JT, Linovitz RJ. Clinical evaluation of an allogeneic bone matrix containing viable osteogenic cells in patients undergoing one- and two-level posterolateral lumbar arthrodesis with decompressive laminectomy. J Orthop Surg Res. 2016;11(1):63.
36. Divi SN, Mikhael MM. Use of allogenic mesenchymal cellular bone matrix in anterior and posterior cervical spinal fusion: a case series of 21 Asian Spine J. 2017;11(3):454–462.
37. Egli PS, Muller W, Schenk RK. Porous hydroxyapatite and tricalcium phosphate cylinders with two different pore size ranges implanted in the cancellous bone of A comparative histomorphometric and histologic study of bony ingrowth and implant substitution. Clin Orthop Relat Res. 1998;232:127–138.
38. Meadows GR. adjunctive use of ultraporous beta- tricalcium phosphate bone void filler in spinal arthrodesis. Orthopedics. 2002;25(5 Suppl):s579–s584.
39. Linowitz RJ, Peppers Use of an advanced formulation of beta-tricalcium phosphate as a bone extender in interbody lumbar fusion. Orthopedics. 2002;25(5 Suppl):s585–589.
40. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. Surg Oral Med. 1998;85(6):638– 646.
41. Ahmad Z, Howard D, Brooks RA, et al. The role of platelet rich plasma in musculoskeletal science. JRSM Short Rep. 2012;3(6):40.
42. Alsousou J, Thompson M, Hulley P, Noble A, Willett K. The biology of platelet-rich plasma and its application in trauma and orthopaedic surgery: a review of the literature. J Bone Joint Surg Br. 2009;91(8):987–996.
43. Sampson S, Gerhardt M, Mandelbaum B. Platelet rich plasma injection grafts for musculoskeletal injuries: a review. Ethics Sci Environ Polit. 2008;(2008):1–10.
44. Lowery G., Kulkarni S, Pennisi A. Use of autologous growth factors in lumbar spinal fusion. Bone. 1999;25(2):47S– 50S.
45. Obremskey WT. The introduction of biologics in orthopaedics: issues of cost, commercialism, and ethics. J Bone Joint Surg. 2007;89(7):1641.
46. Hartmann EK, Heintel T, Morrison RH, Weckbach A. Influence of platelet-rich plasma on the anterior fusion in spinal injuries: a qualitative and quantitative analysis using computer tomography. Arch Orthop Trauma Surg. 2010;130(7):909–914.
47. Hee HT, Majd ME, Holt RT, Myers L. Do autologous growth factors enhance transforaminal lumbar interbody fusion? Eur Spine J. 2003;12(4):400–407.
48. Miyazaki M, Tsumura H, Wang JC, Alanay A. An update on bone substitutes for spinal fusion. Eur Spine J. 2009;18(6):783–799.
49. Ding D, Shyu W, Lin S. Mesenchymal stem cells. Cell Transplant. 2011;20(1):5–14.

50. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143–147.
51. Imam MA, Mahmoud SSS, Holton J, Abouelmaati D, Elsherbini Y, Snow A systematic review of the concept and clinical applications of bone marrow aspirate concentrate in orthopaedics. *Sicot-J*. 2017;3:17.
52. Tsai C-H, Hsu H-C, Chen Y-J, Lin M-J, Chen H-T. Using the growth factors-enriched platelet glue in spinal fusion and its efficiency. *J Spinal Disord Tech*. 2009;22(4):246–250.
53. Johnson RG. Bone marrow concentrate with allograft equivalent to autograft in lumbar fusions. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2014;39(9):695–700.
54. Yousef MAA, La Maida GA, Misaggi B. Long-term radiological and clinical outcomes after using bone marrow mesenchymal stem cells concentrate obtained with selective retention cell technology in posterolateral spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2017;42(24):1871–1879.
55. Urist MR, Jurist JM Jr, Dubuc FL, Strates BS. Quantitation of new bone formation in intramuscular implants of bone matrix in *Clin Orthop Relat Res*. 1970;68:279–293.
56. Wang EA, Rosen V, Cordes P, et al. Purification and characterization of other distinct bone-inducing factors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(24):9484–9488.
57. Sampath TK, Reddi AH. Dissociative extraction and reconstitution of extracellular matrix components involved in local bone *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981;78(12):7599–7603.
58. Sandhu HS, Toth JM, Diwan AD, et al. Histologic evaluation of the efficacy of rhBMP-2 compared with autograft bone in sheep spinal anterior interbody fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(6):567–575.
59. Boden SD, Martin GJ Jr, Morone MA, Ugbo JL, Moskovitz PA. Posterolateral lumbar intertransverse process spine arthrodesis with recombinant human bone morphogenetic protein 2/hydroxyapatite-tricalcium phosphate after laminectomy in the nonhuman primate. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1999;24(12):1179–1185.
60. Boden SD. Overview of the biology of lumbar spine fusion and principles for selecting a bone graft substitute. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(16 Suppl. 1):S26–31.
61. Govender S, Csimma C, Genant HK, et al. BMP-2 Evaluation in Surgery for Tibial Trauma (BESTT) Study Group. recombinant human bone morphogenetic protein-2 for treatment of open tibial fractures: a prospective, controlled, randomized study of four hundred and fifty patients. *J Bone Joint Surg Am*. 2002;84-A(12):2123–2134.
62. Simmonds MC, Brown JV, Heirs MK, et al. Safety and effectiveness of recombinant human bone morphogenetic protein-2 for spinal fusion: a meta-analysis of individual- participant data. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):877–889.
63. Fu R, Selph S, McDonagh M, et al. Effectiveness and harms of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in spine fusion: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):890–902.
64. Carragee EJ, Chu G, Rohatgi R, et al. Cancer risk after use of recombinant bone morphogenetic protein-2 for spinal arthrodesis. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(17):1537–1545.
65. Cooper GS, Kou TD. Risk of cancer after lumbar fusion surgery with recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rh-BMP-2). *Spine (Phila Pa 1976)*. 2013;38(21):1862–1868.
66. Mesfin A, Buchowski JM, Zebala LP, et al. High-dose rhBMP-2 for adults: major and minor complications: a study of 502 spine *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(17):1546–1553.

67. Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner A. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J.* 2011;11(6):471–491.
68. Bhatnagar RS, Qian JJ, Gough CA. The role in cell binding of the B-bend within the triple helical region in collagen type I: structural and biological evidence for conformational tautomerism on fiber. *J Biomol Struct Dyn.* 1997;14(5):547–580.
69. Qian JJ, Bhatnagar RS. Enhanced cell attachment to anorganic bone mineral in the presence of a synthetic peptide related to J. *Biomed Mater Res.* 1996;31(4):545–554.
70. Yang XB, Rajendra S, Bhatnagar RS, Li S, Oreffo RO. Biomimetic scaffolds for human bone cell growth. *Tissue Eng.* 2004;10(7–8):1148–1158.
71. Lindley EM, Guerra FA, Krauser JT, Matos SM, Burger EL, Patel VV. Small peptide bone substitute efficacy in a rabbit cancellous bone model. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2010;94B:463–468.
72. Shermann BP, Lindley EM, Turner AS, et al. Evaluation of ABM/P-15 versus autograft bone in an ovine lumbar interbody interbody fusion model. *Eur Spine J.* 2010;19(12):2156–2166.
73. Arnold P, Sasso RC, Janssen ME, et al. Efficacy of i-factor bone graft versus autograft in anterior cervical discectomy and fusion. *Spine.* 2017;41(13):1075–1083.
74. Mobbs RJ, Maharaj M, Rao PJ. Clinical outcome and fusion rates following ALIF with bone graft substitute i-FACTOR, an anorganic bone matrix/P-15 composite. *J Neurosurg Spine.* 2014;21(6):867–876.
75. Lauweryns P, Raskin Y. Prospective analysis of a new bone graft in lumbar interbody fusion: results of a 2-year prospective clinical and radiological study. *Int J Spine Surg.* 2015;9:2.