

АКТУАЛЬНЫЕ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПОРИСТЫХ ИМПЛАНТАТОВ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ

Кирпичев И.В.¹, Маслов Л.Б.², Коровин Д.И.²

¹ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, (153012, г. Иваново, Шереметьевский просп., д.8), e-mail: doc.kirpichev@yandex.ru;

²ФГБОУ ВПО «Ивановский государственный энергетический университет имени В.И. Ленина» (153003, Иваново, ул. Рабфаковская, 34), e-mail: maslov@tipm.ispu.ru

Замещение крупных дефектов костной ткани является одной из наиболее актуальных проблем современных реконструктивных операций в травматологии и ортопедии, связанных с тяжелой патологией костей вследствие тяжелых травм (многооскольчатые переломы), заболеваний (костные опухоли, тяжелые деформации суставов) и их осложнений (посттравматический остеомиелит, ревизионные оперативные вмешательства). В статье представлена сравнительная оценка существующих материалов для замещения костных дефектов при реконструктивных операциях в травматологии и ортопедии. Проведен сравнительный анализ наиболее часто используемых костно-пластических материалов. Определены положительные и отрицательные свойства биологических и синтетических материалов, применяемых при костной пластике. Определены наиболее эффективные пути разработки искусственных новых перспективных биокерамических материалов. Данный обзор может помочь хирургам, травматологам, ортопедам в осмысленном выборе пластического материала, исходя из необходимых в определенной клинической ситуации свойств.

Ключевые слова: костно-пластические материалы, биокерамика, гидроксиапатит, композиты.

TOPICAL APPLICATION OF MODERN INTERDISCIPLINARY PROBLEMS POROUS IMPLANTS FOR REPLACING BONE DEFECTS

Kirpichev I.V.¹, Maslov L.B.², Korovin D.I.²

¹Ivanovo state medical academy, Ivanovo (8 Sherematiev avenue Ivanovo 153012 Russia), e-mail: doc.kirpichev@yandex.ru;

²Ivanovo state power engineering university, Ivanovo (st. Rabfakovskaya 34 Ivanovo 153003 Russia), e-mail: maslov@tipm.ispu.ru

Placing major defects of bone tissue is one of the most urgent problems of modern reconstructive surgery in traumatology and orthopedics, associated with severe pathology of the bones as a result of serious injuries (comminuted fractures), diseases (bone tumors, severe joint deformity) and their complications (post-traumatic osteomyelitis, revision surgery). The article presents a comparative assessment of existing materials to replace bone defects in reconstructive operations in traumatology and orthopedics. A comparative analysis of the most commonly used bone-plastic materials. A positive and negative properties of biological and synthetic materials used in bone grafting. The most effective way to develop promising new artificial ceramic materials. This review can help surgery, traumatology, orthopedics conscious choice plastic material, based on the need to define the properties of the clinical situation.

Keywords: osteo-plastic materials, ceramics, hydroxyapatite, composites.

Замещение крупных дефектов костной ткани является одной из наиболее актуальных проблем современных реконструктивных операций в травматологии и ортопедии. В большинстве случаев подобные дефекты сопряжены со значительной патологией костей вследствие тяжелых травм (многооскольчатые переломы, огнестрельные повреждения), заболеваний (костные опухоли, тяжелые деформации суставов) и их осложнений (посттравматический остеомиелит, ревизионные оперативные вмешательства)[3, 9].

Традиционно для пластических целей используют множество видов трансплантатов из биоматериалов. В 1983 Р.М. Galletti и J.W. Boretos определили данные материалы как любые натуральные или искусственные вещества, а также их комбинации, которые не являясь лекарственными средствами, могут на постоянной или временной основе дополнять или замещать любую ткань, орган или функцию организма или оказывать лечебное воздействие [17]. Идеальные вещества, применяемые для замещения дефектов, должны быть биологически совместимы, не вызывать выраженного иммунного ответа, приводящего к отторжению материала, не вызывать токсических, аллергических и клеточных реакций, механические свойства вещества должны быть близкими к свойствам костной ткани, при их использовании необходимо учитывать изменения физико-химических свойств материалов в процессе предоперационной подготовки (стерилизации) и функционирования в агрессивной биологической среде, они должны быть относительно дешевы и удобны в применении [1, 4, 6, 7, 26].

Различают материалы биологического происхождения, к которым относят ауто- и аллотрансплантаты, и полученные искусственным путем, включающие металлы, полимеры, керамику, а также композитные материалы [1, 6, 9, 26]. Каждый из видов трансплантатов имеют свои преимущества и недостатки. Биологический пластический материал, в отличие от синтетических, имеет наиболее близкие к здоровой кости физико-химические свойства. Признанным «золотым стандартом» при замещении костных дефектов является трансплантат, взятый у оперируемого пациента (ауто-трансплантат), он наиболее близок по физико-химическим и биологическим свойствам к кости, у него минимальный риск передачи болезнетворных агентов и возникновения антигенных реакций. Однако, его применение сопряжено с необходимостью расширения оперативного вмешательства, что наносит дополнительную травму больному, увеличивает риск общехирургических осложнений (гематом, инфекционных осложнений, повреждения кожных нервов, косметический дефект). К тому же объем взятой кости ограничен и не всегда является достаточным для ликвидации крупных дефектов. При их использовании сложно добиться идеального заполнения костного дефекта. Если материал берется у другого человека (алло- или гомотрансплантация), то есть вероятность возникновения иммунологического конфликта с возникновением реакции отторжения, остается потенциальный риск передачи болезнетворных агентов, имеется проблема неконтролируемой резорбции данного материала. Нельзя не отметить то, что получение, хранение и транспортировка данного вида трансплантатов сопряжена с рядом трудностей технического и социально-правового порядка. Положительной стороной данного способа ликвидации костных дефектов является отсутствие необходимости расширения

операции, что уменьшает травматичность хирургической манипуляции, возможность заполнять большие полости, лучшего косметического эффекта [1, 4, 6, 7, 8, 9].

Применение искусственных материалов является перспективным для использования в ортопедии и травматологии, поскольку они позволяют замещать относительно большие дефекты костей и мягких тканей, не сопровождаются увеличением травматичности хирургической манипуляции, являются биологически безопасными, по сравнению с аллотрансплантатами, позволяют избежать ряда юридических и социальных проблем. Однако, все эти материалы являются чужеродными для организма, их физико-химические свойства отличаются от тканей организма, их применение нередко сопровождается теми или иными видами реактивных изменений биологических тканей [1, 4, 8, 26].

В медицине в качестве биоматериалов чаще всего используют металлы, керамику, полимеры и композитные вещества [4, 8, 9].

При применении искусственных материалов учитывают их остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства. Первые способствуют адгезии и связыванию остеогенных клеток, что обеспечивает образование новых сосудов, способствует процессам пролиферации и дифференцировки клеток, что в конечном итоге приводит к образованию связи с костной тканью, вторые - позволяют индуцировать дифференцировку клеток из окружающих тканей в остеообразующие. В идеале синтетический материал должен обладать и остеоиндуктивностью и остеокондуктивностью [4, 13].

Металлы являются наиболее ранними искусственными материалами, применяемыми в медицине. Так описано применение стального сплава для лечения перелома в 1804 году [9]. В настоящее время металлы и их сплавы являются основными для конструкций, используемых для фиксации костей при их сращении в ортопедической и травматологической практике, а также для изготовления искусственных суставов. Однако их химическая нестабильность, особенно в присутствии биологических жидкостей, богатых электролитами приводят к их разрушению в результате коррозии. Отмечен и ряд негативных биологических реакций. Так в литературе отмечена гиперчувствительность замедленного типа в сплавах, содержащих кобальт, хром или никель [12]. Считается, что ионы металлов, действуя как гаптены и связываясь с эндогенными или экзогенными белками приводят к развитию Т-клеточного иммунного ответа организма [18]. В литературе также описаны токсические действия кобальта и хрома на макрофаги [14], описаны единичные случаи отравления кобальтом в результате чрезмерного изнашивания узла трения эндопротеза [21], также имеются данные о неаллергической клеточной реакции на полимерные и металлические частицы дебриса, приводящие к развитию гранулемы с постепенным остеоллизисом, что в конечном итоге приводит к нестабильности компонентов сустава [3, 9]. Большинство данных биологических

реакций описаны при длительном нахождении металлических конструкций в организме человека. Основное направление разработки металлических имплантов направлено на нивелирование данных реакций, без изменения физико-химических свойств сплавов не только в период предоперационной подготовки, но и в процессе функционирования в организме реципиента. В настоящее время широко используются сплавы на основе железа, кобальта, титана, циркония, тантала [4, 8, 9]. В настоящее время металлические импланты для замещения дефектов применяются в ревизионном или осложненном первичном эндопротезировании. Применяют танталовый сплав в форме trabecular metal, которая геометрически схожа с губчатой костью, обладает высокой биосовместимостью и из-за высокой пористости (80% пористого объема) создает хорошие условия для врастания костных трабекул [9]. Данное изделие остается в организме пожизненно, не замещаясь новой костью.

Другой группой синтетических веществ, используемых в медицине является биокерамика. В настоящее время это понятие включает вещества на основе кремния, углерода, фосфата или сульфата кальция [1, 4, 6, 7, 8, 9]. Они нашли широкое применение в качестве наполнителей к костным трансплантатам или остеозамещающим препаратам. Большинство биокерамических имплантов в зависимости от взаимодействия с биологической средой подразделяются на биоинертные, биологически активные и биodeградируемые группы [6, 7, 9, 27]. К первым относят импланты, используемые в эндопротезах, - это материалы на основе оксида алюминия или циркония. Они не изменяют свою форму, не взаимодействуют с окружающими тканями, их функционирование не сопровождается врастанием ткани. На границе данного биоматериала и кости образуется фиброзный слой, который дополнительно изолирует материал. Вторая группа при контакте с тканями постепенно изменяет свою форму, обрастая костью. Примером могут служить гидроксиапатитовые покрытия элементов эндопротезов. К третьей группе относят трикальцийфосфат, который при взаимодействии со средой организма полностью заменяется биологическими тканями [19, 20].

Для ликвидации костных дефектов наиболее приемлемыми являются биологически активные и биodeградируемые материалы. Чаще в литературе можно встретить описание использования таких биокерамических материалов на основе ортофосфата кальция [1, 4, 6, 7]. Данное вещество имеет наибольшее сродство с живыми тканями, поскольку является основой неорганического компонента твердых тканей организма. Наиболее существенным параметром в нем является ионное соотношение кальция и фосфора, что определяет его кислотность и растворимость в воде. Чем ниже данное ионное соотношение, тем более кислым, а значит и растворимым является соединение [2, 16]. По химическому строению чаще применяют α -трикальций фосфат (α -ТКФ), β -трикальций фосфат (β -ТКФ) в сочетании с гидроксиапатитом или аморфного фосфата кальция [24]. Данные вещества выпускают в виде порошков, гранул

или блоков. Для лучшей биоактивности стремятся увеличить удельную поверхность и пористость изделия. Оптимальный размер пор при этом должен соответствовать 100 мкм, при котором рассасывание имплантируемого вещества приближается к скорости образования новой костной ткани. Улучшение остеоиндуктивных свойств придает добавление аутологической костной крошки, обогащенной коллагеном, костным мозгом или костным морфогенетическим протеином [9]. Недостатком биокерамики на основе ортофосфата кальция является его низкая механическая прочность, что не позволяет его использовать для ликвидации дефектов, испытывающих значительные механические нагрузки [1, 4, 9].

Лучшей механической прочностью обладают костные цементы на основе ортофосфата кальция. Они состоят из двух фракций, смешивание которых в организме в водной среде приводит к растворению части исходного вещества с последующей кристаллизацией менее растворимых ортофосфатов, что в последствии приводит к беспорядочному росту новых кристаллов, которые и образуют биокерамический монолит приобретая механическую прочность [9, 10]. Уже в первые 6 часов 80% исходного вещества трансформируются в конечный продукт прочность на сжатие которого к этому времени составляет 40 - 60 М Па [10]. В зависимости от фракций используются цементы, состоящие из сухих кислотных и щелочных смесей порошков или цементы, в которых исходные и конечные ортофосфаты кальция имеют одно и то же ионное соотношение Са : Р. Данные гидравлические цементы обладают рядом преимуществ, поскольку являются биосовместимыми, биоактивными и биоразлагаемыми. Они хорошо заполняют полости, даже сложной формы, хорошо используются остеогенными клетками для ликвидации костных полостей. Однако они не обладают достаточными прочностными характеристиками для заполнения крупных полостей, что ограничивает их использование [10].

С 60-х годов прошлого столетия для замещения костных дефектов стали применять биокерамические импланты на основе углерода. Однако, они по сравнению с другими видами биокерамических изделий, обладали низкой механической прочностью, что ограничивало их использование в реконструктивной хирургии опорно-двигательной системы [8]. В настоящее время появилось новое поколение синтетических углеродных композиционных материалов и высокопористых ячеистых углеродов, механические свойства которых могут регулироваться в значительных пределах. Это позволяет индивидуализировать данный материал в зависимости от механических свойств нативной кости, в которой предполагается улучшить качество костно-углеродного блока [8]. У углеродных имплантов отмечена высокая способность к остеоинтеграции, они не токсичны, не выявлено отрицательных биологических реакций. Одним из отрицательных явлений данных материалов является хорошая тепло - и

электропроводность, которая в условиях функционирования в организме в сочетании с металлами может приводить к коррозии (гальванический эффект) [9].

Необходимо отметить достаточно широкое применение объемных заменителей значительных дефектов костей в виде имплантатов заданной формы, изготовленных из пористых материалов на основе гидроксиапатита [22]. Механические характеристики подобных искусственных структур (скаффолдов) в зависимости от пористости могут варьироваться в широких пределах, что позволяет подобрать упругие и жесткостные свойства имплантат и обеспечить необходимую прочность всей биомеханической системы «кость-имплантат».

В настоящее время не существует идеальных синтетических материалов, которые удовлетворяли бы всем требованиям практической реконструктивной хирургии опорно-двигательного аппарата. Одним из вариантов решения проблем является синтез положительных качеств различных материалов. Наиболее перспективным направлением ее решения связано с инженерией костных тканей и механобиологией [25, 26]. Современные междисциплинарные подходы в биомедицинских науках направлены на изучение воздействия внешнего механического поля на живые ткани, рассматривают различные биоматериалы и биологически активные вещества с целью улучшения, замены или восстановления живых тканей и органов. Механический фактор оказывает стимулирующее и регулирующее воздействие на специфические клетки тканей, что приводит к запуску и развитию процессов структурной перестройки органа в макроскопическом масштабе. Актуальной задачей современной тканевой инженерии становится разработка математических моделей репаративной регенерации костной ткани в условиях реконструкции пористыми имплантатами и компьютерные исследования регулирующего влияния механической нагрузки периодического характера на процесс восстановления физико-механических свойств костной ткани в зоне протезирования [5].

Математическое моделирование может также предсказать поведение биорезорбируемых материалов в процессе регенерации костной ткани в объеме имплантата. Использование контролируемой биодеградации 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.

Таким образом, проблема замещения костных полостей невозможна без решения проблем разработки, создания и условий применения синтетических имплантов. Большинство

решений данных научных задач выходят далеко за пределы одной специальности. Современное развитие медицины, новых технологий, кибернетики позволят в будущем индивидуализировать подбор импланта в каждой конкретной клинической ситуации.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 15-29-04825.

Список литературы

1. Баринов С.М. Керамические и композитные материалы на основе фосфатов кальция для медицины. // Успехи химии. – 2010 – 79(1) – С. 15-32.
2. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Химический состав костной ткани. – Биологическая химия. – М. – Медицина. – 2007. – 702с.
3. Джакофски, Д. Дж. Ревизионное протезирование тазобедренного сустава: рук-во для врачей / Д. Дж. Джакофски, Э. К. Хедли; под ред. Н. В. Загороднего. — Пер. с англ. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 328 с.
4. Кирилова И.А., Садова М.А., Подорожная В.Т. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства// Хирургия позвоночника. – 2012. - №3. – С.72-83.
5. Маслов Л.Б. Математическое моделирование восстановления механических свойств костной мозоли // Прикл. матем. и механ. – 2015. – Т. 79. – Вып. 2. – С. 286–303.
6. Путляев В.И. Современные биокерамические материалы// Сорский образовательный журнал. – 2004. - Том 8. - №1. – С. 44-50.
7. Путляев В. И., Сафронова Т. В. Новое поколение кальций-фосфатных биоматериалов: роль фазового и химического составов // Стекло и керамика. — 2006. — № 3. — С. 30 — 33.
8. Скрыбин В. Л. Новые углеродные материалы в реконструктивной хирургии костей и суставов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.15. / Скрыбин Владимир Леонидович,— Пермь, 2010. — 37 с.
9. Тихилов, Р. М. Руководство по хирургии тазобедренного сустава / Р. М. Тихилов, И. И. Шубняков. — СПб. : РНИИТО им. Р. Р. Вредена, 2014. — Т. 1. — 368 с.
10. Bohner M. Physical and Chemical Aspects of Calcium Phosphates used in Spinal Surgery // Eur. Spine J. — 2001. — V . 10. — S114-S121.
11. Callaghan J.J., Rosenberg A.G., Rubash H.E. The adult hip 2nd ed. – Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins – 2007 – 1569p.
12. Campbell P.A., Takamura K. Biological responses to metal debris and metal ions. In: Surgery of the hip. D.J. Berry, J.R. Liberman (eds.) – Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders – 2013. – 1288 p.

13. Cancedda R., Dozin B., Giannoni P., Quarto R. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone // *Matrix Biology*. 2003. V. 22. P. 81–91.
14. Catelas I., Jacobs J.J., Vali H. et al. Quantitative analysis of macrophage apoptosis vs. necrosis induced by cobalt and chromium ions in vitro// *Biomaterials*.- 2005.- Vol.26.- P. 24-41.
15. Cuckler J.M. The rationale for metal-on-metal total hip arthroplasty. – *Clin.Orthop.* – 2005. – vol. 441. – P. 132-136.
16. Elliot J. C. *Structure and Chemistry of the Apatites and Other Calcium Orthophosphates.* — Amsterdam: Elsevier, 1994. — 389 p.
17. Galletti P.M., Boretos J.W. Report on the consensus development conference on clinical application of biomaterials, 1-3 November 1983.// *J. Biomed. Mater. Res.*- 1983.-Vol. 17. – P.539-555.
18. Hallab N.J., Jacobs J.J. Biologic effects of implant debris. // *Bull. NYU Hosp. Joint Dis.* – 2009. – Vol. 67(2). – P. 182-188.
19. Hench L. L. *Bioceramics* // *J. Amer. Ceram. Soc.* — 1998. — V. 81. — P . 1705- 1728.
20. Hench L.L., Best S. *Ceramics, glasses and glass-ceramics.* In: Ratner B., Hoffman A., Schoen F. et al (eds). *Biomaterials Science.* New York: Elsevier – 2004.- P. 153-170.
21. Jacobs J.J. Urban R.M. Hallab N.J. et al *Metal-on metal bearing surfaces*// *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2009. – Vol. 17. – P. 69-76.
22. Marcacci M., Kon E., Moukhachev V., Lavroukov A., Kutepov S., Quarto R., Mastrogiacomo M., Cancedda R. Stem cells associated with macroporous bioceramics for long bone repair: 6- to 7-year outcome of a pilot clinical study // *Tissue Eng.* – 2007. – Vol. 13. – P. 947–955.
23. More R., Haubold A., Bokros J. *Pyrolytic carbon for long-term medicfl implants.* In: Ratnetr B. Hoffman A., Schoen F. et al. (eds.) – *Biomaterials Science.* – San Diego: Elsevier – 2004. – P. 170-181
24. Vallet-Regi M., Gonzalez-Calbet J. M. *Calcium Phosphates as Substitution of Bone Tissues* // *Progress Solid State Chem.* — 2004. — V. 32. — P. 1-31.
25. Van der Meulen M. *Why mechanobiology? A survey article* / M. van der Meulen, R. Huiskes // *J. Biomech.* – 2002. – Vol. 35. – № 4. – P. 401–414.
26. Vitor E.S., Manuela E.G., Joao F.M., Rui L.R. *Controlled release strategies for bone, cartilage and osteochondral engineering—Part I: Recapitulation of native tissue healing and variables for the design of delivery systems*// *Tissue engineering: Part B.*- 2013. -Vol. 19. - Nr 4. - P.308-326.
27. Williams D. F. *The Williams Dictionary of Biomaterials.* — Liverpool, 1999. — 368 p.