

## СИНТЕТИЧЕСКИЕ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Г.Н. Берченко

ФГУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова Росмедтехнологии», Москва, Россия

В травматологии и ортопедии существует постоянная необходимость в использовании костных имплантатов при повреждениях и заболеваниях костносуставной системы. Ежегодно в мире осуществляется около 4 миллионов операций с использованием костных имплантатов, при этом активно разрабатывается широкий спектр различных биоматериалов для клинического использования.

Достигнутые успехи в разработке биоматериалов, обладающих остеоиндуктивными и остеоиндуктивными свойствами, позволяют уменьшить применение методов ауто- и аллотрансплантации, обладающих определёнными недостатками. Известно, что при заборе аутокости увеличивается время оперативного вмешательства, потеря крови, продолжительность госпитализации. До 20% случаев при заборе аутокости развиваются такие осложнения как: повреждения сосудов и нервов, формирование гематомы, развитие хронических невропатических болей, инфекционного процесса. Объем забираемого аутоотрансплантата ограничен и составляет около 20 см<sup>3</sup>. Дальнейшее увеличение объема забираемого донорского материала увеличивает риск развития осложнений. Кроме того, аутоотрансплантат быстро резорбируется и как правило часто деградирует ещё до полного заживления костного дефекта.

Костные аллоимплантаты отличаются медленной остеоинтеграцией, риском передачи от донора к реципиенту различных заболеваний бактериальной или вирусной этиологии, возможностью развития реакции гистонесовместимости и хронического гранулематозного воспаления, высокой стоимостью аллокости, религиозными ограничениями. С целью минимизации рис-

ков аллоимплантаты подвергаются интенсивной обработке, что значительно уменьшает остеоиндуктивные свойства (обычно слабые остеоиндуктивные свойства выявляются лишь в замороженных и лиофилизированных аллоимплантатах губчатой кости), а также механическую прочность имплантатов почти на 50%, хотя риск инфицирования реципиента всё-таки полностью не устраняется.

Различные синтетические костные имплантаты в виде материалов из керамики, коллагеновых и неколлагеновых белков, биоактивных стёкол и биodeградируемых полимеров всемирно используются в 10% случаев при оперативных вмешательствах по замещению костных дефектов. Кальций-фосфатные материалы используются в медицине с 1890 гг. Но лишь Albee в 1920 г впервые продемонстрировал, что трикальций-фосфат стимулирует образование кости. Значительный прогресс в разработке и медицинском применении кальций-фосфатных материалов наблюдался в 1970-1980 гг. Интенсивные фундаментальные исследования и клиническое применение синтетических кальций-фосфатных биоматериалов показало, что они являются биосовместимыми и остеоиндуктивными, способствующими образованию на их поверхности новообразованной кости.

Кальций-фосфатные материалы, по сравнению с другими биоматериалами, обладают уникальными свойствами, способствующими их использованию при замещении костных дефектов. Эти материалы по своему составу близки костной ткани человека и индуцируют биологические реакции, схожие с таковыми при remodelировании кости. Во время резорбции, продукты деградации кальций-фосфатных материалов

(ионы кальция и фосфатов) естественно метаболизуются и не индуцируют повышения уровня кальция или фосфатов в моче, сыворотке или каких-либо органах.

Уникальной способностью костной ткани человека является её способность регенерировать при повреждении. При этом определённые стимулы должны способствовать дифференцировке недифференцированных мезенхимальных клеток по хондро-остеогенному пути. Этот феномен, известный как остеоиндукция, определяется как «процесс, который поддерживает митогенез недифференцированных мезенхимальных клеток, приводящий к формированию клеток предшественников остеобластов, способных формировать новую кость» Urist (1980). Любые материалы, индуцирующие этот процесс, являются остеоиндуктивными.

В последнее время появились многочисленные работы, свидетельствующие о наличии остеоиндуктивных свойств у различных синтетических биоматериалов, таких как: синтетическая гидроксиапатитная керамика, керамика, полученная из кораллов,  $\alpha$ -трикальций-фосфатная,  $\beta$ -трикальций-фосфатная, бифазная трикальций-фосфатная,  $\alpha$ -пирофосфатная и  $\beta$ -пирофосфатная керамика. Способностью вызывать эктопический остеогенез обладают также кальций-фосфатные цементы и пористые имплантаты, покрытые октакальциум-фосфатом. Кроме того, в отдельных работах показано, что остеоиндукцией обладают стеклокерамика, алюминиевая керамика, титановые имплантаты, способные обызвестляться в микроокружении, богатым кальций-фосфатами.

Костные морфогенетические белки также как и некоторые кальций-фосфатные материалы могут вызывать эктопический остеогенез, однако механизмы формирования кости, по-видимому, имеют определённые различия. Действительно, при использовании костных морфогенетических белков всегда наблюдается энхондральный остеогенез, тогда как при имплантации синтетических кальций-фосфатных материалов - только интрамембранный остеогенез, без образования хряща. Остеоиндуктивные свойства кальций-фосфатных материалов

определяются многочисленными физико-химическими и структурными параметрами, такими как размер, форма, порозность, величина пор, химический состав, поверхностная микроструктура биоматериала и др.. В ряде работ показано, что при одном и том же химическом составе, остеоиндуктивные свойства кальций-фосфатных материалов значительно разнятся в зависимости от величины макропор. Рекомендуемая величина макропор – не менее 300 микрон, что способствует питанию и клеточному распространению по поверхности макропор, формированию капилляров в имплантате. Клеточная миграция и ангиогенез предшествуют эктопическому остеогенезу и если они недостаточны, эктопическое формирование новой кости может быть заторможено или полностью отсутствовать. Хорошо известно, что у материалов, не обладающих порозностью, отсутствуют остеоиндуктивные свойства.

Увеличение числа микропор и уменьшение размеров кристаллов имплантатов способствует увеличению реактивной поверхности и остеоиндуктивной активности кальций-фосфатных материалов.

Формирование индуцируемой кости может осуществляться только на механически стабильной поверхности. Микроподвижность имплантата, вызываемая обломками и свободно лежащими частицами может отрицательно сказаться на остеогенезе.

Большое значение имеет локализация эктопической имплантации материала. Одна и та же кальций-фосфатная керамика при внутримышечной имплантации индуцирует остеогенез, тогда как при подкожной имплантации формирования новообразованной кости не происходит, что, по-видимому, объясняется лучшей внутримышечной васкуляризацией имплантата.

Скорость спонтанного химического растворения кальций-фосфатного материала, сопровождающаяся супернасыщением матрикса кальций-фосфатными ионами, не должна превышать скорость репреципитации биологического апатита на поверхности имплантата. То есть, даже при наличии остеоиндуктивных сигналов, способствующих дифференцировке мезенхимальных

клеток в остеообласты, быстрое растворение поверхности кальций-фосфатного материала может ингибировать процессы остеогенеза.

В настоящее время установлено, что сразу после имплантации биоматериала на его поверхности абсорбируются белки крови и межклеточного матрикса – фибронектин, витронектин, фибриноген, остеокальцин, костные сиалопротеины, иммуноглобулины, альбумин и др. Причём поверхность имплантата почти никогда не вступает в прямой контакт с клетками организма. Тип, количество и распределение абсорбируемых белков сильно зависит от физико-химических свойств поверхности биоматериала, таких как химический состав, электрический заряд, смачиваемость, шероховатость, топография. Слой абсорбируемых на поверхности биоматериала белков вызывает клеточную адгезию, а также обеспечивает передачу информации клеткам через рецепторы клеточной адгезии – интегрины. Среди семейства интегринов именно фибронектин и витронектин ответственны за адгезию остеобластов и их предшественников к поверхности кальций-фосфатных биоматериалов.

Остеоиндуктивные свойства кальций фосфатных биоматериалов обладают межвидовыми различиями. Эктопический остеогенез, при имплантации кальций фосфатных материалов, почти никогда не определяется у крыс и мышей, редко у кроликов, но обнаруживается очень часто у более крупных млекопитающих – коз, овец, собак, а также у приматов, таких как бабуины.

В клинической практике имеется значительное разнообразие синтетических кальций фосфатных материалов, преимущественно иностранного производства, предназначенных для замещения дефектов и стимуляции репаративной регенерации костной ткани. В результате многочисленных экспериментальных исследований мы пришли к заключению о наибольшей целесообразности использования для замещения дефектов кости и активизации репаративного остеогенеза биокомпозиционного гидроксиапатит-содержащего препарата Коллапан. Композитные материалы – это комбинация остеоиндуктивного матрикса

с биоактивными агентами, обеспечивающими остеоиндуктивные и/или остеогенные свойства, что уравнивает эти материалы по биоактивным свойствам с аутотрансплантатами. Композитный материал Коллапан состоит из синтетического гидроксиапатита, коллагена и иммобилизованных антибиотиков. В экспериментально-морфологических исследованиях на мелких животных показано, что препарат Коллапан, обладая антимикробными, остеоиндуктивными и остеоиндуктивными свойствами, является постепенно резорбируемой матрицей, на поверхности которой в условиях условно асептических и инфицированных костных дефектов формируется новообразованная кость

Проведено сравнительное экспериментально-морфологическое исследование некоторых известных и используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов:

- 1) препарата «Остим» – синтетический гидроксиапатит ультравысокой дисперсности в виде пасты (Osartis, Германия);
- 2) препарата «Хронос» - (chronOs) гранулы бета-трикальцийфосфатной керамики (Mathys Medical Ltd, Швеция);
- 3) препарата «Церасорб» (Cerasorb) - гранулы трикальций-фосфатной керамики (Curasan, Германия);
- 4) препарата Коллапан.

Исследование показало, что все изученные материалы являются биосовместимыми и резорбируемыми матрицами, с различной степенью выраженности остеоиндуктивных свойств, на поверхности которых формируется новообразованная кость. Однако наиболее активное формирование, созревание и замещение дефекта новообразованной костью наблюдается при имплантации в костный дефект композиционного препарата Коллапан.

Данные экспериментально-морфологических исследований послужили основанием применения Коллапана в комплексном лечении у 454 пациентов с оскольчатыми и замедленно срастающимися переломами, ложными суставами (Кесян Г.А. и др., 2009). У всех больных получены отличные и хорошие результаты лечения, а имевшиеся единичные осложнения (0,5-

1,0%) обусловлены погрешностями оперативного вмешательства или недооценкой характера патологического очага. Гладкое течение послеоперационного периода сопровождалось уменьшением срока пребывания больных в стационаре в среднем до 14-16 дней (Кесян Г.А. и др. 2008), тогда как при использовании традиционных способов лечения больные с данной патологией требуют госпитализации в среднем до 18,7 дня (Миронов С.П. и др. 2008).

В культуре клеток определённые кальций-фосфатные материалы способствуют дифференцировке стволовых мезенхимальных клеток костного мозга человека в остеобласты в условиях отсутствия в культуральной среде остеогенных стимулирующих факторов, что свидетельствует о важнейшей роли клеточно-матриксного взаимодействия в направлении дифференцировки плюрипотентных малодифференцированных клеток. Подобные данные послужили основанием использования синтетических кальций-фосфатных материалов в качестве матрицы в тканевом инжиниринге. При этом обычно используются синтетическая кальций-фосфатная керамика и мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга и способные дифференцироваться в остеобласты и хондробласты.

Согласно основным принципам тканевого инжиниринга, с целью активизации регенерации костной ткани, сотрудниками ЦИТО разработан метод сочетанного применения Коллапана и обогащённой тромбоцитами аутоплазмы в травматолого-ортопедической практике. В данном случае в качестве живых клеток используется концентрат собственных тромбоцитов, которые разрушаясь в костном дефекте выделяют многочисленные факторы роста, запускающие и активирующие процессы остеогенеза, тогда как Коллапан выполняет роль постепенно лизирующейся матрицы, обладающей не только остеокондуктивными, антибактериальными, но и остеиндуктивными свойствами.

Использование в инжиниринге костной ткани биоконпозиционного наноструктурированного препарата Коллапан в сочетании с факторами роста обогащённой тромбоцитами аутоплазмы (PRP), явля-

ется безопасным и эффективным методом активизации репаративной регенерации кости, который может быть рекомендован для широкого внедрения в клиническую практику.

Сочетанное применение Коллапана с аутологичной PRP, по-видимому, за счёт синергизма их действия, вызывает значительную активизацию репаративной регенерации кости, выраженную в большей степени, чем при использовании Коллапана или аутологичной PRP в отдельности. В данном случае Коллапан, кроме всего прочего, служит средством локальной доставки выделяющихся из тромбоцитов аутологичных факторов роста. Локально выделяющиеся аутологичные факторы роста, стимулируя адгезию, пролиферацию, дифференцировку клеток-предшественников остеобластов, функциональную активность остеобластов и синтез этими клетками внеклеточного матрикса кости, значительно усиливают остеиндуктивные свойства биоконпозиционного материала Коллапан, ускоряют этапы репаративной регенерации кости. Использование данного метода в клинике способствовало у 30-ти больных с замедленно консолидирующимися переломами сокращению сроков сращения на  $7 \pm 3,2$  дня, а у 42 больных с несросшимися переломами и ложными суставами – на  $12 \pm 4,8$  дня (Кесян и др., 2009).

### *Заключение.*

Синтетические кальций-фосфатные материалы, обладающие биосовместимостью, выраженными остеокондуктивными и остеиндуктивными свойствами, особенно используемые в инжиниринге костной ткани, являются альтернативой применения ауто-трансплантатов и костных аллоимплантатов в травматолого-ортопедической практике. Дальнейшее развитие клеточной и молекулярной биологии, нанотехнологий в области биоматериалов, будет способствовать более глубокому пониманию взаимодействия клеток и имплантатов, созданию синтетических кальций-фосфатных материалов с улучшенными остеиндуктивными свойствами.