

УДК 616.71-007.21-089.844

В. М. Шимон, д-р мед. наук, проф.,
А. А. Шерегій, канд. мед. наук, доц.,
С. П. Алфелді

АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ БІОСКЛО-МАТЕРІАЛІВ У КІСТКОВІЙ ХІРУРГІЇ

Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

УДК 616.71-007.21-089.844

В. М. Шимон, А. А. Шерегій, С. П. Алфелді

АСПЕКТИ ВИКОРИСТАННЯ БІОСКЛО-МАТЕРІАЛІВ У КІСТКОВІЙ ХІРУРГІЇ

Ужгородський національний університет, Ужгород, Україна

Автори наводять оригінальні дані та результати клінічних досліджень, присвячені актуальній проблемі травматології-ортопедії, онкохірургії, стоматології та споріднених галузей медицини — заміщення кісткових дефектів із збереженням можливості уникнути використання аутологічної кістки. Значну роль у досягненні успіху в цьому напрямку відіграє успіх у розробці нових і використанні сучасних біоматеріалів, синтетичних матеріалів, які застосовуються для заповнення дефектів, заміщення тканин і функцій людського організму. Вимоги, які пред'являють до штучних синтетичних біоматеріалів, використовуваних для заміщення дефектів кісток, досить жорсткі. Такий матеріал повинен мати механічну міцність, близький до показників кісткової тканини модуль пружності, бути біосумісним, мати остеокондуктивність, біоактивність або біодеградувати з синхронним заміщенням кістковою тканиною. Після наведення даних сучасної літератури та критичного їх аналізу автори висловлюють думку, що саме різновидам вуглецевого біоматеріалу притаманні якості матеріалів для заміщення кісткової тканини.

Ключові слова: біоскло-матеріали, кісткова хірургія, реконструкція кісток.

UDC 616.71-007.21-089.844

V. M. Shimon, A. A. Sheregiy, S. P. Alfeldi

ASPECTS OF THE USE OF BIOGLASS MATERIALS IN BONE SURGERY

Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

The authors present original data and results of clinical studies on the current problem of traumatology-orthopedics, oncology, dentistry and related fields of medicine — replacement of bone defects while maintaining the ability to avoid the use of autologous bone. Success in the development of new and use of modern biomaterials, synthetic materials used to fill defects, replacement of tissues and functions of the human body plays a significant role in achieving success in this direction. The requirements for artificial synthetic biomaterials used to replace bone defects are rather stringent. Such material must have mechanical strength close to the indices of bone tissue modulus of elasticity, be biocompatible, have osteoconductivity, bioactivity or biodegrade with synchronous bone replacement. After presenting the data of modern literature and critically analyzing them, the authors state that it is the varieties of carbon biomaterial that are inherent in the quality of materials for bone replacement.

Key words: bioglass materials, bone surgery, bone reconstruction.

Вступ

У сучасній травматології-ортопедії, онкохірургії протягом тривалого часу є нагальним, а в стоматології, щелепно-лицьовій хірургії набуло вагомої актуальності вирішення питання заміщення кісткових дефектів зі збереженням можливості уникнути використання аутологічної кістки. Характерною для III тисячоліття рисою є науково-технічний прорив з метою підвищення якості і подовження життя людини [1–4].

Велику роль у досягненні цих цілей відіграє успіх у розробці нових і використанні сучасних біоматеріалів, синтетичних матеріалів, які застосовуються для заповнення дефектів, заміщення тканин і функцій людського організму. Удоско-

налення матеріалів, які наближаються за своїми фізико-структурними якостями до остеоподібних, потребує численних досліджень й експериментальної роботи, має глибоку історію та проводиться у різних напрямках. Безцінний вклад у розвиток біоматеріалів внесли такі піонери цього напрямку, як Л. Хенч і Девід Вільямс (головний редактор найбільш авторитетного журналу цієї галузі *Biomaterials*, 2000–2014 рр.) [4; 5; 7; 8].

Завдяки унікальній здатності біоскла зрощуватися з живою кістковою тканиною, утворюючи міцний біохімічний зв'язок між біосклом і матеріалами на його основі, воно є найбільш перспективним серед неорганічних матеріалів.

Класифікація біоматеріалів

Біоактивними є матеріали, призначені для зв'язування їх з біологічними системами з метою

підвищення ефективності лікування або заміщення будь-якої тканини, органа або виконання тих чи інших функцій організму [2].

Для оцінки ступеня біосумісності пізніше була запропонована градація її рівнів, які кореспондують з характером і виразністю реакцій тканинних структур в області інтерфейсу [5; 6]. Об'єктивність таких оцінок досягається на основі принципів доказової медицини.

Склокераміка (біоскло) — це полікристалічної будови біосумісний керамічний матеріал, який містить одну або кілька кристалічних фаз у складі основної частини скла і виробляється шляхом контрольованої термообробки різних фракцій.

Серед біоактивних матеріалів виділяють 4 основні категорії:

1. Кальцій-фосфатна кераміка.
2. Скло і склокераміка.
3. Біоактивні полімери.
4. Біоактивні гелі.

За типом реакції організму реципієнта Osborn і Newesely (1980) запропонували терміни для визначення імплантів, як-от: біотолерантні, біоінертні та біоактивні. На II конференції з біоматеріалів (Честер, 1992) визначили низку нових роз'яснень до вже існуючої термінології стосовно біоматеріалів, які набули практичного застосування в практичній хірургії з метою заміщення кісткових дефектів.

Еволюційну класифікацію біоматеріалів запропонували Л. Л. Хенч і Дж. М. Полак [5; 7–9], де, в першу чергу, відображалися властивості та етапи їхнього розвитку і меншою мірою — визначення хронологічного порядку:

— перше покоління — біоінертні матеріали (метали, сплави);

— друге покоління — біоактивні та біодеградуючі матеріали (полімерні матеріали, поліметилметакрилат);

— третє покоління — матеріали, що стимулюють певні реакції клітин на молекулярному рівні.

Найбільш поширений шлях — отримання такого матеріалу в процесі термічної обробки, що виконується у два етапи: перший при відносно низьких температурах, близьких до температури кристалізації T_g , яка викликає внутрішню нуклеацію; на другому етапі при більш високих температурах виникають сприятливі умови для розвитку інших фаз.

Інший, менш поширений шлях, у ході якого зі скляних порошоків формується маса, поєднана із додатковими речовинами, що кристалізується під час запікання.

Також існує шлях, у якому процеси спікання та кристалізації відбуваються одночасно, а вільні поверхні скляних фрит сприяють кристалізації [1–3].

Ще один, ретельно досліджений золь-гель метод дозволяє проводити синтез на основі низькотемпературних хімічних реакцій, де розчин хімічних сполук або дисперсія колоїдних частинок знебарвлюється при певних значеннях рН і хімічних концентраціях в умовах температури, близької до кімнатної. Гелі — це вологі неорганічні сполуки діоксиду кремнію, які можна висушити, при нагріванні до температури 400–700 °С вони, нарешті, перетворюються в скло. Через контрольовану (зазвичай дуже повільну) термічну обробку гелю в результаті отримується моноліт склоподібного або кристалічного матеріалу [3–7].

До типових представників біоактивних матеріалів належать біоскло (найчастіше застосовуваний склад у практичній медицині — 24,5 % Na_2O , 24,5 % CaO , 45,0 % SiO_2 , 6 % P_2O_5 , варіативність складових якого дозволяє змінювати якість біоактивності та резорбції) та матеріали на основі гідроксіапатиту — $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ [2; 12; 14].

Біоскло і склокераміка при імплантації в кістковий дефект не капсулюються, а прямо контактують з кістковою тканиною. Основною умовою для зв'язування склокераміки з кістковою тканиною є утворення апатитового шару на їхній поверхні, що формується внаслідок хімічної реакції біостекло і склокераміки з навколишньою біологічною рідиною, у якій виділяються іони кальцію й утворюється гідратований шар SiO_2 [4; 5].

Від перших згадок і дотепер значна частина біоскла як заміника кістки застосовується під комерційною назвою Bioglass[®], Biosilicate[®], Cera-vital[®], Bioverit[®], Биосит[®], Ср-Элкор[®] (ЭЛКОР, Росія), Nova Bone[®] (US Biomaterials, США) [12].

Історичний нарис розвитку біоскла

Першими датуються ретельно задокументовані в 1668 р. згадки про успіх виконаного заміщення дефекту черепа пораненого солдата шляхом трансплантації ксенографа з кісткового фрагмента черепа собаки в XVII ст. Іов ван Меекереном (Job van Meekeren). Незважаючи на успіх проведеного оперативного втручання, на прохання пацієнта видалити трансплантат, керуючись релігійними мотивами, не уявлялося можливим через цілковите інтегрування останнього [3; 8–10; 14].

Ім'я Філіппа фон Вальтера згадується як першого хірурга, якому вдалося виконати успішну

кісткову аутотрансплантацію людині в 1820 р. у Німеччині.

Спроби застосування інших, відмінних від кістки, матеріалів не набули свого відображення в позитивних результатах. Поштовх до розвитку даного напрямку дав позитивний досвід використання паризького гіпсу (сульфат кальцію) Дресмана в 1892 р.

Одним із напрямків є пошук і розробка біоактивних матеріалів, наділених здатністю взаємодіяти з біологічним середовищем, посилювати біологічні реакції та схильних до біодеградації під час консолідації кісткової рани, зокрема біоскло-матеріалів. Це кальцій-фосфатні матеріали, біоскло, склокераміка і композитні матеріали, які належать до другого покоління біоматеріалів, і вперше побачили світ на початку 1970-х рр. [3; 11; 13].

Алексіс Каррел (Alexis Carrel, Франція), нобелівський лауреат з фізіології і медицини, ще на початку ХХ ст. запровадив терміни «біологічна індивідуальність організмів» і «біосумісність». Згідно з його твердженням, «тваринний організм захищається від чужорідних тканин (і сторонніх предметів) за допомогою тієї ж самої реакції, яка служить йому для боротьби з інфекцією». Опису таких основних ознак реакцій відторгнення організму реципієнта на імплант, як набряк, гіперемія, запалення і некроз також можемо завдячувати А. Каррелю, вони зберігають свою значущість й актуальність і сьогодні [3]. Плануванням наукового пошуку та мотивом подальших досліджень стало відкриття біоактивних речовин у відповідь на дослідницькі пропозиції до медичного командування R і D армії США в 1968 р.

Піонером у розвитку напрямку практичного застосування біоскла у медицині вважається Ларрі Генч, підтверджені дані якого про зв'язування кістки з біоактивним склом 45S5 вперше були оприлюднені в 1969 р. Вони засновані на простій гіпотезі: «Людський організм відкидає металеві та синтетичні полімерні матеріали, утворюючи рубцеву тканину, тому що живі тканини не складаються з таких матеріалів. Кістка містить гідратований компонент фосфату кальцію, гідроксіапатит і тому якщо матеріал здатний утворювати шар гідроксіапатиту *in vivo*, то організм його не може відкинути».

Ця гіпотеза лягла в основу профінансованого на один рік наукового спостереження, що, у свою чергу, надало можливість Dr. Hench сконструювати перші скляні композиції для тестування на спроектованій Dr. Ted Greenlee моделі імплантата стегнової кістки щури при Uni-

versity of Florida, Department of Orthopaedics (США) [1–3].

Імплантати були виготовлені у відділі вивчення матеріалів (Department of Materials Science and Engineering) та були імплантовані у щурів при госпіталі ветеранів (Florida Veterans Administration Hospital) у Гейнсвіллі (США).

Про перші результати Dr. Greenlee звітував за шість тижнів, цей висновок став основою для першої опублікованої роботи в 1971 р. у «Журналі досліджень біомедичних матеріалів» (“Journal of Biomedical Materials Research”), які підсумовували результати *in vivo* та тестів *in vitro* і висвітлювали пояснення міжфазного зв'язку між 45S5 імплантатом та кісткою [1–3]. Випробування *in vitro* проявили властивості композиту біоскла 45S5 утворювати шар гідроксіапатиту в тестових розчинах. Ця фаза гідроксіапатиту розвинулася на поверхні імплантатів *in vitro*, еквівалентній міжфазним кристалам гідроксіапатиту, що спостерігалось *in vivo* та передавалось на електронні мікрофотографії пов'язаного інтерфейсу Грінлі (Dr. Greenlee). Кристали гідроксіапатиту в *in vivo* були пов'язані з шарами колагенових фібрил, що утворюються на межі розділу остеобластів. Хімічне з'єднання шару гідроксіапатиту з колагеном створило сильно зв'язаний інтерфейс [1–13].

Обґрунтовані матеріали вперше надала група авторів. У 1969 р. Хенч, Сплінтер, Аллен і Грінлі (Hench, Splinter, Allen and Greenlee) виявили, що певні композити $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO}-\text{P}_2\text{O}_5-\text{SiO}_2$ скла утворювали міцне прикріплення та створювали зв'язок із кісткою [7].

Результати низки експериментальних досліджень представлені в 1971–1972 рр., вказали на доцільність використання цього біоматеріалу для регенерації кістки при потребі заповнення великих дефектів [3; 8; 9; 11]. Прямий зв'язок клітин-попередників і остеобластів з поверхнею біоскла може бути забезпечений іонами Si й Ca, що виділяються в процесі розчинення біоскла, які, як представлено в літературі, контролюють як прикріплення клітин до поверхні біоматеріалу, так і клітинні цикли [4; 7; 10].

Такого роду матеріали були внесені в історію розвитку реконструктивно-відновної медицини як «біоактивні», з контрольованою реакцією у фізіологічному середовищі, що призводить до зв'язування живих тканин з неживим техногенним імплантатом [1–13]. Зважаючи на доцільність розвитку даного напрямку, медичне командування R і D армії США продовжило фінансування проекту під назвою “An Investigation of Bonding Mechanisms at the Interface of a Prosthetic

Material” на наступні 10 років при Університеті Флориди [4].

У ключовому документі Wilson et al. “Toxicology and Biocompatibility of Bioglassr”, надрукованому у “Journal of Biomedical Materials Research” (1981. Vol. 15 (6). P. 805–817), оприлюднили результати досліджень, де було встановлено можливість м’яких сполучних тканин утворювати зв’язок з біосклом 45S5 [10]. У розвитку історії застосування біоскла це один із найбільш значущих фактів з двох причин. По-перше, це відкриття м’якого швидкого, стабільного та міцного зв’язування колагену м’яких тканин з біоактивними поверхнями. Це дало поштовх розвитку та розробці перших клінічних застосувань біоактивного скла другого покоління з метою заміни загублених, ушкоджених або відсутніх частин тіла, які потребували стійких поєднань як кісток, так і м’яких тканин з біоактивними поверхнями.

Другою важливою тезою праць Wilson et al. (1980) є оприлюднення результатів шістнадцяти *in vitro* та *in vivo* випробувань, які встановили безпеку використання твердих форм частинок біоскла у вигляді великих імплантатів [10].

Цей збірник даних став основою для етичного комітету при Університеті Флориди та лікарні Гая в Лондоні щодо схвалення використання біоскла в клінічних випробуваннях, а також для нормативного затвердження комерційних продажів цих пристроїв FDA та знаком CE від ЄС [12].

У 1991 р. Hench запропонував біоактивне скло гелевого походження. Пізніше Vallet Regi вивів формулу біоскла з впорядкованою мезопористістю (A. J. Salinas, 2013).

Висновки

Проблема реконструкції кістки — одна з актуальних в ортопедії і травматології. Незважаючи на те, що основними матеріалами для заміщення дефектів кісток залишаються ауто- й алотрансплантати, рівень розвитку біотехнологій передвіщає значний прогрес у галузі травматології та ортопедії завдяки створенню нових матеріалів, які мають високу сумісність із кістковою тканиною. Вимоги, які висувають до штучних синтетичних біоматеріалів, використовуваних для заміщення дефектів кісток, досить жорсткі. Матеріал повинен мати механічну міцність, близький до показників кісткової тканини модуль пружності, бути біосумісним, володіти остеокондуктивністю, біоактивністю або біодеградувати з синхронним заміщенням кістковою тканиною. Серед матеріа-

лів для заміщення кісткової тканини, що мають ці якості, виділяють різновиди вуглецевого біоматеріалу.

Ключові слова: біоскло-матеріали, кісткова хірургія, реконструкція кісток.

ЛІТЕРАТУРА

1. Григорьян А. С., Фидаров А. Ф. Современное состояние и основные направления исследований, посвященных разработке остеопластических материалов. *Стоматология*. 2016. Т. 5. С. 69–74.
2. Попков А. В. Биосовместимые импланты в травматологии и ортопедии (обзор литературы). *Гений ортопедии*. 2014. № 3. С. 94–99.
3. Albee H. F. Discussion of preservation of tissues and application in surgery by Alexis Carrel. *J. Am. Med. Assoc.* 1912. № 59. P. 527–536.
4. Backham C. A., Jr. Greenlee T. K., Jr. Crebo A. R. Bone formation at a Ceramic Implant Interface. *Calc. Tissue Res.* 1971. Vol. 8. P. 165.
5. Beckham C. A., Jr. Greenlee T. K., Jr. Crebo A. R. Bone Formation at a Ceramic Implant Interface. *Calc. Tissue Res.* 1971. Vol. 8. P. 165.
6. Greenlee Jr T. K., Beckham C. A., Crebo A. R., Malmberg J. C. Glass Ceramic Bone Implants. *J. Biomed. Mater. Res.* 1972. Vol. 6. P. 235–244.
7. Hench L. L. Bioceramics: From Concept to Clinic. *J. Am. Ceram. Soc.* 1991. Vol. 7, N 74. P. 1487–1510.
8. Hench L. L. June W. Hench, Greenspan D. C. Bioglass: A Short History and Bibliography. *J. Aust. Ceram. Soc.* 2004. Vol. 40 (1). P. 1–42.
9. Hench L. L., Splinter R. J., Allen W. C., Greenlee T. K. Mechanisms at the Interface of Ceramic Prosthetic Materials. *Biomed. Mater. Res.* 1971. [1] 2. P. 117–141.
10. Hench L. L. The story of Bioglass. *J. Mater. Sci: Mater Med.* 2006. Vol. 17. P. 967–978.
11. Hulbert S. F., Morrison S. J., Klawitter J. J. Tissue reaction to three ceramics of porous and nonporous structures. *J. Biomed. Mater. Res.* 1972. Vol. 6. P. 347–374.
12. Malinin T. I. Remembering Alexis Carrel and Charles A. Lindbergh. *Tex. Heart Inst J.* 1996. Vol. 23 (1). P. 28–35.
13. Piotrowski G., Hench L. L., Allen W. C., Miller G. J. Mechanical Studies of the Bone-Bioglass Interfacial Bond. *J. Biomed. Mater. Res. Symp.* 1975. Vol. 9 (4). P. 47–61.
14. Wilson J., Pigott G. H., Schoen F. J., Hench L. L. Toxicology and Biocompatibility of Bioglass. *J. Biomed. Mater. Res.* 1981. Vol. 15. P. 805.

Надійшла до редакції 11.02.2019

Рецензент д-р мед. наук, проф. В. В. Сердюк,
дата рецензії 15.02.2019