



В. Н. Черный

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОДЕГРАДИРУЮЩИХ СПЛАВОВ НА ОСНОВЕ МАГНИЯ В ОСТЕОСИНТЕЗЕ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: магний, травматология, имплантат.

Описаны основные этапы развития применения биodeградирующих сплавов на основе магния в хирургии и травматологии. Анализ позволил определить основные проблемы, а именно не разработаны способы управления скоростью биологической резорбции сплавов, не изучено влияние продуктов биodeградации магния на ткани и организм в целом, нет информации об особенностях регенерации костной ткани при имплантации сплавов на основе магния.

Перспективи застосування біодеградуєчих сплавів на основі магнію в остеосинтезі

В. М. Чорний

Описано основні етапи розвитку застосування біодеградуєчих сплавів на основі магнію в хірургії та травматології. Аналіз дав змогу виявити основні проблеми, а саме не розроблено способи управління швидкістю біологічної резорбції сплавів, не вивчено вплив продуктів біодеградації магнію на тканини та організм загалом, немає інформації про особливості регенерації кісткової тканини при імплантації сплавів на основі магнію.

Ключові слова: магній, травматологія, імплантат.

The prospects of biodegradable magnesium-based alloys use in osteosynthesis

V. M. Chornyi

In the analytical review of the literature the main stages of development of biodegradable magnesium alloys in surgery and traumatology discussed. The analysis revealed the main problems: there is no way to control the speed of the biological resorption alloys, the effects of products of magnesium degradation on the tissues and the organism in general are not studied, there is no information on the characteristics of the regeneration of bone tissue when implanted magnesium alloys.

Key words: magnesium, traumatology, implant.

Лечение переломов костей давно вышло за рамки медицинской проблематики и приобрело острую социальную значимость. Среди неблагоприятных последствий травм скелета отмечают неврологические расстройства (1,7%), несросшиеся переломы (21,3%), остеомиелиты (10,8%), ампутированные культы (10,5%), ложные суставы (8,8%) и прочие осложнения (8,4%) [10]. Осложнения воспалительного характера после лечения переломов составляют от 3,4 до 53,1% [2]. Это обуславливает высокий удельный вес неудовлетворительных результатов лечения и, как следствие, значительный процент выхода на инвалидность больных со скелетной травмой. В связи с указанными фактами разработано многообразие методик оперативных пособий, видов фиксаторов и способов фиксации отломков.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

На основе аналитического обзора специализированной литературы описать основные этапы внедрения биodeградирующих сплавов на основе магния в практику травматологии, а также выделить основные проблемы, возникающие в процессе применения таких имплантатов.

В настоящее время реальная потребность в доступных для населения имплантатах превышает предложение в 3–5 раз. При этом рынок рассматриваемых изделий занимают в основном имплантаты из биоинертных металлов и сплавов. Требования, предъявляемые к материалам для изготовления имплантатов, постоянно ужесточаются, в частности, это касается увеличения биохимической и биомеханической совместимости с тканями организма, уменьшения токсичности, улучшения функциональных характеристик, применения экологически чистых технологических процессов при производстве. История создания металлических конструкций для остеосинтеза переломов прошла более

чем 150-летний путь апробации различных металлических сплавов, разработки и совершенствования металлических фиксаторов. Сегодня нержавеющая сталь и титановые сплавы являются основными материалами, которые используются для изготовления погружных имплантатов [1,10].

Применение фиксаторов из биоинертных металлов при остеосинтезе требует повторных оперативных вмешательств, направленных на удаление выполнивших свою роль металлических имплантатов, и нередко это является не менее травматичным процессом, чем сам остеосинтез, и влечет за собой увеличение общих сроков стационарного лечения и временной нетрудоспособности больных. Нужно отметить ограниченное применение таких металлофиксаторов у детей и подростков, а также возможность бактериального обсеменения биоинертных имплантатов [8,10].

Параллельно внедрению в клиническую практику различных конструкций из нового имплантационного материала исследовали его влияние на ткани организма. Установлено, что среда организма в той или иной степени постоянно влияет на состояние металлических имплантатов, но и сами ткани в определенной мере реагируют на присутствие инородного тела [4,8]. Металлоз после остеосинтеза металлическими фиксаторами из стали X18H9T достигает 25,0–52,2%, коррозия фиксаторов (точечная и щелевая) – 18–21% [4,18]. При коррозии металлических фиксаторов в окружающих тканях возрастает концентрация железа, хрома, никеля и титана [8]. Электрохимические процессы в металлических имплантатах обусловлены их структурной и химической неоднородностью. Микроструктура нержавеющей стали представлена различно ориентированными зернами. Кроме основных элементов (железо и углерод) сталь X18H9T содержит легирующие элементы (хром, никель, титан) и 8–9



элементов примесей. Длительное присутствие в организме человека имплантатов из данных сплавов может привести к накоплению токсичных элементов, например, никеля, алюминия, ванадия, хрома [16].

Титан обладает значительной коррозионной устойчивостью, но разрушается в растворе перекиси водорода и спирте, в том числе спиртовой настойке йода [1,5,8]. Для повышения механической прочности и увеличения коррозионной устойчивости титана используется его легирование различными металлами (цирконий, гафний, тантал, ванадий, ниобий), повышающими его стойкость в десятки и сотни раз. Однако высоколегированные титановые сплавы по показателям биосовместимости значительно хуже технически чистого титана. Отмечено проявление аллергических и местнораздражающих реакций при имплантации легированных титановых сплавов.

В любом случае легирующие добавки ухудшают биологические свойства титановых имплантов. Они способствуют выходу токсичных ионов, создают неблагоприятные электрохимические реакции, влияют на биосовместимость с окружающими тканями [7]. При этом последняя достигается за счет применения биосовместимых покрытий. Таким образом, применение дорогостоящих титановых сплавов и нанесение покрытий на поверхность изделий приводит к значительному повышению себестоимости изготовления имплантата.

В последние годы все больше наблюдений посвящается проблеме аллергической реакции организма на металлические имплантаты, которая проявляется в виде асептического воспаления. Установлено, что чаще всего они возникают на легирующие компоненты титана и нержавеющей стали (хром, никель, алюминий, молибден) [17]. Более выражены аллергические реакции при коррозии металлических имплантатов, когда ее продукты в форме ионов проникают в окружающие ткани. Клинически процесс может протекать как нумулярная экзема, нейродермит, эпидермит, пурпура нижних конечностей, генерализованный аллергический васкулит, буллезный дерматит, хроническая чесуха, экссудативная эритема. Нередко правильный диагноз устанавливают лишь после удаления металлических фиксаторов.

Поэтому остается актуальным вопрос о поиске биодegradирующих материалов, пригодных для создания имплантатов, применяемых в остеосинтезе, которые могли бы полностью метаболизироваться организмом, не оказывая при этом патологического воздействия на окружающие ткани и организм в целом [6,9,11,19].

Попытки использовать в медицине биодegradирующие материалы известны достаточно давно. Но настоящий прорыв произошел только в конце XX века. Однако требования к имплантатам, применяемым в травматологии и ортопедии, резко ограничивают круг возможных для использования биодegradирующих материалов.

Сегодня существуют три основных группы биодegradирующих материалов, которые позволяют применить их для остеосинтеза:

- полимеры;
- керамика и ее композиты;
- металлический магний.

Полимеры были первыми коммерческими биоразлагаемыми материалами, которые использовали для изготов-

ления имплантатов для ортопедии и травматологии [9,15]. По происхождению полимеры делятся на природные, или биополимеры (белки, нуклеиновые кислоты, смолы) и синтетические (полиэтилен, полипропилен, феноло-формальдегидные смолы). При изготовлении фиксаторов для травматологии и ортопедии используют полигликолевую (PGA) и полимолочную (PLA) кислоты, из которых изготавливают различные винты и пластины. Однако эти материалы рентгеноконтрастны, в процессе биодеградации замещаются соединительной тканью; они хрупкие, слабые на разрыв и имеют очень низкий модуль упругости Юнга. В связи с этим полимерные имплантаты пока не получили широкого применения при остеосинтезе в травматологии и ортопедии.

В конце XX века появились работы о применении различных видов керамики для замещения костных дефектов [6,15,19]. В основе данного вида керамики – гидроксипатит и трикальцийфосфат. Их получают не только из биологического сырья, но и синтетическим способом (методами химического осушения или спекания и пр.). Являясь аналогом главного компонента неорганического матрикса кости, гидроксипатит обладает osteoconductive свойствами, обеспечивает адгезию костных клеток, белков и активно включается в ионный обмен. Резорбируемый гидроксипатит имеет пористую структуру, похожую на структуру природного гидроксипатита. Его биодеградация клеточная, он резорбируется остеокластами в жидкой среде в течение 6–10 месяцев. Резорбция в губчатом слое проходит быстрее, чем в кортикальном. Сроки резорбции подразумевают деградацию основной части материала.

Синтетический гидроксипатит химически подобен естественному, но представляет собой только керамоподобную форму. Он имеет высокую плотность, что обуславливает более длительный период полного рассасывания; он может рассасываться частично в большей или меньшей мере или не рассасываться вообще [19]. В группу синтетических гидроксипатитов включают материалы кораллового (биологического) происхождения. Они представляют собой аллотропную форму костного гидроксипатита, потому что имеют кристаллические характеристики с высокой плотностью и весьма подобны синтетическим формам. По составу они представляют поликристаллическую керамику, основу которой составляет кристаллический карбонат кальция арагонит [6].

Другая группа синтетических керамических материалов представлена трикальцийфосфатами. Они не являются аналогами кальцийфосфатных соединений природного гидроксипатита. Вместе с тем большинство этих соединений метаболически достаточно активны [6]. Большая их часть трансформируется в гидроксипатит, а оставшаяся растворяется. Исследования показывают эффективность применения материалов для закрытия пародонтальных дефектов. Кальцийфосфатные имплантаты при помещении в организм интегрируются с костной тканью, образуя сложный минерал-белок-клеточный комплекс. Построение новой ткани при этом во многом напоминает механизм ремоделирования кости. Однако главное препятствие широкого применения кальцийфосфатной керамики для изготовления различных фиксаторов – незначительная механическая прочность данного вида имплантатов.



Магний (лат. magnesium) – химический элемент II группы периодической системы, атомный номер – 12; является характерным элементом мантии Земли. Природный магний состоит из трех стабильных изотопов и представляет собой легкий щелочноземельный металл белого цвета [5], в организме содержится в основном в виде солей (в сыворотке крови, эритроцитах, скелете). Органом-депо магния являются кости [3,14]. Магний – важнейший внутриклеточный элемент, содержание которого в клетках во много раз превышает содержание во внеклеточной жидкости. Он участвует в обменных процессах, тесно взаимодействуя с калием, натрием и кальцием, является активатором для множества ферментативных реакций [14,20]. Магний входит в состав многих ферментативных систем, задействованных в обменных процессах, чем объясняется его большая значимость для организма; участвует в синтезе жирных кислот, активации аминокислот, синтезе белков, фосфорилировании глюкозы и ее производных по гликолитическому пути, окислительном декарбоксилировании цитрата [14]. Хорошо известны протеинкиназы – ферменты, которые катализируют передачу фосфата к белковому субстрату (более чем 100 ферментов). Нормальный уровень магния в организме необходим для обеспечения «энергетики» жизненно важных процессов, регуляции нервно-мышечной проводимости, тонуса гладкой мускулатуры (сосудов, кишечника, желчного и мочевого пузыря и т.д.) [13,14]. Магний требуется для формирования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), выполняет эссенциальную роль во многих фундаментальных клеточных реакциях, поэтому его дефицит может приводить к серьезным биохимическим и клиническим изменениям. Его биологическое действие связано с секрецией и действием гормона паращитовидной железы, метаболизмом витамина D и взаимодействием с костной тканью. Магний известен как антистрессовый биоэлемент, способный создавать положительный психологический настрой. Он укрепляет иммунную систему, обладает антиаритмическим действием, способствует восстановлению сил после физических нагрузок [3]. При недостатке магния развиваются депрессивные состояния, появляется мышечная слабость, наблюдается склонность к судорожным состояниям [3].

В организме взрослого человека содержится около 140 г магния (0,2% от массы тела). Разные авторы оценивают суточную потребность в магнии у взрослого человека в объеме от 400 до 500 мг [3,14]. Магний не токсичен, летальная доза для человека не определена [3,14]. При концентрациях магния в крови 15–18 мг% наступает наркоз [3,14]. Основные проявления избытка магния: вялость, сонливость, снижение работоспособности, диарея.

Магний и продукты его коррозии имеют отличную биосовместимость. Многие исследования показывают положительное воздействие продуктов биодеградации магния на остеогенез, но механизм их действия пока не ясен [11,12]. Согласно одной из теорий, на поверхности такого материала из биологического окружения адсорбируются определенные белки, которые стимулируют рост костных клеток и процесс заживления. Этому предшествуют ионообменные реакции на поверхности внедрения и появление слоя фосфата магния [12,20]. Считается, что эта реакция способствует формированию прямых химических связей

между магниевым имплантатом и минеральной фазой новообразованной костной ткани.

Магниевые сплавы легкие, но благодаря прочностным характеристикам являются пригодными для изготовления различных типов имплантатов. Большой интерес вызывает эластичность магниевых сплавов, ведь кость, как живая ткань, постоянно ремоделируется под напряжением, и этот процесс может привести к стрессовому перелому имплантата. Исходная жесткость кортикального слоя кости составляет 20–40 ГПа. Для примера, модуль жесткости для нержавеющей стали – около 200 ГПа, для титановых сплавов – почти 115 ГПа. Магниевые сплавы имеют модуль эластичности около 45 ГПа, который наиболее соответствует кости [20].

Сегодня на рынке представлены несколько видов коммерческих сплавов на основе магния, обладающих схожими биокоррозийными и механическими свойствами: МЛ-5 и МЛ-10 в отечественной промышленности и AZ91A, AZ91B, AZ91C, AZ91D, AZ91E, LAE442, WE43 на мировом рынке. Наиболее часто в экспериментах используют сплав циркония и магния (AZ91), магния и кальция (LAE442) [20].

Свойство металлического магния растворяться в тканях живого организма было известно еще в конце XIX века. Так, Рауг предложил использовать иглы из металлического магния для лечения ангиом, чтобы добиться тромбоза сосудов, окружающих опухоль.

Во Французской хирургической академии в 1937 г. Lambotte сделал сообщение о применении при остеосинтезе костей голени фиксаторов из сплава Dow-metal (магний – 92%, алюминий – 8% + следы марганца), выполненных в виде петель и винтов [11]. В 1938 г. D. Earl и Mc. Braid опубликовали отчет о положительном опыте применения пластин и шурупов, изготовленных из материала, сходного по составу с Dow-metal, при остеосинтезе переломов костей плеча и предплечья [12]. В 1940 г. Я.М. Криницкий на заседании хирургического общества Татарской АССР поделился опытом использования сплава «Электрон» (магний – 90%, алюминий – 10%) для остеосинтеза. Автор проделал экспериментальную работу на крысах, кроликах и даже на самом себе и получил положительные результаты [12]. В 1946 г. Д.С. Ковалев прооперировал несколько больных с ложным суставом бедра после огнестрельных ранений фиксаторами из сплава «Электрон» и получил положительный результат [11]. В 1956 г. А.А. Сомов провел серию операций на кроликах с применением различных магниевых сплавов. Он показал, что сплавы с низким содержанием примесей марганца и алюминия обладают высоким остеопластическим свойством [11]. Эксперименты подтвердили, что наличие магния улучшает адгезию имплантата с остецитом и не задерживает развитие этой клетки. При имплантации фиксаторов из металлического магния и магниевых сплавов, содержащих небольшие количества алюминия, марганца, циркония и цинка, наблюдали быстрое формирование массивной костной мозоли с последующей перестройкой в полноценную костную ткань. Большинство исследователей описывают локальное антибактериальное действие магниевых сплавов в области имплантата.

Несмотря на то, что магниевые сплавы привлекают все больше внимания исследователей в области биоматериалов, остаются проблемы, которые затрудняют широкое приме-



нение металлического магния и его сплавов в остеосинтезе. В частности, это касается недостаточности физико-механических свойств химически чистого магния, который очень хрупкий, слабый на разрыв, имеет низкий модуль упругости Юнга (45 ГПа). Есть определенные трудности обработки и изготовления определенных видов фиксаторов. Сложным остается вопрос контроля скорости биокоррозии магниевых имплантатов, ведь имплантат должен обладать достаточной прочностью и коррозионной устойчивостью на необходимый период времени, чтобы произошла консолидация перелома. Продукты коррозии магниевых сплавов локально изменяют pH, а резкое изменение этого показателя в области перелома может повлиять на формирование костной мозоли [11]. Отдельную проблему представляет водород, который выделяется в результате биокоррозии [11,12].

Именно поэтому внимание исследователей снова стал привлекать магний и сплавы на его основе. Положительную роль в этом сыграло начало широкого применения стентов в сосудистой хирургии. Стент – это ажурная трубчатая конструкция, используемая как «подпорка» для стенки кровяного сосуда, которая не позволяет его стенкам захлопнуться. В 1986 году J. Puel U. Sigwart впервые установили магниевый стент в коронарную артерию человека. Полная его биодеградация наступает через 6–12 недель [13]. На данный момент применение биоабсорбируемых магниевых стентов является одним из наиболее прогрессивных методов лечения окклюзионных заболеваний кровеносных сосудов [13].

С конца 1990-х гг. возобновились эксперименты по созданию биодеградирующих фиксаторов на основе магниевых сплавов для остеосинтеза [13]. Магниевые сплавы могут быть использованы как материал для изготовления различных типов имплантатов для остеосинтеза в травматологии и ортопедии.

Как показывает анализ специализированной литературы последнего десятилетия, количество научных статей, посвященных изучению свойств сплавов на основе магния и их влияния на остеогенез, а также использование их в остеосинтезе, значительно выросло [20]. Многочисленные эксперименты на кроликах, крысах и овцах показали, что сплавы обладают хорошей биосовместимостью, достаточной коррозионной устойчивостью и имеют модуль упругости Юнга, который максимально приближен к модулю упругости кортикального слоя кости. Механические свойства магниевых сплавов дают возможность для изготовления различных металлофиксаторов: винтов, минипластин, стержней, пористых металлических основ. Имплантаты, основой которых является магний, могут иметь ряд преимуществ над биоинертными сплавами металлов, полимерами и биокерамикой. Они не токсичны, не канцерогенны, по механическим свойствам более приближены к структуре кортикального слоя кости и, возможно, обладают остеоиндуктивным, антибактериальным действием, при их применении нет необходимости в повторном хирургическом вмешательстве.

ВЫВОДЫ

1. Необходимо изучить характер остеогенеза в области перелома в присутствии имплантата на основе сплава магния.
2. Нужно исследовать влияние продуктов биодеградации магния на окружающие ткани и организм в целом.
3. Особую проблему составляет потеря жесткости имплантата из сплава на основе магния в процессе его биодеградации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Биоматериалы: анализ современных тенденций развития на основе данных об информационных потоках / М.А. Тихоновский, А.Г. Шепелев, К.В. Кутный, О.В. Немашкало // Вопросы атомной науки и техники. – 2008. – № 1. – С. 166–172.
2. Бойков В.П. Применение закрытых, малотравматичных методов в лечении переломов костей / В.П. Бойков, С.А. Караулов // Человек и травма: материалы междунар. мед. форума. – Н. Новгород, 2001. – С. 15–16.
3. Городецкий В.В. Препараты магния в медицинской практике. Малая энциклопедия магния / В.В. Городецкий, О.Б. Талибов. – М.: Медпрактика, 2003. – 44 с.
4. Грицанов А.И. О коррозии металлических конструкций и металлозов тканей при лечении переломов костей / А.И. Грицанов, Ю.Ф. Станчиц // Вестник хирургии. – 1977. – № 2. – С. 105–109.
5. Дроздов А.А. Неорганическая химия / А.А. Дроздов, М.В. Дроздова. – М., 2008. – С. 25–36.
6. Комлев С.М. Биокерамика на основе фосфатов кальция / С.М. Комлев, В.С. Баринев. – М.: Наука, 2005. – С. 45–52.
7. Левина Е.Н. Общая токсичность металлов / Е.Н. Левина. – М.: Медицина, 1972. – 23 с.
8. Музиченко П.Ф. Проблемы биоматериаловедения в травматологии та ортопедії / П.Ф. Музиченко // Травма. – 2012. – №1. – С. 94–98.
9. Остеосинтез полимерами [Электронный ресурс] / С.С. Ткаченко. – Режим доступа: http://bone-surgery.ru/view/osteosintez_polimerami.
10. Руководство по внутреннему остеосинтезу / [М.Е. Мюллер, М.Е. Альговер, Р. Шнейдер и др.]. – М.: Ad Margimen, 1996. – 144 с.
11. Сомов А.А. Остеосинтез рассасывающимся металлом / А.А. Сомов // Хирургия. – 1956. – № 1. – С. 36–42.
12. Троицкий В.В. Рассасывающийся металлический сплав «Остеосинтезит» как материал для скрепления кости при переломах / В.В. Троицкий, Д.Н. Цитрин // Хирургия. – 1944. – № 4. – С. 41–44.
13. Шенгюль Х. Экспериментальное обоснование применения растворимых стентов в лечении окклюзирующих заболеваний сосудов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Х. Шенгюль. – К., 2009. – 18 с.
14. Школьников М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов / М.А. Школьников. – М.: Медпрактика, 2002. – 28 с.
15. Bohner M. Calcium orthophosphates in medicine: from ceramics to calcium phosphate cements / M. Bohner // Injury. – 2000. – V. 31. – Suppl. 4. – P. 37–40.
16. Brunette D.M. Titanium in medicine / D.M. Brunette, P. Tengvall, M. Textor, P. Thomsen // Springer. – 2001. – 1019 p.
17. Evaluation of skin sensitization potential of nickel, chromium, titanium and zirconium salts using guinea pigs and mice / Y. Ikarashi, J. Momma, T. Tsuchiya, A. Nakamura // Biomaterials. – 1996. – Vol. 17. – P. 2103–2108.
18. Rae T. The toxicity of metals used in orthopedic prostheses. An experimental study using cultured human synovial fibroblasts / T. Rae // J. Bone Jt. Surg. – 1981. – Vol. 63. – №3. – P. 435–440.
19. Suchanek W. Processing and properties of hydroxyapatite-based biomaterials for use as hard tissue replacement implants / W. Suchanek, M. Yashimura // J. Mater. Res. – 1998. – Vol. 13. – №1. – P. 94–117.
20. Witte F. The history of biodegradable magnesium implants: A review / F. Witte // Acta Biomaterialia. – 2010. – Vol. 6. – P. 1680–1692.

Сведения об авторе:

Черный В. М., доцент каф. травматологии и ортопедии ЗГМУ.

Поступила в редакцию 06.06.2013 г.