



Синтетические остеотропные материалы для замещения костных дефектов в стоматологической практике.

(Сравнительный анализ существующих остеотропных материалов. Перспективы модификации синтетических костьзамещающих материалов)

А.В. Павленко, профессор, директор Института Стоматологии Национальной Медицинской Академии Последипломного Образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Dr. Shterenberg A., к.м.н. B.Sc. Ph.D., практикующий хирург-стоматолог СНКЦ «Стамил», консультант и лектор компании «Стамил.Ру»

Замещение костных дефектов в стоматологической практике представляет из себя весьма сложную клиническую проблему. Имеется множество разнообразных, доступных для хирурга, материалов и технологий для решения этой проблемы. Каждый конкретный материал и технология его применения имеют свои определенные преимущества и недостатки.

На сегодняшний день в современной хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, пародонтологии, имплантологии для замещения и реконструкции костных дефектов используются различные остеотропные материалы.

Все эти материалы могут быть разделены на пять групп, исходя из источника их получения:

- аутогенные (донор – сам пациент);
- аллогенные (донор – другой человек);
- ксеногенные (донор – животное);
- аллопластические – полученные из природных минералов (кораллы и т.п.);

■ синтетические – на основе солей кальция и фосфора и других соединений.

Существуют четыре основные характеристики, которые должен демонстрировать любой костьзамещающий материал, чтобы считаться работоспособным. Эти характеристики представлены на Рис. 1.

Цель настоящей статьи – дать сравнительную характеристику используемых сегодня в стоматологической практике костьзамещающих материалов, оценить их преимущества и недостатки. Обосновать целесообразность применения синтетических костьзамещающих материалов, что позволяет уменьшить использование собственной и трупной кости в качестве остеотропного материала. Рассмотреть перспективы будущего синтетических материалов в реабилитации стоматологических больных.

Аутогенный костный материал

Аутогенный материал (собственная кость) обладает хорошо выраженными остеоиндуктивными свойствами. В то же время этот материал

подвержен очень быстрой резорбции. При использовании его для заполнения костного дефекта или реконструкции альвеолярного отростка через полгода, как правило, 50% материала резорбируется остеокластами.

Забор собственной кости, довольно часто, сопровождается различными осложнениями: повреждением сосудов или нервов, образованием гематом или развитием воспалительных процессов. Следует помнить, что это всегда дополнительная операция, достаточно травматичная для пациента. Нужно также упомянуть и о том, что зачастую собственная кость резорбируется быстрее, чем наступает её интеграция и реконструкция дефекта [1].

Забор костного материала из внутриротовых участков часто приводит к инфицированию этих зон из-за присутствия в полости рта бактерий (Lambrech et al. 2006) [17]. Мировые литературные источники убедительно отмечают, что при заборе собственной кости из подбородочной области в 20% случаев наступает парестезия, т.е. потеря чувствительности этой области.

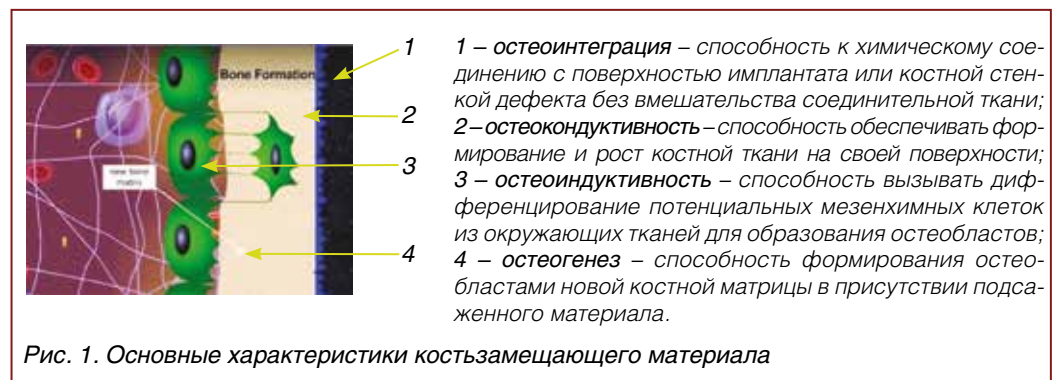


Рис. 1. Основные характеристики костьзамещающего материала

Аллогенный костьзамещающий материал

Это материал получают из кости другого человека. Его называют еще «трупная кость» или «демминерализованный лиофилизированный костный трансплантат». При использовании этого вида остеотропных материалов всегда существует определенная этическая проблема, связанная с согласием пациента на применение такого материала.

Костный аллотрансплантат характеризуется медленной остеоинтеграцией, показывает невысокий остеоиндуктивный потенциал и не участвует в остеогенезе, поскольку не содержит живых клеточных компонентов.

Его использование не исключает риск передачи различных заболеваний бактериальной или вирусной этиологии (гепатит В, С или ВИЧ) от донора к реципиенту из-за реакции гистологической несовместимости и развития хронического гранулематозного воспаления [9].

Ксеногенные материалы

Эти материалы производятся не из человеческой кости. Основным источником получения ксеногенных материалов являются кости крупного рогатого скота (бычья кость): (**Bio-Oss, Cerabone, SmartBone**). Иногда применяются кости свиньи (**OsteoBiol-MP3, The Graft**) или конские кости (**Bioteck**).

Костная матрица подвергается химической и физической обработке. Согласно инструкции производителя ответная реакция организма и передача заболеваний полностью исключены.

Однако, как контраргумент декларациям производителя, имеющиеся литературные источники, указывают на то, что даже в обработанной ко-

сти могут оставаться протеиновые фракции донорского организма (Schwartz et al. 2000) [24]. Опубликованы также предостережения относительно возможности прионового инфицирования. (Васильев А.В. Котова-Лапоминская Н.В. 2004) [1].

Ксеногенные костьзамещающие материалы достаточно хорошо научно и клинически изучены. Установлено, что они остаются включенными во вновь сформированную костную матрицу. Резорбция материала, содержащего бычью кость, не отмечалась даже через 11 лет. Исследователи отмечали крайне низкий уровень резорбции этих материалов в организме человека (Mordenfeld et al. 2010) [18].

Ксеногенные материалы обладают как остеоиндуктивными, так и остеоиндуктивными свойствами. Они не резорбируются полностью в организме и всегда требуют использования защитной мембраны.

Синтетические костьзамещающие материалы

На протяжении последних 30 лет были разработаны и внедрены в клиническую стоматологическую практику различные синтетические костьзамещающие материалы. Для заполнения костных дефектов используются такие искусственные костьзамещающие материалы как: **Cerasorb (Germany); SintoGraft (USA); Maxresorb, BoneSigma BCP (USA); easy-graft®, easy-graft® CRYSTAL (Switzerland)** и многие другие.

Идеальные синтетические костьзамещающие материалы должны быть биологически совместимыми, проявлять минимальную фиброзную реакцию и поддерживать формирование новой кости.

С точки зрения механической прочности синтетиче-

ские костьзамещающие материалы должны иметь прочность близкую к прочности заменяемой кортикальной и губчатой костей.

Эти требования достигаются в том случае, когда модуль эластичности материала совпадает с модулем эластичности собственной кости. В таком случае есть возможность предотвратить возникновение стрессовых ситуаций, обеспечить адекватную прочность и предотвратить усталостные растрескивания имплантата при циклической нагрузке.

Синтетические материалы, которые демонстрируют некоторые из этих качеств, являются композициями соединений кальция, фосфора, кремния и алюминия.

Биоактивное стекло

Две группы материалов, в основе которых содержатся силикатные смеси, способны вступать в непосредственный контакт с костной тканью. Это – биоактивное стекло и стеклоиономеры.

Биоактивное стекло – это твердый, монолитный (непористый) материал, который впервые был описан еще в 1970-х годах. Биоактивное стекло состоит из окиси натрия, окиси кальция, пентоксида фосфора и диоксида кремния. Диоксид кремния, известный под названием «кремнезем», является основным весовым компонентом.

Изменяя соотношения окиси натрия, кальция и двуокиси кремния, можно создавать такие формы биостекол, которые будут более или менее растворимыми в организме (растворимость, главным образом, определяется содержанием окиси натрия) [11, 12].

Биоактивное стекло обладает как остеоинтегративными, так и остеоиндуктивными свойствами. Механически прочное соединение между

биоактивным стеклом и костной тканью образуется в результате того, что при контакте с жидкостью костной среды или раны, на поверхности биоактивного стекла формируется слой геля насыщенного кремнием. В среде этого геля, ионы Ca^{2+} и $(\text{PO}_4)^{2-}$ вступают в реакцию, образуя кристаллы гидроксиапатита (НА) очень похожие на НА костной ткани, в результате чего наступает прочное соединение. [10,12].

Блоки из биоактивного стекла очень трудно просверлить или придать им какую либо форму. Они весьма хрупкие и часто ломаются при механической обработке. Следовательно, их очень сложно фиксировать к костной ткани.

Использование биоактивного стекла в виде гранул допускается в качестве наполнителя костного дефекта только в тех зонах, где не присутствует нагрузка. Следовательно, по сравнению с другими упомянутыми в статье материалами, данный материал не демонстрирует никаких преимуществ. Наоборот, многие материалы резорбируются быстрее чем НА, что обеспечивает более раннюю реставрацию костного дефекта [20]. Более успешное использование биоактивного стекла отмечается при его нанесении на поверхность имплантата, для увеличения остеоинтеграции титанового имплантата [23].

Разновидностью биоактивного стекла является биоактивная керамика

Биоактивная керамика имеет более высокую прочность и лучшие механические свойства по сравнению с биоактивным стеклом, однако оба эти материала имеют низкую прочность на излом по сравнению с корти-

кальной пластинкой костной ткани. Они хрупкие и склонны к переломам, особенно при действии циклических нагрузок, что в значительной степени сужает область их применения в стоматологии.

Стеклоиономеры

Стеклоиономерные цементы были впервые представлены для использования в стоматологии в 1971 г., когда потребовался цемент способный работать во влажной среде. Один из таких цемента, предназначенных для замещения костных дефектов, описывался в работе [16].

Порошок этого цемента, представляющий собой измельченное стекло, содержащее оксиды кальция, алюминия, кремния и фторсилкаты, с диаметром частиц от 0.001 до 0.1 мм, смешивался с поликарбоксилатной кислотой. В результате этого смешения происходила экзотермическая реакция с выделением CO_2 , приводящая к образованию пористой пасты цемента.

Паста твердела приблизительно через 5 минут после чего цемент становился нерастворимым в воде. Однако, на протяжении всего времени отверждения, такой цемент должен быть защищен от попадания влаги, которая растворяет не успевшую прореагировать поликарбоксилатную (полиакриловую) кислоту.

Стеклоиономерный цемент – биологически совместимый материал, обладающий свойствами остеоинтеграции, что в, некотором смысле, делает его подобным биоактивному стеклу. Его пористость придает цементу остеокондуктивные свойства, способствуя прорастанию костной ткани.

Следует отметить, что стеклоиономерный цемент не резорбируется и не замещается на собственную кость.

Оксид алюминия

Оксид алюминия, или глинозем (Al_2O_3), является компонентом некоторых биоактивных материалов, но может использоваться и самостоятельно как костзамещающий материал. При использовании алюмооксидной керамики не происходит обмена ионами между материалом и костью, как это наблюдается с биоактивным стеклом, поэтому нет и остеоинтеграции.

Вместо остеоинтеграции отмечается чисто механическое соединение материала с окружающей костной тканью [14].

Алюмооксидная керамика очень твердая и жесткая и имеет более высокую прочность на изгиб по сравнению с НА керамикой. Однако применение этого материала в хирургической стоматологической практике ограничено из-за неспособности к остеоинтеграции.

Сульфат кальция

Сульфат кальция это, фактически, гипс. Еще есть название этого материала – парижский пластырь. Первые сообщения об использовании гипса для лечения переломов трубчатых костей, датируются 10-м столетием нашей эры. Арабы помещали поврежденную конечность в гипсовую трубу. В 1852 Голландский армейский хирург по имени Mathysen изобретает гипсовые бинты, с которыми мы встречаемся по настоящее время.

Существует мнение, что сульфат кальция выступает в роли пористой, остеокондуктивной матрицы, куда могут прорасти кровеносные сосуды, что ассоциируется с появлением остеогенных клеток. Чтобы это произошло, критически важно, чтобы имплантированный сульфат кальция не был агрессивным по отношению к надкостнице или эндосту [8].

Через 5–7 недель сульфат кальция резорбируется путем рассасывания [6].

Однако для затвердевания сульфата кальция требуется сухость окружающей среды и, если этот процесс подвергается воздействию влаги, происходит размягчение и фрагментирование материала.

Поэтому применение сульфата кальция для заполнения костного дефекта весьма ограничено, так как его механическая прочность зависит от степени влажности окружающей среды дефекта.

Фосфаты кальция

Фосфаты кальция это целая группа синтетических костьзамещающих материалов, которые обладают свойствами остеокондукции и остеоинтеграции.

Остеоинтеграция происходит в результате образования на поверхности материала слоя НА вскоре после имплантации. Необходимые для построения этого слоя ионы кальция (Ca^{2+}) и фосфора (PO_4^{2-}) поступают из имплантированного материала и из окружающей дефект костной ткани.

Эти материалы обладают превосходной биосовместимостью. Сообщения о систематической токсичности или реакции организма на эти материалы как на инородное тело отсутствуют [13].

Кальций фосфатные цементы

Возможность получить монолитную кальций-фосфатную керамику при температуре окружающей среды или при температуре тела путем реакции схватывания цемента впервые продемонстрировали Legeros R.Z и др. [66], Brown W.E и Chow L.S. [27,28–30] в начале 1980-х годов. В настоящее время этот вид материалов известен как кальций-фосфатные цементы (КФЦ) из-за их при-

годности для ремонта, наращивания и регенерации костной ткани. Существует мнение, что их можно было бы назвать кальций-фосфатные костные цементы (КФКЦ) [31].

Фосфатный цемент – это порошок белого цвета, содержащий в эквимольных количествах тетракальций-фосфат (ТКФ) и дикальций фосфатный ангидрид (ДКФА) или безводный дикальций фосфат (ДКФ) или β -трикальций-фосфат (β -ТКФ), который для образования пасты смешивается с водой в пропорциональном соотношении 1:4. Получаемая масса пластична и может заполнять костные дефекты любой конфигурации. Затем в дефекте масса твердеет, формируя НА с превосходными остеокондуктивными свойствами (27,32).

Кальций-фосфатные цементы рассматриваются как биоматериалы для ремонта костной ткани, потому что большую часть их составляет углеродистый НА – основной неорганический компонент кости.

Существуют две разновидности кальций-фосфатных цементов – это апатитный КФЦ и КФЦ на основе брушита. Апатит и брушит отличаются разной растворимостью и, следовательно, способностью к резорбции. КФЦ на основе брушита гораздо более растворимый и резорбируется быстрее, нежели апатитный КФЦ [33]. Однако следует отметить, что брушитные цементы твердеют в несколько раз быстрее апатитных КФЦ.

При приготовлении брушитных КФЦ всегда требуется более высокий процент воды по отношению к порошку, и это придает массе большую пластичность, увеличивая в то же время рабочее время. Большее содержание жидкости обуславлива-

ет получение пористого, но непрочного материала [34].

Следует отметить, что с начала 1980-х годов синтетические апатитные костьзамещающие цементы, обладающие превосходной биосовместимостью, довольно широко используются в стоматологической практике [17,27,33–35].

Однако, из-за своей неустойчивости к давлению, эти цементы не могут использоваться в тех местах, где присутствуют вертикальные циклические нагрузки, что ограничивает их применение во многих областях стоматологии [26].

Бета-трикальцийфосфат (β -ТКФ)

Бета-трикальцийфосфат (β -ТКФ) был одним из первых фосфатов кальция, использованных в качестве костьзамещающего материала.

Еще в 1920 Albee и Morrison сообщили о регенерации костной ткани, когда β -ТКФ был помещен в сегментарный дефект костной ткани [31].

Подобно другим кальций-фосфатным соединениям β -ТКФ хрупок и неустойчив к нагрузкам, но обладает более высокой прочностью на сжатие [21].

Обычно β -ТКФ используется в виде пористых гранул. β -ТКФ полностью резорбируется в организме в интервале от 6 до 12 месяцев.

Сегодня, синтетические фосфаты кальция очень широко применяются как костьзамещающие материалы для заполнения различных костных дефектов в повседневной клинической практике.

Чаще всего применяются следующие кальций-фосфатные соединения:

■ Монофазный костьзамещающий материал – β -трикальцийфосфат (β -ТКФ; $Ca_3(PO_4)_2$).

Сравнительные характеристики костьзамещающих материалов

Материал	Биоактивное стекло	Стеклоиономер	Оксид алюминия	β-ТКФ	НА
Форма	Гранулы, блоки	Порошок	Гранулы, блоки	Гранулы	Гранулы
Резорбируемость	Нет	Нет	Нет	Да 6-12 мес.	Частично 1-2%
Механическая прочность	Прочнее НА	Прочность на сжатие, эластичность близкие к кортикальной кости	Прочнее НА, нет остеоинтеграции	Пористая структура, как губчатая кость	Высокая прочность на сжатие
Применение	Наполнитель костных дефектов	Наполнитель костных дефектов	Наполнитель костных дефектов	Наполнитель костных дефектов	Наполнитель костных дефектов
Название материала	Nova Bone	Fugi IX	Алюминиевая керамика	easy-graft® easy-graft® CRYSTAL	Calcitite
Производитель	US Biomaterials	GC Corporation	Orthomed SA	DS Dental Switzerland	Calcitek International

■ Гидроксиапатиты – НА ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$).

■ Бифазный кальций фосфат – БКФ, представляющий из себя смесь β-ТКФ и НА.

Примером таких материалов может служить продукция компании DS-Dental (Швейцария).

Так, **easy-graft®** содержит чистую фазу β-ТКФ и является монофазным материалом. Он полностью резорбируется в течение нескольких месяцев (Nair et al. 2006) [19].

easy-graft® CRYSTAL – это бифазный материал, состоящий из 60% НА и 40% β-ТКФ. Он резорбируется частично и сохраняет гидроксиапатит окруженным вновь сформированной костной тканью на более длительный период.

β-ТКФ, НА и БКФ отличаются друг от друга только степенью резорбции, где самый высокий уровень принадлежит β-ТКФ, а самый низкий – НА. Однако резорбируемость материала не зависит исключительно от типа фосфата кальция. Многие другие факторы, такие как макро- и микропористость, размер зерна или другие особенности приготовления материала могут влиять на уровень резорбции.

Пористость костьзамещающего материала является ключевым фактором в регенерации костной ткани.

Макропористость материала – это наличие пространства между круглыми, устойчивыми к давлению гранулами. Макропористость создает благоприятные условия для формирования новой кости и развитию ангиогенеза, необходимого для обеспечения питания новых тканей и выведения продуктов метаболизма.

Материалы **easy-graft® easy-graft® CRYSTAL** – твердеют в дефекте. Это свойство материала позволяет не применять защитную мембрану во многих клинических случаях, цель которых сохранить материал в дефекте. Материал можно хорошо уплотнять в дефекте, чтобы он не двигался, причем гранулы устойчивы к давлению, и макропористость материала при манипуляциях не нарушается. Микродвижения материала **easy-graft®** сведены до минимума, то есть создается устойчивая платформа, которая обеспечивает образование новой кости в дефекте.

Дополнительным преимуществом безмембранной технологии является отсутствие препятствий для роста кровеносных сосудов со стороны надкостницы, что улучшает кровоснабжение в зоне дефекта и оптимизирует процесс заживления.

Синтетический гидроксиапатит

Следующим представителем кальцийфосфатных соединений, используемых в стоматологии, является искусственный гидроксиапатит (НА), который впервые был представлен в 70-х годах.

Гидроксипатит $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ является главным минеральным компонентом костной ткани. На сегодняшний день известны около 150 видов гидроксипатита.

Синтетический НА может иметь керамическую или некерамическую основу и выпускаться в виде пористых блоков или в виде гранул.

Керамический НА очень устойчив к резорбированию. Уровень резорбции находится в диапазоне от 1 до 2% в год от общего объема внедренного материала [1, 7, 22].

С другой стороны некерамический НА более резорбируемый и даже выпускается в форме самотвердеющего цемента.

Синтетический НА имеют хорошую прочность на сжатие, но нестойки к циклическим нагрузкам, особенно к нагрузкам на изгиб. Синтетический НА выпускается в виде блоков, очень твердых, которым сложно придать нужную форму. Он не обеспечивает прорастание

фиброзных волокон и костной ткани и имеет намного выше модуль эластичности, по сравнению с костью [25]. Искусственный НА в форме пористых гранул стал применяться в сочетании с другими синтетическими костзамещающими материалами для увеличения их прочностных характеристик. Например, искусственный НА входит в состав такого материала, как *easy-graft CRYSTAL*® швейцарской компании DS.

Перспективы развития и усовершенствования синтетических костзамещающих материалов

Успехи, достигнутые в разработке синтетических биоматериалов, которые обладают остеокондуктивными свойствами, позволили уменьшить использование собственной и трупной кости в качестве остетропного материала – методик, которые имеют ряд существенных недостатков и ограничений.

Единственный недостаток, который присутствует у синтетических материалов, в отличие от аутогенного, аллогенного и некоторых ксеногенных материалов, заключается в том, что они не обладают остеоиндуктивными свойствами.

В последние годы ученые значительно продвинулись в понимании процессов восстановления костной ткани. Полученные знания имеют существенное значение для будущего развития технологий по управляемой регенерации костной ткани. Обнаружение остеоиндуктивных белков и других факторов роста привело к более детальному пониманию процессов пролиферации, дифференцировки и функции остеобластов. Благодаря этому появились более широкие возможности для направления процессов регенерации в нужное русло [15].

Стремление клиницистов создать наилучшие условия для восстановления костной структуры в каждом конкретном клиническом случае далеко не всегда могут быть реализованы. Мы еще не научились управлять остеогенезом. Регенерация костной ткани происходит не однотипно и часто желаемый результат оказывается недостижимым [1, 2, 3, 4].

Действительный интерес представляет целенаправленное воздействие на остеогенез, в результате чего костные дефекты замещаются не фиброзно-хрящевой соединительной тканью, на основе которой позднее сформируется костная ткань, а замещаются собственной костной тканью, сформированной на поверхности резорбируемых, остеокондуктивных, костзамещающих материалов с последующим процессом ремоделирования [2].

Каскад биологических реакций, ведущих к костной регенерации ткани, – сложный процесс. Он включает в себя стимулирование ответной реакции со стороны остеобластов и создания местной окружающей среды, которая способна поддержать этот ответ.

Очень важным моментом в достижении хорошего результата регенерации костной ткани является реставрация адекватного кровоснабжения и способности поддерживать стабильность окружающих структур.

В настоящий момент большинство костзамещающих материалов не имеют высокой биологической активности. Они используются как заполнители дефектов, так как обладают остеокондуктивными и остеоинтегративными свойствами.

Способность остеоотропных материалов стимулировать дифференцировку остеогенных клеток следует отнести к явлению остеиндукции. Та-

кая биологическая активность синтетических костзамещающих материалов может быть достигнута при введении в их состав – специальных аминокислот, факторов роста или морфогенетических белков.

В последние годы в зарубежной литературе появляются сообщения о достаточно новых подходах к регенерации костной ткани при замещении костных дефектов. В этих работах поднимаются вопросы о применении так называемых костных морфогенетических белков (КМБ), многие из которых обладают мощными остеогенными свойствами и могут быть использованы для ускорения процессов регенерации костной ткани. [37].

Самым многообещающим кандидатом на роль остеокондуктивного агента является костный морфогенетический протеин (КМБ-2), который входит в состав трансформирующего фактора роста (TGF-β), находящегося в α-гранулах тромбоцитов.

Однако для получения необходимого количества КМБ требуется значительный объем костной ткани. Так, из 1 кг костной ткани удается получить примерно 1–2 мг КМБ. Для получения больших количеств этого белка были использованы методы генной инженерии, то есть при помощи рекомбинантных технологий получены рекомбинантные формы КМБ в неограниченных количествах [38,39].

Тем не менее исследователи склоняются к мнению, что на данный момент использование КМБ-2 для улучшения регенерации костной ткани следует рассматривать, скорее, как потенциальную возможность, требующую дополнительной лабораторной и клинической проверки [40]. По их мнению КМБ-2 в форме рЧКМБ-2 (рекомбинантный человеческий КМБ-2) это фактор роста, который может



Рис. 2. Строение молекулы рЧКМБ-2

быть использован для увеличения объема костной ткани альвеолярного отростка перед имплантацией.

Ожидаемый механизм действия этого белка таков. КМБ-2 должен индуцировать регенерацию и ускорять формирование костной ткани. КМБ-2 демонстрирует высокие остеоиндуктивные свойства, что в свою очередь привлекает проостеогенные клетки и способствует их дифференцировке. То есть, главный эффект КМБ-2 (в том числе рЧКМБ-2) это стимуляция роста костной ткани путем увеличения числа дифференцированных клеток, в частности, остеобластов [41].

Общеизвестен факт, что поры являются своеобразными нишами для остеогенных клеток, поэтому материалы с открытыми пористыми системами очень привлекательны для факторов роста. Они особенно привлекательны для таких важных для регенерации костной ткани факторов, как PDGF (факторы, стимулирующие остеобласты) и VEGF (факторы, стимулирующие образование эндотелия сосудов).

Поэтому, очень важным моментом в применении любого фактора роста или костного морфогенетического белка (КМБ-2) является его использование в сочетании с пористым остеотропным материалом, который сам по себе не обладает остеоиндуктивными свойствами.

Такие остеоиндуктивные синтетические материалы, выступая в роли матрицы,

будут замедлять диффузию белка, привлекая к себе остеогенные клетки с последующей их адгезией и пролиферацией [26].

В будущем идеальный синтетический костзамещающий материал должен иметь структуру, обеспечивающую формирование новой собственной костной ткани и действовать как система доставки и удержания факторов, стимулирующих процесс регенерации. Естественно, одновременно с процессом регенерации должна идти и резорбция основного материала.

В настоящее время целый ряд научных центров проводят исследования по выявлению потенциальных возможностей различных модификаций остеотропных материалов, используя их в чистом виде либо в комбинации с биологически активными факторами.

Клинический пример использования синтетического остеотропного материала в комбинации с плазмой крови, богатой факторами роста

Пациентка Я., в возрасте 22 лет, обратилась в клинику с жалобами на припухлость и боли в области 36 зуба. Клинически было установлено значительное разрушение коронковой части 36 зуба, на котором ранее проводилось эндодонтическое лечение и была установлена пломба. На ортопантограмме и на КТ было обнаружено значительное разрушение костной ткани в области бифуркации

и верхушек корней 36 зуба. Зуб подлежал удалению.

При обследовании и сборе анамнеза были установлены следующие обстоятельства: пациентка – музыкант по профессии, много времени проводит за инструментом, т.е. ведет малоподвижный образ жизни; хрупкого телосложения с бледными кожными покровами лица. Анализ крови также указывал на возмож-

ные проблемы с репаративными функциями организма.

После согласования с пациенткой был принят следующий план лечения:

- удаление 36 зуба и заполнение лунок двух корней и костного дефекта в области бифуркации остеотропным материалом *easy graft*® CRYSTAL®.
- с целью улучшения замещения остеоиндуктивного материала на собственную кость

и предотвращения возможных проблем было принято решение использовать в качестве индуктора плазму, богатую факторами роста (PRGF), полученную из крови пациентки;

- через 6 месяцев после контрольной ортопантограммы предполагалось произвести забор костной ткани из области 36 зуба с установкой имплантата.

- после периода остеоинтеграции имплантата плани-



Рис. 3. КТ исходной ситуации



Рис. 4. Ситуация после удаления



Рис. 5. Приготовление PRGF и мембраны



Рис. 6. Материал вносится в костный дефект

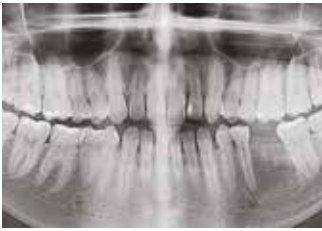


Рис. 7. Ортопантомограмма через 6 месяцев перед забором кости и установкой имплантата



Рис. 8. Ложе под имплантат



Рис. 9. Установка имплантата



Рис. 10. Установленный имплантат

рвалось закончить реабилитацию пациентки изготовлением металлокерамической коронки с фиксацией на установленный имплантат.

Перед удалением зуба у пациентки было взято 20 мл венозной крови и методом центрифугирования, в специальной центрифуге, были получены плазма, богатая факторами роста (PRGF), и фибриновая мембрана.

Результаты

Заживление раны прошло без каких-либо осложнений. Через 6 месяцев, в том месте, где планировалась установка имплантата, был произведен забор костной ткани.

В данном клиническом случае на ортопантомограмме, полученной через 6 месяцев после проведенного лечения, отмечается полная замена костьзамещающего материала *easy-graft® CRYSTAL* на собственную костную ткань. Хорошо сохранен уровень кости, нет традиционной потери костной ткани, наступающей после удаления корня зуба.

Гистологические исследования показали наличие вновь сформированной, утолщенной трабекулярной костной ткани.

Заключение и дискуссия

До сегодняшнего дня аутогенная кость и аллогенный костьзамещающий материал в некоторых клинических случаях продолжают оставаться источниками замещения

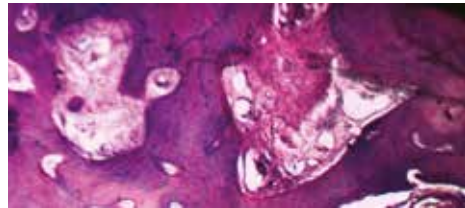
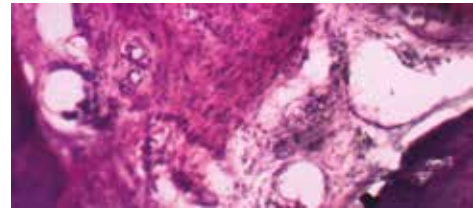


Рис. 11. Гистологические препараты тканей, извлеченных при установке имплантата. Окраска гематоксилин-эозин. Ув.х 40 и 100



костных дефектов. Аутогенная кость имеет самый высокий остеогенный потенциал, но процедура ее получения сложна и болезненна.

Аллотрансплантат является важнейшим источником костьзамещающего материала при больших структурных дефектах, где требуется большое количество материала.

Проблемы, возникающие при использовании этих двух материалов, явились причиной поиска альтернативных решений по замещению костных дефектов и создания адекватного объема костной ткани.

Предложенные синтетические костьзамещающие материалы обладают желаемыми механическими качествами, обладают хорошими остеокондуктивными и остеоинтегративными свойствами, но не обладают остеоиндукцией.

Поэтому введение в костный дефект материалов в сочетании с различными биоактивными остеоиндуктивными компонентами может способствовать улучшенной биоинтеграции и ускорять процесс формирования новой костной ткани.

Идеальный синтетический костьзамещающий материал

должен обеспечить максимально быстрое формирование костной ткани в дефекте, точно воспроизводящей механические и остеогенные свойства собственной кости. Одним из шагов в направлении создания подобного материала является комбинированное использование синтетических пористых остеотропных материалов совместно с биологически активными добавками, придающими вводимому материалу остеоиндуктивные свойства. Многими учеными и клиницистами были получены обнадеживающие результаты, свидетельствующие о перспективности такого подхода. Но в то же время для окончательных выводов необходимы дальнейшие исследования в этой области. Особый интерес представляют исследования сравнительной эффективности упомянутых остеоиндукторов, когда два сходных костных дефекта у одного и того же пациента замещаются материалами, как с ними, так и без них. Коллектив авторов работает в этом направлении, и полученные результаты станут предметом рассмотрения и обсуждения в последующих публикациях.

Литература

1. Васильев А.В. Котова-Лапоминская Н.В. Применение остеозамещающего материала «Биосит СР-Элкор» в хирургической стоматологии. Учебно-методическое пособие. Санкт-Петербург. 2004.
2. Albee FH, Morrison HF. Studies in bone growth, triple calcium phosphate as a stimulus to osteogenesis. *Ann. Surg.* 1920; 71: 32.
3. Anitua, E., Andia, I., Ardanza, B., et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb. Haemost.* 91: 4, 2004.
4. Anderson, J. M. The cellular cascades of wound healing. In J. E. Davies (Ed.), *Bone Engineering*. Toronto: em squared inc., 2000. P. 81–93.
5. Barchenko GN. Application of artificial calcium phosphate biomaterials in a traumatology and orthopedics. In the collection of works of the All-Russian Scientific and Practical Conference. 2010. P 3-5
6. Bell WH. Resorption rates of bone and bone substitutes. *Oral Surg.* 1964; 17: 650–7. Bhanot, S., and Alex, J. C. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial Plast. Surg.* 18: 27, 2002.
7. Buser D, Bornstein MM, Weber HP, Grütter L, Schmid B, Belsler UC: Early implant placement with simultaneous guided bone regeneration following single-tooth extraction in the esthetic zone: a crosssectional, retrospective study in 45 subjects with a 2- to 4-year follow-up. *J Periodontol* 2008, 79:1773-81.
8. Coetzee AS. Regeneration of bone in the presence of calcium sulphate. *Arch. Otolaryngol.* 1980; 106: 405–9.
9. L. Goldstein M., Dean D. D. and Boyan B. D.: Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation *J Periodontol* (2000) 71(8) : 1258-69.
10. Gross V, Brandes J. The ultrastructure of the interface between a glass ceramic and bone. *J. Biomed. Mater. Res.* 2009; 15: 291–305.
11. Havelin LI, Engesaeter LB, Espehaug B, Furnes O, Lie SA, Vollset SE. The Norwegian Arthroplasty Register: 11 years and 73,000 arthroplasties. *Acta Orthop. Scand.* 2000; 71: 337–53.
12. Hench LL, Wilson J. Surface active biomaterials. *Science* 2004; 226: 630–6.
13. Hollinger JO, Battistone GC. Biodegradable bone repair materials. *Clin. Orthop.* 1986; 207: 290–305.
14. Heimke G. Aluminium oxide. In: Williams D (ed.) *Concise Encyclopaedia of Medical and Dental Materials*. Oxford: Pergamon, 1990; 28–34.
15. Jensen SS, Broggin, N, Hjørting-Hansen E, Schenk R, Buser D: Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and β -tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs. *Clin Oral Implant Res* 2006, 17:237-243.
16. Jonck LM, Grobbelaar CJ. Ionos bone cement (glass ionomer): An experimental and clinical evaluation in joint replacement. *Clin. Mater.* 2000; 6: 323–59.
17. Lambrecht J. T., Glaser B. And Meyer J.: Bacterial contamination of filtered intraoral bone chips *Int J Oral Maxillofac Surg* (2006) 35(11) : 996-1000.
18. Mordenfeld A., Hallman M., Johansson C. B. and Albrektsson T.: Histological and Histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone *Clin Oral Implants Res* (2010)
19. Nair P. N., Luder H. U., Maspero F. A., Fischer J. H. And Schug J.: Biocompatibility of Beta-tricalcium phosphate root replicas in porcine tooth extraction sockets – a correlative histological, ultrastructural, and X-ray microanalytical pilot study *J Biomater Appl* (2006) 20(4) : 307-24.
20. Onishi H, Kushitani S, Yasukawa E et al. Particulate bioglass compared with hydroxyapatite as a bone graft substitute. *Clin. Orthop.* 2007; 334: 316–25.
21. Orsini G, Traini T, Scarano A, Degidi M, Perrotti V, Piccirilli M, Piattelli A: Maxillary sinus augmentation with Bio-Oss particles: A light, scanning, and Transmission Electron Microscopy study in man, *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2005, 74B:448-457.
22. Rogers GF, Greene AK. Autogenous bone graft: basic science and clinical implications. *J Craniofac Surg.* 2012 Jan; 23(1):323-7.
23. Schrooten J, Helsen JA. Adhesion of bioactive glass coating to Ti6Al4V oral implants. *Biomaterials* 2005; 74(1) 1461–9.
24. Schwartz Z., at all. Ability of deproteinized cancellous bovine bone to induce new bone formation *J Periodontol* (2000) 71(8) : 1258-69.
25. Strnad Z, Strnad J, Povysil C, Urban K. Effect of plasma sprayed hydroxyapatite coating on the osteoconductivity of commercially pure titanium implants. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2000; 15: 483–90.
26. Zechner W, Tangi S, Tepper G, et al. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometry study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2003; 18:15-22
27. Lewis G. Injectable bone cements for use in vertebroplasty and kyphoplasty: State of the art review. *J Biomed Mater Res B* 2005; 76:456–468.
28. Wang XP, Chen L, Xiang H, Ye JD. Influence of anti-washout agents on the rheological properties and injectability of a calcium phosphate cement. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater* 2007; 81B:410–418.
29. Wang XP, Ye JD, Wang H. Effects of additives on the rheological properties and injectability of a calcium phosphate bone substitute material. *J Biomed Mater Res* 2006; 78B:259–264.
30. Apelt D, Theiss F, El-Warrak AO, Ziinszky K, Bettschart-Wolfisberger R, Bohner M, Matter S, Auer JA, von Rechenberg B. In vivo behavior of three different injectable hydraulic calcium phosphate cements. *Biomaterials* 2004; 25:1439–1451
31. Barraleta JE, Grovera LM, Gbureck U. Ionic modification of calcium phosphate cement viscosity. Part II: Hypodermic injection and strength improvement of brushite cement. *Biomaterials* 2004; 25:2197–2203.
32. Burger EL, Patel V. Calcium phosphate as bone graft extenders. Accessed June 2008
33. Stephan B, Michael O. Injectable cements for vertebroplasty and kyphoplasty. In: Bohner M, editor. *Ballon Kyphoplasty*. Vienna: Springer; Medicine 2008, pp 143–148. Chapter 12.
34. Li DX at all/ Controllable release of salmon-calcitonin in injectable calcium phosphate cement modified by chitosan oligosaccharide and collagen polypeptide. *J Mater Sci Mater Med* 2007; 18:2225–2231.
35. Habib M, Baroud G, Gitzhofer F, Bohner M. Mechanisms underlying the limited injectability of hydraulic calcium phosphate paste. *Acta Biomater* 2008; 4:1465–1471
36. Hesarakı S, Moztaazadeh F, Sharifi D. Formation of interconnected macropores in apatitic calcium phosphate bone cement with use of an effervescent additive. *J Biomed Mater Res A* 2007; 83:80–87.
37. Suba Z, Takács D, Gyulai-Gaál S, Kovács K: Facilitation of β -tricalcium phosphate-induced alveolar bone regeneration by platelet-rich plasma in beagle dogs: a histologic and histomorphometric study. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants* 2004, 19:832-838.
38. Rohanizadeh R, LeGeros RZ, Harsono M, Bendavid A. Adherent apatite coating on titanium substrate using chemical deposition. *J Biomed Mater Res A* 2005, 72:428-438.
39. Nickel J, Dreyer MK, Kirsch T, Sebald W: The crystal structure of the BMP-2: BMPR-IA complex and the generation of BMP-2 antagonists. *J Bone Joint Surg AM* 2001, 83A:S7-S14.
40. Gaggl A, Schultes G, Müller WD, Kärcher H: Scanning electron microscopical analysis of lasertreated titanium implant surfaces – a comparative study. *Biomaterials* 2000; 21:1067–1073.
41. György E, Mihailescu IN, Serra P, Pérez del Pino A, Morenza JL: Crown-like structure development on titanium exposed to multipulse NdYAG laser irradiation. *Appl Phys A* 2002; 74:755–759.