

© БАЙТУС Н.А., 2014

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ ГИДРОКСИАПАТИТА В СТОМАТОЛОГИИ

БАЙТУС Н.А.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь

Резюме.

Сочетанные воспалительные заболевания апикального и маргинального периодонта (эндопериодонтит) являются одной из наиболее актуальных проблем в стоматологии, а также представляют серьезную медико-социальную проблему. Распространенность этой патологии остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению. На фоне высокой (94,5%) частоты встречаемости болезней периодонта у пациентов по обращаемости в возрасте от 18 до 89 лет распространенность деструктивных форм апикального периодонтита регистрируется более, чем у половины обследованных.

Статья посвящена использованию синтетических остеопластических препаратов в клинической стоматологии. Дана характеристика состава, свойств и механизма действия остеопластических материалов. Перечислены их основные и дополнительные компоненты. Рассмотрены и описаны такие понятия, как биологическая активность, остеоиндукция, остеокондукция. Перечислены свойства, которые должны иметь остеопластические материалы, предназначенные для введения в костный дефект. Систематизирована информация о наличии на медицинском рынке Республики Беларусь синтетических остеопластических препаратов на основе гидроксиапатита, их составе и возможности клинического применения в терапевтической стоматологии. Освещены возможности и перспективы использования конкретных остеоиндуктивных и остеокондуктивных материалов при заболеваниях апикального и маргинального периодонта, а также при их сочетанной патологии.

Ключевые слова: остеопластический материал, гидроксиапатит, эндопериодонтит, остеогенез, остеоиндукция, остеокондукция.

Abstract.

Concomitant inflammatory diseases of the apical and marginal periodontium (endoperiodontitis) are one of the most pressing problems in dentistry as well as a serious medicosocial problem. The prevalence of this pathology remains at a high level and has no tendency to decrease. Against the background of high (94,5%) incidence of periodontal diseases in appealing for help patients at the age from 18 to 89 years the prevalence of destructive forms of apical periodontitis is registered in more than half of the examined persons.

The article deals with the use of synthetic osteoplastic preparations in clinical dentistry. The characteristic of the structure, properties and mechanism of action of osteoplastic materials has been given. Their basic and supplementary components have been specified. Such concepts as biological activity, osteoinduction, osteoconduction have been considered and described. The properties that osteoplastic materials intended for insertion into the bone defect should possess have been listed. The information about the presence on the medical market of the Republic of Belarus of synthetic osteoplastic preparations based on hydroxyapatite, their structure and potential clinical application in dentistry has been systematized. The possibilities and perspectives of using specific osteoinductive and osteoconductive materials for the treatment of diseases of apical and marginal periodontium as well as of their concomitant pathology have been elucidated.

Key words: osteoplastic material, hydroxyapatite, endoperiodontitis, osteogenesis, osteoinduction, osteoconduction.

Сочетанные воспалительные заболевания апикального и маргинального периодонта (эндопериодонтит) являются одной из наиболее актуальных проблем в стоматологии, а

также представляют серьезную медико-социальную проблему [1]. Распространенность этой патологии остается на высоком уровне и не имеет тенденции к снижению. По результатам

собственных исследований установлено, что на фоне высокой (94,5%) частоты встречаемости болезней пародонта у пациентов по обращаемости в возрасте от 18 до 89 лет распространенность деструктивных форм апикального пародонтита регистрируется более, чем у половины обследованных [2]. Кроме того, эти поражения представляют собой достаточно агрессивные стоматогенные очаги инфекции, инициирующие очаговообусловленные соматические заболевания [3-6]. В повседневной практике при наличии эндопародонтита в 95% врачи направляют пациентов на удаление зубов [7]. Проблема выбора метода лечения данной патологии является трудноразрешимой в клинической стоматологии, так как данная категория пациентов наиболее сложно поддается консервативной терапии. В тоже время опыт лечения пациентов с сочетанной патологией апикального и маргинального пародонта незначителен и, как правило, направлен только на устранение патогенной микрофлоры из очага воспаления, не уделяя должного внимания регенерации утраченной костной ткани. Длительные клинические наблюдения за пациентами с эндопародонтитами свидетельствуют о необходимости применения остеорегенерирующих препаратов при проведении комплексной терапии.

Целью исследования является систематизация информации о наличии на медицинском рынке Республики Беларусь синтетических остеопластических препаратов на основе гидроксиапатита, их составе и возможности клинического применения в терапевтической стоматологии.

Методы

Проанализировав более 50 отечественных и зарубежных литературных источников, установлено, что основным компонентом остеопластических материалов (ОПМ), используемых в терапевтической стоматологии, является синтетический ортофосфат кальция – гидроксиапатит (ГА). В качестве дополнительных ингредиентов производители в состав препаратов вводят трикальцийфосфат (ТКФ), коллаген, факторы роста, и др.

Биологические свойства гидроксиапатита

Синтетические остеопластические препараты, применяемые в стоматологии, отно-

сятся к группе биологически активных средств, способных включаться в метаболические процессы костной ткани.

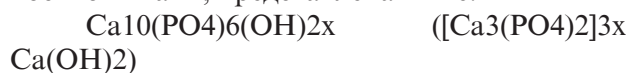
Биологическая активность - это способность синтетического материала активно взаимодействовать и образовывать с окружающими тканями непосредственную связь, проявляя остеокондуктивность и (или) остеоиндуктивность.

Остеокондуктивность - это способность материала к адгезии и связыванию остеогенных клеток, поддержанию процессов их пролиферации и дифференцировки. Происходит образование непосредственной связи с костной тканью и постепенное ее замещение новообразующейся.

Остеоиндуктивность - это способность материала индуцировать дифференцировку клеток в остеобразующие (хондроциты, остеообласты) из окружающих не костных тканей на его поверхности [8]. Возможно сочетание в одном препарате остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств.

Кроме того, остеопластические материалы, предназначенные для введения в костный дефект, должны обладать такими свойствами как: 1) биосовместимость - хорошая переносимость тканями и отсутствие реакций отторжения и воспаления; 2) биодеградация - после выполнения своей функции они должны быть полностью удалены посредством клеточной резорбции; 3) пористость - обеспечивающая проникновение клеток и сигнальных молекул, прорастание кости; 4) возможность стерилизации без изменения качеств; 5) доступность и низкая цена [9].

ГА относится к биологически активным материалам (БАМ), с поверхностно-активными свойствами, высокой биосовместимостью и сходной с костью кристаллической структурой. Являясь основой неорганического матрикса твердых тканей человека, ГА содержит химические элементы в таких же ионных формах, в которых они находятся в живых организмах, не вызывая реакции отторжения. Химическая формула ГА, входящего в состав костной ткани, представлена ниже:



Соотношение Ca/P в минеральной фазе костной ткани колеблется от 1,37 до 1,67 [10-12]. Индуцирующее действие ГА может быть

связано и с тем, что его частицы, обладающие высокой сорбционной активностью, притягивают морфогенетический белок костного матрикса [13]. Далее ГА постепенно растворяется в межклеточной жидкости до пластинчатого материала, который затем поглощается клетками костной ткани [14]. Материал регулирует обмен кальция и фосфора, усиливает пролиферативную активность остеобластов, стимулирует процессы репаративного остеогенеза в месте введения, снижает проницаемость клеточных мембран и сосудистой стенки, а также предотвращает развитие воспалительных реакций.

Вместе с тем рядом исследователей показано, что реакционная активность синтетического ГА в значительной мере зависит от величины удельной поверхности его частиц, что делает более перспективным применение мелкодисперсных форм синтетического ГА с увеличенной суммарной площадью поверхности его частиц [15]. Нанокристаллический ГА (наноГА) обладает повышенной способностью адсорбировать белки, необходимые для жизнедеятельности клеток, а также избирательностью по отношению к функциям клеток, образующих костную и фиброзную ткани, задерживает развитие воспалительной реакции в костной ране и имеет клеточную природу биодеградации. Ионы кальция, высвобождаясь из кристаллов ГА, являются пластическим материалом для костных клеток, однако их основная роль заключается в запуске механизмов репаративного остеогенеза и регулировании начала транскрипции матричной-РНК и синтеза белка [16]. Также ионы кальция участвуют в передаче нервных импульсов, в свертывании крови и других физиологических процессах. Основная часть синтетического ГА рассасывается в течение 6-10 месяцев, причем в губчатом слое резорбция происходит быстрее, чем в кортикальном.

Многие авторы признают необходимость применения препаратов на основе гидроксида кальция (ГК) при лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита. Однако, как показывает анализ литературы, использование ГК в терапии данной патологии имеет ряд недостатков и не так эффективно, как использование аналогичных препаратов на основе синтетического ГА [17].

Комбинация остеопластических материалов на основе гидроксиапатита

Наряду с чистым ГА существуют его комбинации. После введения в костный дефект остеопластические материалы способны репаративной регенерации окружающей ткани, собственно говоря, организуют ее, полностью деградируя, выполняя роль каркаса. За эти свойства подобные материалы и методы их применения были названы скаффолд-материалами.

Современная скаффолд-система, как правило, состоит из двух компонентов:

1. Минеральное вещество (гидроксиапатит, трикальцийфосфат и др.), выполняет функции источника минералов для новообразующейся ткани и служит для нее опорой, фиксирует циркулирующие в крови биологически активные вещества.

2. Биогенные компоненты (коллаген, хитозан, альгинат, хондроитинсульфат и др.) или синтетические полимеры (полилактат и др.), формируют трехмерную матрицу, на которой адгезируются полипотентные клетки [18].

Коллаген является вторым по величине процентного содержания компонентом костной ткани. Структурные особенности и свойства коллагена, который выполняет в организме механическую, питательную, защитную и репаративную функции, позволяют с успехом использовать его во всех областях медицины. Коллаген не токсичен, не канцерогенен, практически не антигенен, обладает хорошим регенерирующим действием, высокой биосовместимостью, способностью к структурообразованию, комплексообразованию с биологически активными и лекарственными веществами, биодеградации, а также рядом других полезных свойств [10].

Хитозан обладает антибактериальными, противогрибковыми и антивирусными и мукоадгезивными свойствами, способен поглощать биологические жидкости и помогать регенерации тканей, не вызывая аллергических реакций [19, 20].

Альгинаты оказывают заметное иммуномоделирующее действие за счет восстановления баланса иммунных реакций. В стоматологии используют альгинат кальция, который, кроме выше перечисленных свойств альгинатов, способен восстанавливать подвижность мобильных клеток (фагоцитов, лимфоцитов,

нейтрофилов); повышает содержание сывороточных иммуноглобулинов; покрывает повышенные потребности организма в солях кальция.

Сульфатированные ликоаминогликаны (сГАГ) – в физиологических состояниях представлены в виде комплексов с белками – протеогликаны, которые в костной ткани «захватывают пространство» для последующего ее восстановления. Костный матрикс зрелой кости содержит коллагены, неколлагеновые белки, гликопротеиды и протеогликаны, в состав последних и входят сГАГ [21].

Введение антибиотиков и глюкокортикоидов в остеокондуктивные биоактивные материалы расширяет область их применения.

Остеопластические препараты на основе гидроксиапатита

Помимо широкого использования ГА в челюстно-лицевой хирургии и травматологии в последние годы наметилась тенденция применения материалов на основе ГА в терапевтической стоматологии (эндодонтии, периодонтологии).

Так, среди синтетических остеопластических биоактивных материалов, обладающих остеокондуктивными свойствами, широкое распространение получили препараты на основе гидроксиапатита: «Гель Гидроксиапатит» «БелМедПрепараты» - Республика Беларусь, а также «КоллапАн», «ТрАпекс – Гель», «Индост» производства НПО «Полистом» - РФи др.

«Гель Гидроксиапатит» («БелМедПрепараты» - РБ) – это биоактивный нанокристаллический ГА на водной основе. Размеры его частиц варьируют от 16 до 30 нм и имеют сферическую форму. Содержание трикальцийфосфата в препарате около 18%. Материал относится к фармакотерапевтической группе - препараты кальция и предназначен для использования в хирургической стоматологии с целью введения в дефект костной ткани [22]. Возможно применение геля в клинике терапевтической стоматологии при лечении деструктивных форм периодонтитов [23].

НПО «Полистом» (РФ) предлагает остеопластический материал «Гидроксиапол» на основе гидроксиапатита и трикальцийфосфата. Препарат выпускается в виде порошка и гранул с размером частиц ГА от 0,005 до 40-60

мкм. «Гидроксиапол» показан для использования в эндодонтии и хирургической стоматологии.

Также НПО «Полистом» (РФ) производит композитные остеопластические материалы, состоящие из ГА и коллагена I типа препарат «КоллапАн». Материал представляет однородную композицию наночастиц ГА размером 20 нм коллагена I типа с антимикробными средствами (линкомицином, метронидазолом и т.д.). «КоллапАн» выпускается в виде гранул, пластин, геля на водной основе и рекомендован для использования в хирургической стоматологии, может применяться в терапевтической стоматологии для лечения деструктивных форм периодонтитов [6].

Этим же производителем предложен «ТрАпекс – Гель», состоящий из наночастиц гидроксиапатита (размер частиц от 11 до 37 нм), трикальцийфосфата, оксида цинка с комбинацией антимикробных и противовоспалительных составляющих (метронидозола, линкомицина, дексаметазона). Форма выпуска – стерильная паста в шприце с иглой 2×1,0 мл (2×1,5 мл). Материал предназначен для временного пломбирования корневых каналов при лечении деструктивных форм хронического апикального периодонтита и зубов с несформировавшимися корнями [24].

Серия остеопластических материалов под общим названием «Индост», («Полистом», РФ) представляют собой варианты композиций гетерофазного фосфата кальция и коллагена I типа, модифицированных включением в их состав комплекса факторов роста. Препараты выпускаются с размером частиц 100 мкм и соотношением гидроксиапатит-трикальцийфосфат как 7 к 3 или 5 к 5. Формы выпуска: гранулы, губка, пластины, гель на водной основе. Материалы «Индост» рекомендуются для использования в хирургической стоматологии, а также для лечения деструктивных форм периодонтитов консервативным методом [18].

Остеопластический препарат «Остим – 100» («Остим», РФ) содержит частицы гидроксиапатита размером 0,05 мкм с удельной поверхностью частиц 100-150 м²/г. Форма выпуска - 5%, 10%, 18%, 30% и 45% суспензия на водной основе. Материал показан для использования в хирургической стоматологии и терапевтической - для пломбирования корневых каналов при лечении деструктивных

форм хронического апикального периодонтита.

Синтетический гидроксиапатит используется и для консервативного лечения заболеваний маргинального периодонта в системе Vector (DURRDENTAL, Германия). Средний размер частиц ГА – менее 10 мкм. Препарат выпускается в виде суспензии на водной основе, предназначен для обработки периодонтальных карманов и полирования поверхности корня зуба с использованием ультразвука. Препарат оказывает влияние на восстановление костной ткани в периодонтальных карманах, ускоряя процесс выздоровления.

Фирма-производитель «Pierre Fabre Medicament Production» (Франция) представила препарат «Остеогенон». Форма выпуска – таблетки. 1 таблетка содержит: активный компонент: оссеин-гидроксиапатитное соединение (ОГС) – 830,00 мг сухой субстанции и неактивный: оссеин-гидроксиапатитная фракция (состоящая из липидов, лимонной кислоты, гликозаминогликанов) – около 95 мг. Рекомендован при комплексном лечении заболеваний, сопровождающихся деструкцией костной ткани [25].

Заключение

Таким образом, современные остеопластические препараты на основе синтетического гидроксиапатита характеризуются рядом положительных свойств, широкой распространенностью, удобством в работе и могут активно использоваться при лечении воспалительно-деструктивных заболеваний апикального и маргинального периодонта. Дальнейшие разработка, усовершенствование и клиническое использование отечественного препарата на основе гидроксиапатита позволят значительно улучшить эффективность и качество лечения данной патологии.

Литература

1. Дедова, Л. Н. Эндопериодонтит – новое в классификации болезней периодонта / Л. Н. Дедова, Ю. Л. Денисова, Л. А. Денисов // *Стоматолог.* – 2012. – № 3. – С. 16-21.
2. Марченко, Е. И. Остеоинтегрирующие материалы в терапевтической стоматологии / Е. И. Марченко, И. Г. Чухрай, Н. А. Байтус // *Вестник Витебского государственного медицинского университета.* – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 146-151.
3. Модина, Т. Н. Концепция «интеллектуальности» или информативности имплантированных материалов в пародонтологической хирургии / Т. Н. Модина, М. В. Болбат, В. А. Михайлова // *Клиническая стоматология.* – 2007. – № 1. – С. 50-52.
4. Тканевая инженерия в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Т. Н. Модина [и др.] // *Dental Market.* – 2007. – № 2. – С. 53-56.
5. Новые технологии в комплексном лечении пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом / Т. Н. Модина [и др.] // *Пародонтология.* – 2005. – № 1. – С. 46-49.
6. Моисеенко, С. А. Практическое использование препарата «Коллапан» в эндодонтическом лечении периодонтита / С. А. Моисеенко, М. Е. Абрамова, Р. Ш. Асватуллин // *Эндодонтияtoday.* – 2010. – № 1. – С. 57-58.
7. Чернявский, Ю. П. Мультидисциплинарный подход в терапии эндопериодонтитов / Ю. П. Чернявский, В. П. Кавецкий // *Интегративная медицина в челюстно-лицевой хирургии и стоматологии : сб. тр. науч.-практ. конф. с международ. участием «Паринские чтения – 2014»*, Минск, 10-11 апр. 2014 г. – Минск, 2014. – С. 542-544.
8. Delivery of recombinant human bone morphogenetic protein-2 using a compression-resistant matrix in posterolateral spine fusion in the rabbit and in the non-human primate / D.Y. Suh [et al.] // *Spine.* – 2002 Feb. – Vol. 27, N 4. – P. 353-360.
9. Шишацкая, Е. И. Клеточные матрицы из резорбируемых полигидроксиалкоанотов / Е. И. Шишацкая // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 68-75.
10. Tissue engineering and cell therapy of cartilage and bone / R. Cancedda [et al.] // *Matrix Biology.* – 2003 Mar. – Vol. 22, N 1. – P. 81-91.
11. Gross, K. A. Biomedical Application of Apatites / K. A. Gross, C. C. Berndt // *Reviews in mineralogy and geochemistry.* – 2002. – Vol. 48, N 1. – P. 631-672.
12. Hench, L. L. Third-Generation Biomedical Materials / L. L. Hench, J. M. Polak // *Science.* – 2002 Feb. – Vol. 295, N 5557. – P. 1014-1017.
13. Возможность получения гидроксиапатита заданного фазового и гранулометрического состава, с различной степенью закристаллизованности / А. А. Захарова [и др.] // *Новое в стоматологии.* – 2000. – № 7. – С. 80-82.

14. Безруков, В. М. Гидроксиапатит как субстрат для костной пластики: теоретические и практические аспекты проблемы / В. М. Безруков, А. С. Григорьян // *Стоматология*. – 1996. – Т. 75, № 5. – С. 7-12.
15. Зуев, В. П. Сравнительная характеристика стимуляторов репаративного остеогенеза в заболеваниях тканей пародонта / В. П. Зуев [и др.] // *Стоматология*. – 1996. – № 5. – С. 31-34.
16. Абоянц, Р. К. Гапкол – новый остеопластический материал / Р. К. Абоянц, Л. П. Истранов, А. Б. Шехтер // *Стоматология*. – 1996. – № 5. – С. 23-25.
17. Байтус, Н. А. Современный взгляд на выбор материалов при лечении хронических воспалительно-деструктивных процессов тканей апикального периодонта / Н. А. Байтус // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 171-178.
18. Десятниченко, К. С. Тенденции в конструировании тканеинженерных систем для остеопластики / К. С. Десятниченко, С. Г. Курдюмов // *Клеточная трансплантация и тканевая инженерия*. – 2008. – Т. 3, № 1. – С. 62-68.
19. Активизация репаративного остеогенеза с помощью биоактивных резорбируемых материалов – кальций-фосфатной биокерамики и комплексного препарата «КоллапАн» / Г. Н. Берченко [и др.] // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2000. – № 2. – С. 96.
20. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияния некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного остеогенеза / Г. Н. Берченко [и др.] // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН*. – 2006. – № 4. – С. 327-332.
21. *Гистология : учеб. для вузов / под ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Чельшева*. – М. : ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 672 с.
22. Коваленко, А. Ю. Общая и местная реакция на имплантацию препарата «Гель Гидроксиапатита» при ложных суставах и длительно не срастающихся переломах трубчатых костей / А. Ю. Коваленко, О. П. Кезля // *Медицина*. – 2010. – № 1. – С. 91-94.
23. Байтус, Н.А. Способ лечения апикального периодонтита / Н.А. Байтус, Е.И. Марченко, И.Г. Чухрай // *БелМаПО, Рационализаторское предложение №4 от 16.03.2011*.
24. Оценка эффективности лечения деструктивных периодонтитов остеопластическим материалом ТрАпекс-гель / В. М. Дуров [и др.] // *Стоматология*. – 2011. – № 1. – С. 30-33.
25. Омарова, Х. О. Характеристика плотности костной ткани челюстей в динамике лечения пародонтита «Остеогеноном» / Х. О. Омарова, Н. Г. Дмитриева // *Пародонтология*. – 2004. – № 4. – С. 16-19.

Поступила 14.04.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

Сведения об авторах:

Байтус Н.А. – аспирант кафедры терапевтической стоматологии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г.Витебск, ул.Правды, д.66, к.1, кв.143. Тел. моб.: +375 (29) 714-29-72, e-mail: nina.belarus@mail.ru – Байтус Нина Александровна.