

УДК 615.477.2:615.465:617.3-003.96-091

БИОЛОГИЧЕСКАЯ СОВМЕСТИМОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ НА ОСНОВЕ МЕТАЛЛОВ, ПРИЧИНЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ (ОБЗОР ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

Рожнова О.М., Павлов В.В., Садовой М.А.

Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор подходов к оценке биосовместимости медицинских изделий на основе металлов и сплавов, поиск путей преодоления низкой приживляемости имплантируемых конструкций. Имплантация искусственными материалами позволяет вернуть утраченную функциональность органов и тканей человека и на сегодняшний день не имеет конкуренции. Преимущество использования металлов и сплавов в имплантируемых конструкциях заключается в их высокой надежности при эксплуатации, длительном сроке службы, большой функциональности. Характер взаимодействия организма человека и импланта оказывает влияние на ресурсоемкость и износостойкость конструкций. Научные изыскания производителей медицинских имплантов на современном этапе направлены на получение материалов, которые не будут оказывать отрицательного влияния на организм человека и обеспечат максимальную приживаемость при их использовании. В то же время данные, приведенные в статье, свидетельствуют о том, что попытки придать более высокие биосовместимые свойства материалам, как правило, сводятся к освоению новых методов обработки поверхности и модуляции химического состава имплантов. При этом мировая литература демонстрирует отсутствие системного подхода к изучению проблемы повышенной чувствительности пациентов к различным металлам и сплавам («металлическая» гиперсенсбилизация), следствием чего является возникновение таких осложнений как развитие асептического воспаления и инфекционных осложнений, нестабильность конструкций, утрата функциональности. В связи с этим необходим поиск путей повышения биологической совместимости материалов, используемых в медицине, основанных на оценке механизмов иммунной защиты и разработке алгоритма предоперационной подготовки пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: биосовместимость, металлическая аллергия, импланты, медицинские материалы.

Введение

Биологическая совместимость – термин, широко используемый в современном медицинском материаловедении. Во время 2-й Согласительной конференции в Ливерпуле (Великобритания), биосовместимость была определена как «способность материала для выполнения заложенного предназначения с соответствующей реакцией организма хозяина» («the ability of a material to perform with an appropriate host response in a specific application»). Установлены критерии, определяющие биосовместимость материалов: отсутствие токсического, иммуногенного действия, генотоксического и канцерогенного эффекта, биосо-

вместимые материалы не должны провоцировать развитие инфекционных заболеваний, вызывать развитие местной воспалительной реакции и нарушать функцию тканей, при этом они должны обеспечивать сохранность своих функциональных характеристик в течение всего срока службы [1].

Биосовместимый материал не может быть полностью «инертным», каждое изделие медицинского назначения обладает определенной реактогенностью, т.е. вызывает реакцию окружающих тканей, и направленность реакции организма хозяина должна являться решающей в вопросах выбора материала при медицинском использовании. При имплантации биоматериалов, прежде всего, необходимо считаться с их возможным общим, генерализованным влиянием на организм в целом, а также функционированием

✉ Рожнова Ольга Михайловна, тел. 8-913-926-1198;
e-mail: gen_array@mail.ru

удаленных от импланта органов и систем. Например, микропримеси в титановых конструкциях, например железо и хлор, легирующие компоненты титановых сплавов, такие как ванадий и алюминий, не только не способствуют биосовместимости, но и, накапливаясь в тканях, могут оказывать токсическое воздействие на организм больного и вызвать нестабильность компонентов эндопротеза [2]. Термин «биосовместимость» распространяется не только на биоматериал и имплантат в целом, но и на продукты деструкции биоматериала или биодеградации [3].

Модифицируя свойства биоматериала (химические, поверхностные, физические и др.), можно вмешиваться в течение вызываемой ими реакции, приспособив ее к тем задачам, ради которых проводится имплантация биоматериала, тем самым, изменяя его биосовместимость. При одном и том же химическом составе можно получить материал, в котором будут присутствовать наряду с биосовместимыми фазами и несовместимые или же материал с минимальной способностью к взаимодействию с физиологической средой. Знание процессов, которые происходят при синтезе материала, и способность управлять ими, дают возможность получить материал с заданными свойствами [2, 4]. Врачу в каждом клиническом случае необходимо иметь представление о том, какими свойствами должен обладать материал для обеспечения нужного уровня взаимодействия с тканями для конкретного клинического случая [5].

В настоящее время разрабатывается и выпускается на рынок большое количество имплантов и конструкций, характеризующихся разным химическим составом материала, способом обработки и т.д., тем не менее, широкий диапазон применяемых конструкций не позволяет избежать значительного числа осложнений, самым частым из которых является нестабильность компонентов этих конструкций.

Металлы и сплавы, применяемые при изготовлении медицинских конструкций

Титан – металл, чаще всего используемый при производстве медицинских имплантов, инструментария, инструментов. Организм человека хорошо переносит конструкции из титанового сплава. Они устойчивы к коррозии в агрессивных средах человеческого тела, на их поверхности образуется оксидная пленка, которая препятствует выходу ионов импланта в организм. Титановые сплавы очень прочные (прочнее, чем хром, никель, нержавеющей стали) и способны выдерживать большую нагрузку. При стерилизации имплантатов и медицинских инструментов из таких

сплавов их поверхности не разрушаются. Точечная коррозия наблюдается у титановых сплавов лишь после пребывания в течение нескольких суток в 10%-й спиртовой настойке йода. Первый опыт использования титановых сплавов для хирургических инструментов относится к 60-м гг. XX в. В течение десятков лет в медицине применяется нелегированный титан, выпускаемый по европейскому стандарту ISO 58322.

Т. Harloff, W. Höhle и соавт. в 2010 г. использовали спектральный анализ в качестве диагностического инструмента для анализа различных сплавов титана с целью определить процент компонентов сплава и примеси [2], которые, как известно, вызывают развитие гиперчувствительности. Различные материалы, такие как губки титана, TiAl6Nb7, Ti21SRx, TiAl6V4 (кованные сплавы), TiAl6V4 (литейный сплав), TiZrF, чистый титан и йодид титана анализировали на наличие элементов, связанных с аллергическими реакциями. Все образцы материала

импланта содержали отслеживаемое количество Be, Cd, Co, до максимум 0,001 мас. (мас.%), Cr – до 0,033 мас.%, Cu – до 0,007, Hf – до 0,035, Mn – до 0,007, Ni – до 0,031, а Pd – до 0,001 мас.%, таким образом, эти металлы могут быть классифицированы как «примеси» [2, 3] (таблица).

Преимущество использования выше перечисленных металлов заключается в их высокой устойчивости к коррозии, отсутствии известных канцерогенных рисков и высокой степени биосовместимости. Однако небольших количеств этих металлов может быть достаточно для развития у пациентов реакций гиперчувствительности [6, 7]. Анализ имеющихся литературных данных на сегодняшний день подтверждает, что аллергический компонент реакций скорее развивается за счет примесей в составе материала импланта, а не самого титана, который по-прежнему остается металлом выбора при бесцементной фиксации [1, 8–11]. Достоверных данных, подтверждающих выраженную реактивность тканей человека на титан, в настоящее время нет. Связано это во многом со сложностью постановки чистого эксперимента (заинтересованность подлежащих тканей и коммитированность иммунных реакций организма хозяина). Поверхность титановых имплантов покрыта оксидом титана, в достаточной мере инертным материалом, однако при коррозии поверхности импланта контакт с живой тканью приводит к аугментации за счет проникновения в нее электронов, нарушению локального метаболизма, развитию локального и системного воспалительного ответа за счет активации цитокинового и клеточного ответа [12–15].

Элементный состав некоторых типов сплавов (по Huber M., Reinisch G. [1] в соответствии с данными американской ассоциации ASTM International)						
Элемент, %	CoCrMo (1)	CoCrMo (2)	Stainless Steel Grade I/II (max) (3)	Stainless Steel (max) (4)	Stainless Steel (max) (5)	Ti6Al4v (6)
Aluminium		00.30				5.56.50
Borum		00.01				
Carboneum	00.35	00.35	0.08/0.30	0.03	0.08	0.08
Chromium	27.030.0	27.030.0	17.019.0/17.019.0	17.019.0	19.522.0	
Cobaltum	Balance	Balance				
Cuprum			0.50/0.50	0.50	0.25	
Hydrogenium						0.012
Ferrum	00.75	00.75	Balance/ Balance	Balance	Balance	0.25
Magnesium	01.0	01.0	2.0/2.0	2	2.04.25	
Molybdaenum	5.07.0	5.07.0	2.03.0/2.03.0	2.253.0	2.03.0	
Niccolium	01.0	01.0	13.015.5/13.015.5	13.015.5	9.011.0	
Nitrogenium		00.25	0.10/0.10	0.10	0.250.8	0.05
Oxygenium						0.13
Phosphorus			0.025/0.025	0.025	0.025	
Silicium	01.0	01.0	0.75/0.75	0.75	0.75	
Sulfur		00.019	0.010/0.010	0.010	0.010	
Titanium						Balance
Wolfram		00.20				
Vanadium						3.54.5

Примечание. (1) ASTM F7592 – кобальт-хром-молибденовый сплав; (2) ASTM F7598 – кобальт-хром-молибденовый литой сплав; (3) ASTM F13892 – нержавеющая сталь и стальная проволока (special quality); (4) ASTM F13996 – кованый хром-никель-молибденовый стальной лист; (5) ASTM F1586 – кованая усиленная азотом хром-никель-магний-молибденовая нержавеющая сталь; (6) ASTM F136962 – кованый титан-алюминий-ванадий ELI сплав (R56401).

Методы обработки материалов при изготовлении медицинских имплантов, оказывающие влияние на биосовместимость с тканями организма человека

Большое влияние на реактивность и реактогенность импланта оказывает микрорельеф его поверхности, причем качество подготовки должно определяться теми тканями, с которыми будет контактировать имплант, а также длительностью нахождения в организме [12, 13]. Анализ литературных данных по вопросу методов обработки поверхности титановых имплантов выявил широкие возможности для модификации, направленные на придание им определенных свойств, в частности на увеличение площади контакта имплантов, соприкасающейся с костью. Так, для изделий с длительными сроками пребывания в организме, особенно контактирующих с мягкими тканями, требуется минимизировать их химическое воздействие на организм, поэтому необходима поверхность с предельно низкой шероховатостью для уменьшения площади контакта с тканями. Снижение высоты микрорельефа позволяет пропорционально уменьшить приведенную поверхность контакта. Учитывая, что процессы биохимического взаимодействия имплантов с тканями развиваются на клеточном уровне, требования к шероховатости вполне оправданы [8, 16]. Если предполагается, что имплантаты будут контак-

тировать с костной тканью, то в этом случае стремятся изготавливать их с развитым микрорельефом поверхности, чтобы увеличить площадь контакта и повысить способность к интеграции с костной тканью. Это качество поверхности хорошо изучено и широко используется. Поверхность имплантата должна в максимальной степени обеспечить его функционирование в различных тканях организма, и придание ей максимально возможной биосовместимости является главной задачей при изготовлении имплантата [9].

Изменение площади контакта поверхности имплантата с биологическими тканями и средами, а также увеличение свободной поверхностной энергии создают благоприятные условия для молекулярной адгезии, захвата белков, компонентов крови, что ведет к наиболее полной и прочной интеграции. Рассчитано, что максимальная емкость модельных титановых имплантов по белку составляет 90 нг/см^3 [6], а время насыщения поверхности имплантов составляет 4 ч. Однако обработанная известными способами поверхность зачастую является носителем остаточных микро- и макронапряжений, усталостных микро- и макротрещин, шаржированных зерен абразива, что ведет к снижению биосовместимости имплантата [12, 13, 17]. M. Rüger, T.J. Gensior, C. Herren была названа одна из причин нарушений взаимодействия титанового эндопротеза и окружающих тканей, основанная на технологии изготовления имплантата. Так, для улучшения шероховатости поверхности и механического взаимодействия с костью, титановые

протезы подвергаются пескоструйной обработке частицами Al_2O_3 [13]. При эксплуатации эндопротеза частицы Al_2O_3 на поверхности его компонентов являются так называемым третьим телом и одной из важных причин абразивного износа при артикуляции эндопротезов имплантатов. Последствиями такого износа становятся воспаление, боль и, в конечном счете, асептическое расшатывание и разрушение импланта [7, 8].

Существующие в промышленности методы модификации (пескоструйная обработка, ультразвуковая, электроэрозионная, совмещенная электроэрозионная и ультразвуковая, травление и т.д.) направлены на улучшение свойств имплантов на основе титана. Однако следует учитывать, что биологическое взаимодействие внутренних сред организма и имплантов, работоспособность и их клиническая эффективность изучены, в основном, эмпирическим путем на моделях животных и в клинических исследованиях [1, 18].

Оксисленные импланты

Существует ряд экспериментальных и клинических данных о так называемых окисленных имплантах, которые покрыты устойчивой оксидной пленкой. При этом свойства поверхности импланта при покрытии различными оксидами титана и остеоинтеграционный механизм окисленного имплантата остаются малоизученными. В работах Y.T. Sul, C. Johansson, E. Byon, T. Albrektsson были предложены два основных механизма остеоинтеграции окисленных имплантатов – так называемая механическая блокировка через прорастание костной ткани в поры или другие неровности поверхности и биохимическое склеивание (термин встречается в работах многих зарубежных авторов), или биохимическое взаимодействие [16, 17]. Свойства поверхностных оксидов имеют аналитические отличия, были также установлены отличия во взаимодействии поверхности имплантатов с живой здоровой тканью [9, 12, 16]. В работах ряда авторов было изучено влияние химического состава поверхности импланта на костную реактивность, исследованы биохимические механизмы взаимодействия окисленных биологически активных покрытий с живой тканью в эксперименте. Исследование проведено на двух группах окисленных имплантатов. Одна группа состояла из оксида титана с включенными в состав ионами магния ($MgTiO$ импланты), другая группа – из TiO_2 . Результаты показали более эффективное использование $MgTiO$ имплантов, что доказывает влияние поверхностных свойств окисленных имплантов на костную реактивность [1, 9]. Оптимальная химия поверхности, по мнению авторов, должна состоять при-

мерно из 9% магния при относительной концентрации атомов в матрице оксида титана и иметь толщину оксида приблизительно от 1000 до 5000 нм, пористость около 24%, а шероховатость поверхности около 0,8 мкм, кристаллическая структура оксида должна быть смесью anatase и rutile фазы кристаллов. Данное исследование не исключает возможных синергетических эффектов на границе кость–имплант в зависимости от толщины оксида, микропористой структуры, кристаллической структуры и шероховатости поверхности.

Механические свойства имплантов должны быть близки к таковым окружающей костной ткани [16, 17]. Имплантат должен быть настолько плотно зафиксирован в костной ткани, насколько этого требуют статические и динамические нагрузки. Также упругие деформации имплантата должны стимулировать остеогенез оперированной костной ткани. Однако в случае развития несовместимости с биологической тканью эти условия достижимыми не являются за счет образования вокруг имплантата мягкой фиброзной капсулы [10]. Тем не менее, керамика в сравнении с титаном считается более инертным материалом для локальной и системной реактивности организма человека [12, 19].

Биомеханика и ее роль в биосовместимости имплантов

Поскольку импланты интегрированы в костно-мышечную систему организма, они не только сами находятся под воздействием постоянно возникающих статических, циклических и спонтанных механических нагрузок, но и передают воздействие на окружающую костную ткань. Характер передачи усилий зависит, прежде всего, от биомеханических свойств материалов и определяется механическими свойствами (такими как упругость, пластичность, жесткость, характер деформации во времени, прочность, твердость, износостойкость). Важна также конструкция импланта, которая обеспечивала бы допустимые напряжения в кости. Поэтому материалы, предназначенные для их изготовления, должны обладать высокой биосовместимостью и механическими свойствами, обеспечивающими их толерантность к костной ткани [3, 16].

Самым проблемным с точки зрения сочетания прочностных, трибологических и биологических характеристик является шарнирное соединение эндопротезов сустава [18]. На данный момент материала, удовлетворяющего всем необходимым требованиям с точки зрения соответствия и биомеханики, и биосовместимости для изготовления пары трения, по мнению ряда авторов, не существует. Многочисленные

работы указывают также на то, что гранулематозное воспаление с разрушением костной ткани вокруг компонентов эндопротеза чаще встречается в случаях применения металл-полимерных эндопротезов. Практически единственный сплав, который используется для изготовления пары трения из металла, – кобальт-хромовый [1, 3, 18]. Одним из его наиболее важных преимуществ является высокая стойкость к истиранию, что обеспечивает длительную эксплуатацию трущихся поверхностей. Кроме того, литые сплавы обладают высокой коррозионной устойчивостью [3, 11]. Пары трения металл-металл долгое время были популярным решением при тотальной замене сустава и единственным доступным вариантом при замене одной из несущих поверхностей [18]. Причиной для беспокойства при использовании пары металл-металл стали биологические последствия выделения металла из этих поверхностей, выражающиеся как в локализованном тканевом ответе (включая реакции гиперчувствительности замедленного типа у ряда пациентов), так и в потенциальных общих эффектах (таких как хронически повышенная концентрация кобальта и хрома в сыворотке крови) [3].

Прогрессивной в этом смысле некоторыми авторами считалась стратегия, направленная на снижение нагрузки на несущую поверхность и связанного с ней выделения металла в окружающие эндопротез ткани, что, в свою очередь, будет смягчать проблему биологического ответа на металлические продукты износа [20]. Свои ожидания авторы связывали с металл-металлической парой трения третьего поколения, где используются головки большого (более 36 мм) диаметра [18]. Стендовые испытания показали высокую износостойкость такой пары, что определяет долговечность работы в организме человека. Тем не менее, проблема, связанная с влиянием частиц металла на окружающие ткани и организм в целом, остается [3, 7]. По данным авторов, скорость износа в различных парах трения варьирует. Так, в паре трения металл-полиэтилен износ полиэтилена составляет 0,205 мм в год, а в паре трения металл-металл – 0,002 мм в год. Частицы титана, сплавов титана и сплавов хрома даже в низких концентрациях стимулируют пролиферативную активность фибробластов. Аналогичное влияние на фибробласты обнаружено и у частиц полиэтилена. Все это способствует развитию фиброзной капсулы и снижению стабильности фиксации имплантата. При этом большую роль играет размер частиц износа: учитывая наноразмерность частиц, естественная реактогенность материала в этом случае превращается в патогенную [21].

В последнее время встречается большое количество публикаций о создании новых, обладающих высокой биосовместимостью сплавов металлов для изготовления медицинских изделий, имплантов, инструмента и инструментария. Появление новых сплавов позволило избежать использования Ni, обладающего высокой аллергенностью [2, 22]. Так, замена Ni на N в изделиях из нержавеющей стали (FeCrN, FeCrMoN и FeCrMnMoN) сохраняет стабильность аустенитной фазы, коррозионное сопротивление, магнетизм и обрабатываемость [6]. Высокая прочность этих сплавов открывает новые возможности для снижения размеров имплантов и позволяет использовать их в ограниченном анатомическом пространстве, например, коронарные стенты с более мелкими ячейками [6]. В новых CoCr сплавах увеличено содержание C, добавлены Zr и N, что позволило достичь оптимального дисперсионного твердения сплава и сформировать мелкие и карбидные распределенные фазы, которые, в свою очередь, улучшают износостойкость литых карбидов [8, 23]. Напротив, для деформируемых сплавов CoCr добавление N и подавление карбидов и интерметаллидные отношения приводят к получению требуемой работоспособности. В TiNb системах, таких как Ti₂₉Nb₁₃Ta_{4.6}Zr и Ti₃₅Nb₄Sn, модули упругости могут быть уменьшены до 50–60 ГПа, которые являются ближе к кортикальной кости (10–30 ГПа) [24].

Технологии разработки металлических биоматериалов постоянно совершенствуются. Создание пористой структуры дополнительно уменьшает модуль упругости, чтобы получить показатели максимально близкие к кортикальной кости путем спекания порошков, с использованием метода пространственной фиксации, разложения с помощью пенообразователей и быстрого прототипирования. В современной промышленности наиболее перспективными направлениями при разработке металлических материалов с пористой структурой для создания биосовместимых конструкций считаются: сочетание быстрого прототипирования с литьем по выплавляемым моделям, с порошковым спеканием и 3D осаждением волокна, а также селективного лазерного плавления. Таким образом, процесс изготовления имплантов и модификация поверхности, направленные на увеличение биосовместимости имплантата, в той или иной степени способствуют повышению остеointegrативных свойств. Однако значительное количество сплавов, используемых в производстве медицинских имплантов, способствует развитию осложнений, связанных с измененной реактивностью тканей [8, 21].

Взаимодействие в системе имплант-организм хозяина

В многочисленных зарубежных исследованиях реакции гиперчувствительности на искусственные материалы, в частности на металлические компоненты, которые используются в ортопедической хирургии, описаны в виде экземы, крапивницы, постоянных отеков периимплантной зоны, стерильного остеомиелита и случаев асептического имплантита [1, 2, 18]. По мнению многих авторов, классическими контактными аллергенами среди металлов являются никель, кобальт и хром [1, 8, 22]. Тем не менее, популяционное соотношение сенсибилизации приходится до 12% на никель, до 5% – на кобальт и хром [19, 25]. Существует сложность в постановке диагноза аллергического периимплантита и документирования сенсибилизации на тот или иной вид модельного импланта. Точных сведений о частоте таких реакций в настоящее время нет. P. Thomas и соавт. сообщили о случаях периимплантита при эндопротезировании с сопутствующей Т-лимфоцитарной инфильтрацией в области протезирования [19, 25]. В 1970-х гг. также были описаны очевидные аллергические реакции на кобальт-хромовые литые компоненты протеза Макки–Фаррар [14].

Индивидуальная чувствительность на тот или иной металл может быть очень разнообразной. Так, никель даже в незначительных количествах способен вызывать контактные экземы у сенсибилизированных пациентов [19, 25]. Были описаны случаи экземы при использовании кардиостимулятора из титана [23, 25]. Lalor с соавт. проанализировали гранулемную ткань от пяти пациентов, которым выполнена ревизия по поводу несостоятельности компонентов суставов. В тканях гранулем был обнаружен, прежде всего, титан. Этим пациентам проведены тесты на сенсибилизацию к титану с использованием разбавленных растворов солей титана, результаты в данном исследовании были отрицательные.

Так, например, в литературе был описан клинический случай пациентки, которой была выполнена задняя поясничная декомпрессия и фиксация металлоконструкциями по поводу поясничной межпозвонковой грыжи L4-S1. Операция принесла значительный клинический эффект, связанный с разрешением неврологических нарушений и исчезновением болевого синдрома. Однако в течение 35 мес после операции у пациентки появились выраженные неврологические нарушения с парезом нижних конечностей, нарушением функций сфинктеров и появлением болевого синдрома [26]. Патологические симптомы сопровождались повышением уровня острофазовых белков, а при

лучевой диагностике наблюдались признаки остеолитической и функциональной несостоятельности конструкций в зоне имплантации. Биопсия тканей показала выраженную лимфоцитарную инфильтрацию при отсутствии признаков инфекционного осложнения. Результаты, полученные с использованием кожного тестирования, свидетельствовали о том, что кожная чувствительность к металлам не всегда коррелирует с чувствительностью тканей при имплантации, что может быть связано с формированием «металлической» чувствительности при длительном контакте импланта с окружающими тканями. В исследованиях M. Nuher и соавт. аналогичный случай был описан у 37-летнего пациента с эндопротезированием тазобедренного сустава кобальт-хромовым протезом [3]. Пациенту после развития осложнений, связанных с асептическим воспалением и нестабильностью протеза, были проведены исследования, подтвердившие лимфоцитарную инфильтрацию периимплантной зоны, перегруппировку Т-клеточных рецепторов и высокий уровень ИЛ6 и IFN- γ [3], данные кожного тестирования свидетельствовали в пользу реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Реактивность тканей организма человека по отношению к имплантируемым устройствам на основе металлов и сплавов

Реактивность тканей пациента по отношению к имплантируемым ортопедическим конструкциям будет во многом зависеть от преморбидного состояния костной ткани. Многочисленные исследования аллергических реакций на металлические конструкции, используемые в травматологии и ортопедии, свидетельствуют о заинтересованности регуляторных механизмов, формирующих иммунный ответ и участвующих в процессах клеточной дифференцировки, регуляции клеточного цикла клеток костной и соединительной ткани [14]. Для изучения явления металлической аллергии и коммитированности иммунных клеток на сегодняшний день ряд исследователей используют оценку доминирующих клеточных типов по экспрессии поверхностных маркеров, например, CD3/(HLADR)CD4⁺/(CD45RA⁺), CD16⁺, CD57⁺, CD56⁺ на поверхности клеток лимфоцитарного ряда, доминирующий клеточный тип CD16⁺-нейтрофилы, преобладающие также у пациентов с ревматоидным артритом, CD14⁺-макрофаги и CD3⁺CD45RO⁺-Т-клетки при металлической гиперчувствительности [10, 14]. В ряде исследований проведен анализ степени зрелости Т- и В-лимфоцитов, оценка врожденного иммунитета: моноциты CD14/CD16 дендритные клетки CD11b⁺ HLADR⁺

CD11c⁺ CD14⁻ /CD14⁺(mDC). Таким образом, авторы указывают на формирование системного генерализованного ответа по механизму гиперчувствительности замедленного типа [14, 15]. Многие исследователи использовали в своих работах тест подавления миграции лимфоцитов LMIT (leukocyte migration inhibition testing), совмещенный с кожным тестированием.

В результате индивидуальной несовместимости организма хозяина и имплантата формируется коммитированность иммунной системы хозяина по отношению к материалам, используемым для изготовления имплантатов, что ведет к осложнениям, связанным с развитием периимплантного воспалительного процесса и нестабильностью имплантатов. Проблемы анализа получаемых различными исследователями данных о так называемой костной реактивности и «металлической» гиперсенситизации сводятся к отсутствию обобщенных данных и трудностям верификации диагноза. До сих пор не получены данные, свидетельствующие о наличии реакций гиперчувствительности при использовании того или иного вида имплантатов.

Заключение

Биологическая совместимость материалов, используемых в медицинской практике, призвана обеспечивать комфортность и функциональность имплантируемых конструкций. Осложнения, развивающиеся при низкой биологической совместимости, сводятся к потере функциональности в зоне имплантации, нестабильности имплантата, развитию асептического воспаления и в случае присоединения микрофлоры – к парапротезной инфекции. Выполняемые для решения возникших проблем ревизионные операции на сегодняшний день являются в определенном смысле паллиативом и не могут в полной мере решить проблему, возникшую по причине несовместимости организма человека с имплантируемыми конструкциями. Важно также отметить низкую экономическую эффективность при стандартном подходе к имплантации, без учета индивидуальной биологической совместимости. Существующие на сегодняшний день методы оценки биосовместимости медицинских изделий, зафиксированные в ГОСТ 10993-1-2011, не дают в полной мере специалистам медикам и биологам гарантий «приживляемости» конструкции.

Проблема низкой биологической совместимости используемых медицинских изделий должна быть рассмотрена, на наш взгляд, более широко. Предлагаемые пути решения могут заключаться в минимизации использования металлических конструкций в пользу керамических изделий, предоперационном

прогнозировании и четкой алгоритмизации при выборе конструкций на основе индивидуальной совместимости. Значительный эффект принесет также медикаментозная подготовка пациентов, направленная на моделирование локальной реактивности костного ложа и иммунного ответа организма.

Литература

1. Fujishiro T., Moojen D.J., Kobayashi N., Dhert W.J., Bauer T.W. Perivascular and diffuse lymphocytic inflammation are not specific for failed metal-on-metal hip implants // *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2011. № 469(4). P. 1127–1133.
2. Harloff T., Hönle W., Holzwarth U., Bader R., Thomas P., Schuh A. Titanium allergy or not? “Impurity” of titanium implant materials // *Health*. 2010. № 2 (4). P. 306–310.
3. Huber M., Reinisch G., Trettenhahn G., Zweymüller K., Lintner F. Presence of corrosion products and hypersensitivity-associated reactions in periprosthetic tissue after aseptic loosening of total hip replacements with metal bearing surfaces // *Acta Biomaterialia*. 2009. № 5 (1). P. 172–180.
4. Савич В.В., Сарока Д.И., Киселев М.И., Макаренко М.В. Модификация поверхности титановых имплантатов и ее влияние на их физико-химические и биомеханические параметры в биологических средах // *Беларуская навука*. 2012.
5. Mihov D., Katerska B. Some biocompatible materials used in medical practice // *Trakia Journal of Sciences*. 2010. № 8. P. 119–125.
6. Haider W., Munroe N., Pulletikurthi C., Gill P.K.S., Amruthaluri S.A. Comparative biocompatibility analysis of ternary nitinol alloys // *Journal of Materials Engineering and Performance*. 2009. № 18 (56). P. 760–764.
7. Hallab N.J., Caicedo M., Finnegan A., Jacobs J.J. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty // *Journal of Orthopaedic Surgery*. 2008. № 3. P. 6.
8. Gordin D.M., Gloriant T., Chane-Pane V., Busardo D., Mitran V., Höche D., Vasilescu C., Drob S.I., Cimpan A. Surface characterization and biocompatibility of titanium alloys implanted with nitrogen by Hardion technology // *Journal Materials Science. Materials in Medicine*. 2012. № 23 (12). P. 2953–2966.
9. Gill P., Munroe N., Pulletikurthi C., Pandya S., Haider W. Effect of manufacturing process on the biocompatibility and mechanical properties of Ti30Ta alloy // *Journal Of Materials Engineering And Performance*. 2011. № 20 (4). P. 819–823.
10. Merritt K., Rodrigo J. Immune response to synthetic materials. Sensitization of patients receiving orthopaedic implants // *Clinical Orthopaedics*. 1996. № 326. P. 71–79.
11. Granchi D., Cenni E., Tigani D., Trisolino G., Baldini N., Giunti A. Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties // *Biomaterials*. 2008. № 29 (10). P. 1494–1500.
12. Petersen R.C. Titanium implant osseointegration problems with alternate solutions using Epoxy/Carbon-Fiber-Reinforced // *Composite Metals (Basel)*. 2014. № 4 (4). P. 549–569.
13. Rieger M., Gensior T.J., Herren C., von Walter M., Ocklenburg C., Marx R., Erli H.J. The removal of Al₂O₃ particles from gritblasted titanium implant surfaces: effects on biocompatibility, osseointegration and interface strength *in vivo* // *Acta Biomaterialia*. 2010. № 6 (7). P. 2852–2861.
14. Thomas P., Summer B., Sander C.A., Przybilla B., Thomas M., Naumann T. Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant

- oligoclonal Tcell infiltrate and TH1type cytokine expression in the periimplantar tissue // *Allergy*. 2000. № 55 (10). P. 969–972.
15. *Whittingham J.P.M., Dunstan E., Altaf H., Cannon S.R., Revell P.A., Briggs T.W.* Immune responses in patients with metal on metal hip articulations a longterm follow-up // *Journal Arthroplasty*. 2008. № 23 (8). P. 1212–1218.
 16. *Sul Y.T., Johansson C., Wennerberg A., Cho L.R., Chang B.S., Albrektsson T.* Optimum surface properties of oxidized implants for reinforcement of osseointegration: surface chemistry, oxide thickness, porosity, roughness, and crystal structure // *International Journal Oral Maxillofac. Implants*. 2005. № 20 (3). P. 349–359.
 17. *Sul Y.T., Johansson C., Byon E., Albrektsson T.* The bone response of oxidized bioactive and nonbioactive titanium implants // *Biomaterials*. 2005. № 26 (33). P. 6720–6730.
 18. *Косяков А.Н., Розенберг О.А., Бондарь В.К., Гребенников К.А., Сохань С.В., Ульянчик Н.В.* Биосовместимость материалов эндопротеза нового поколения при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава // *Ортопедия, травматология и протезирование*. Харьков. Украина. 2010. № 4. С. 105–115.
 19. *Thomas P.* Allergic reactions to implant materials // *Der Orthopäde*. 2003. № 32. P. 60–64.
 20. *Goodman S.B.* Wear particles, periprosthetic osteolysis and the immune system // *Biomaterials*. 2007. V. 28 (34). P. 5044–5048.
 21. *Luetzner J., Krumpfenauer F., Lengel A.M., Ziegler J., Witzleb W.C.* Serum metal ion exposure after total knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedic Relation Research*. 2007. № 461. P. 136.
 22. *Mikulewicz M., Chojnacka K.* Cytocompatibility of medical biomaterials containing nickel by osteoblasts: a systematic // *Literature Review Biological Trace Element Research*. 2011. № 142 (3). P. 865–889.
 23. *Clemens Van Blitterswijk, Jan De Boer.* *Tissue Engineering* (Электронная книга Google). Academic Press Series in Biomedical Engineering Academic Press. 2014.
 24. *Affatato S., Torrecillas R., Taddei P., Rocchi M., Fagnano C., Ciapetti G., Toni A.* Advanced nanocomposite materials for orthopaedic applications. I. A longterm *in vitro* wear study of zirconia toughened alumina // *Journal of Biomedical Materials Research. Part B: Applied Biomaterials*. 2006. Jul. № 78B (1). P. 76–82.
 25. *Thomas P.* Impaired fracture healing and eczema from titanium based osteosynthesis with corresponding T-cell hyperresponsiveness *in vitro*: A case of titanium hypersensitivity? // *Contact Dermatitis*. 2006. № 55. P. 199–202.
 26. *Xianping S., Ling Wang, Depeng Kou, Xunyu Jia, Xianglong Yang, Meng Zhang.* Metal hypersensitivity in patient with posterior lumbar spine fusion: a case report and its literature review // *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2014. № 15. P. 314.

Поступила в редакцию 23.04.2015 г.

Утверждена к печати 02.07.2015 г.

Рожнова Ольга Михайловна (✉), Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна (г. Новосибирск).

Павлов В.В., Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна (г. Новосибирск).

Садовой М.А., Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна (г. Новосибирск).

✉ **Рожнова Ольга Михайловна**, тел. 8-913-926-1198; e-mail: gen_array@mail.ru

BIOCOMPATIBILITY OF MEDICAL DEVICES BASED ON METALS, CAUSES FORMATION OF PATHOLOGICAL REACTIVITY (A REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

Rozhnova O.M., Pavlov V.V., Sadovoy M.A.

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedic n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The objective of the research is a review of approaches to the evaluation of biocompatibility of medical devices on the basis of metals and alloys, and to find ways of overcoming the low engraftment of implanted structures. Implantation by artificial materials allows us to regain the use of human organs and tissues and to date has no rivals. The advantage of using metals and alloys for implanted structures is their high reliability in operation, long servicelife, and high functionality. The nature of the interaction between the human body and the implant has an impact on resource use and the durability of the structures. Manufacturers of scientific research into medical implants at the present stage are directed to obtain materials that will not adversely affect the human body, and to ensure the maximum survival rate when using them. At the same time, the data presented in the article suggests that attempts to make higher biocompatible material properties tend to reduce the development of new methods for the surface treatment and the chemical composition modulation implants. World literature demonstrates the lack of a systematic approach to the problem of increased sensitivity of patients to different metals and alloys (metal sensitization), resulting in the development of complications such as the development of aseptic inflammation and infectious complications of unstable

structures, and loss of functionality. Consequently, there is a need to search for ways to improve the biocompatibility of materials used in medicine, based on an assessment of immune defense mechanisms, and the development of algorithms preoperative tactics.

KEY WORDS: biocompatibility, metallic allergy, implants, medical materials.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 4, pp. 110–118

References

1. Fujishiro T., Moojen D.J., Kobayashi N., Dhert W.J., Bauer T.W. Perivascular and Diffuse Lymphocytic Inflammation are not specific for failed metal-on-metal hip implants. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2011, no. 469 (4), pp. 1127–1133.
2. Harloff T., Hönle W., Holzwarth U., Bader R., Thomas P., Schuh A. Titanium allergy or not? “Impurity” of titanium implant materials. *Health*, 2010, no. 2(4), pp. 306–310.
3. Huber M., Reinisch G., Trettenhahn G., Zweymüller K., Lintner F. Presence of corrosion products and hypersensitivity-associated reactions in periprosthetic tissue after aseptic loosening of total hip replacements with metal bearing surfaces. *Acta Biomaterialia*, 2009, no. 5 (1), pp. 172–180.
4. Savich V.V., Saroka D.I., Kiselev M.I., Makarenko M.V. *Modifikatsiya poverhnosti titanovykh implantatov i ee vliyanie na ih fiziko-himicheskie i biomechanicheskie parametry v biologicheskikh sredakh* [Surface modification of titanium implants and its impact on their physico-chemical and biomechanical parameters in biological fluids]. Belaruskaya navuka Publ., 2012 (in Russian).
5. Mihov D., Katerska B. Some biocompatible materials used in medical practice. *Trakia Journal of Sciences*, 2010, no. 8, pp. 119–125.
6. Haider W., Munroe N., Pulletikurthi C., Gill P.K.S., Amruthaluri S.A. Comparative biocompatibility analysis of ternary nitinol alloys. *Journal of Materials Engineering and Performance*, 2009, no. 18 (56), pp. 760–764.
7. Hallab N.J., Caicedo M., Finnegan A., Jacobs J.J. Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *Journal of Orthopaedic Surgery*, 2008, no. 3, p. 6.
8. Gordin D.M., Gloriant T., Chane-Pane V., Busardo D., Mitran V., Höche D., Vasilescu C., Drob S.I., Cimpean A. Surface characterization and biocompatibility of titanium alloys implanted with nitrogen by Hardion technology. *Journal Materials Science. Materials in Medicine*, 2012, no. 23(12), pp. 2953–2966.
9. Gill P., Munroe N., Pulletikurthi C., Pandya S., Haider W. Effect of manufacturing process on the biocompatibility and mechanical properties of Ti30Ta alloy. *Journal of Materials Engineering and Performance*, 2011, no. 20 (4), pp. 819–823.
10. Merritt K., Rodrigo J. Immune response to synthetic materials. Sensitization of patients receiving orthopaedic implants. *Clinical Orthopaedics*, 1996, no. 326, pp. 71–79.
11. Granchi D., Cenni E., Tigani D., Trisolino G., Baldini N., Giunti A. Sensitivity to implant materials in patients with total knee arthroplasties. *Biomaterials*, 2008, no. 29 (10), pp. 1494–1500.
12. Petersen R.C. Titanium implant osseointegration problems with alternate solutions using epoxy/carbon-fiber-reinforced. *Composite Metals (Basel)*, 2014, no. 4 (4), pp. 549–569.
13. Rürger M., Gensior T.J., Herren C., von Walter M., Ocklenburg C., Marx R., Erli H.J. The removal of Al₂O₃ particles from gritblasted titanium implant surfaces: effects on biocompatibility, osseointegration and interface strength *in vivo*. *Acta Biomaterialia*, 2010, no. 6 (7), pp. 2852–2861.
14. Thomas P., Summer B., Sander C.A., Przybilla B., Thomas M., Naumann T. Intolerance of osteosynthesis material: evidence of dichromate contact allergy with concomitant oligoclonal Tcell infiltrate and TH1 type cytokine expression in the periimplantar tissue. *Allergy*, 2000, no. 55 (10), pp. 969–972.
15. Whittingham J.P.M., Dunstan E., Altaf H., Cannon S.R., Revell P.A., Briggs T.W. Immune responses in patients with metal on metal hip articulations a longterm followup. *Journal Arthroplasty*, 2008, no. 23 (8), pp. 1212–128.
16. Sul Y.T., Johansson C., Wennerberg A., Cho L.R., Chang B.S., Albrektsson T. Optimum surface properties of oxidized implants for reinforcement of osseointegration: surface chemistry, oxide thickness, porosity, roughness, and crystal structure. *International Journal Oral Maxillofac. Implants*, 2005, no. 20 (3), pp. 349–359.
17. Sul Y.T., Johansson C., Byon E., Albrektsson T. The bone response of oxidized bioactive and nonbioactive titanium implants. *Biomaterials*, 2005, no. 26 (33), pp. 6720–6730.
18. Kosyakov A.N., Rozenberg O.A., Bondar' V.K., Grebennikov K.A., Sokhan' S.V., Uliyanchich N.V. Biosovmestimost' materialov endoproteza novogo pokoleniya pri total'nom endoprotezirovanii tazobedrennogo sustava [The biocompatibility of the endoprosthesis materials of new generation in total hip arthroplasty]. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye – Orthopedics, Traumatology and Prosthetics* (Harkov. Ukraine), 2010, no. 4, pp. 105–115 (in Russian).
19. Thomas P. Allergic reactions to implant materials. *Der Orthopäde*, 2003, no. 32, pp. 60–64.
20. Goodman S.B. Wear particles, periprosthetic osteolysis and the immune system. *Biomaterials*, 2007, vol. 28 (34), pp. 5044–5048.
21. Luetzner J., Krummenauer F., Lengel A.M., Ziegler J., Witzleb W.C. Serum metal ion exposure after total knee arthroplasty. *Clinical Orthopaedic Relation Research*, 2007, no. 461, pp. 136.
22. Mikulewicz M., Chojnacka K. cytocompatibility of medical biomaterials containing nickel by osteoblasts: a systematic. Literature Review Biological Trace Element Research. 2011, no. 142 (3), pp. 865–889.
23. Clemens Van Blitterswijk, Jan De Boer. *Tissue Engineering* (Электронная книга Google). Academic Press Series in Biomedical Engineering Academic Press. 2014.
24. Affatato S., Torrecillas R., Taddei P., Rocchi M., Fagnano C., Ciapetti G., Toni A. Advanced nanocomposite materials for orthopaedic applications. I. A longterm *in vitro* wear study of zirconia toughened alumina. *Journal of Biomedical Materials Research. Part B: Applied Biomaterials*, 2006, Jul, no. 78B (1), pp. 76–82.
25. Thomas P. Impaired fracture healing and eczema from titanium based osteosynthesis with corresponding T-cell hyperresponsiveness *in vitro*: A case of titanium hypersensitivity? *Contact Dermatitis*, 2006, no. 55, pp. 199–202.
26. Xianping S., Ling Wang, Depeng Kou, Xunyuanyuan Jia, Xianglong Yang, Meng Zhang. Metal hypersensitivity in patient with posterior lumbar spine fusion: a case report and its literature review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2014, no. 15, pp. 314.

Rozhnova Olga M. (✉), Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedic n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russian Federation.

Pavlov V.V., Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedic n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russian Federation.

Sadovoy M.A., Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedic n.a. Ya.L. Tsivyan, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ **Rozhnova Olga M.**, Ph. +7-913-926-1198; e-mail: gen_array@mail.ru