

УДК 616.71–089.844:615.462.466

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СОВРЕМЕННЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ МЕТОДОМ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ КОНТУРНОЙ ПЛАСТИКИ

Мамуладзе Т.З., Базлов В.А., Павлов В.В., Садовой М.А.

ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск,
e-mail: gromadina@inbox.ru

В статье сформулированы требования к современным материалам для формирования индивидуальных объемных имплантатов, с целью дальнейшего использования в медицине в целом, и в травматологии и ортопедии, в частности. Определены понятия биодеградации, биоинертности, остеоиндукции и остеокондукции. Проведен анализ основных недостатков и достоинств различных синтетических материалов. Проанализирована возможность использования различных синтетических полимеров в качестве медицинских изделий пригодных к помещению во внутреннюю среду человека. Освещен метод индивидуальной контурной пластики крупных костных дефектов с использованием технологии объемной печати. Приведен пример замещения крупного дефекта ацетобулярной впадины после резэндопротезирования по поводу инфекции области хирургического вмешательства, для чего была выполнена мультиспиральная компьютерная томография и построена виртуальная модель костей таза. Проведена оценка материала nylon 618 (сертификация ISO9001 1093–1–2009). Раскрыты перспективы дальнейшего использования метода индивидуальной контурной пластики и ее преимущества и недостатки в отношении ауто- и аллопластики. Определены планы по дальнейшему развитию аддитивных технологий в Новосибирском НИИТО и дальнейшему внедрению их в практическую деятельность ортопедов и травматологов.

Ключевые слова: скаффолд, остеоинтеграция, nylon 618, индивидуальная контурная пластика, костный дефект, объемный имплантат

USE OF MODERN SYNTHETIC MATERIALS AT REPLACEMENT OF BONE DEFECTS WITH METHOD OF INDIVIDUAL PLANIMETRIC PLASTICITY

Mamuladze T.Z., Bazlov V.A., Pavlov V.V., Sadovoy M.A.

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsivyanyan, Novosibirsk,
e-mail: gromadina@inbox.ru

In article demands to modern materials for formation of individual volume implants, for the purpose of further use in medicine, and traumatologies and an orthopedics in particular are formulated. Concepts of biodegradation, bioactivity, osteoinduction and an osteoconduction are defined. The analysis of the main disadvantages and advantages of various synthetic materials is carried out. The possibility of use of various synthetic polymers as medical products suitable for the room on internal medium of the person is analysed. The method of an individual planimetric plasty of serious bone defects with use of technology of the volume press is lit. Very often these operations bring up a question of replacement of defect of a bone for further rereplacement concerning an infection of field of surgical intervention, the multispiral computer tomography is carried out, and the virtual model of bones of a basin is under construction. Assessment of the material nylon 618 (certification of ISO9001 1093–1–2009) is carried out. The prospects of further use of a method of an individual planimetric plasty and its advantage and disadvantages of the relation auto- and alloplasties are disclosed. Plans for further development of additive technologies in the Novosibirsk RITO, and to their further introduction in practical activities of orthopedists and traumatologists are defined.

Keywords: scaffold, osteointegration, nylon 618, individual planimetric plasticity, bone defect, volume implant

В настоящее время в ортопедии и травматологии все чаще приходится решать вопрос о замещении дефектов костной ткани как органическими, так и неорганическими материалами. С увеличением оперативных вмешательств, в связи с эндопротезированием крупных суставов, растет и количество ревизионных хирургических вмешательств, связанных как с инфекцией области оперативного вмешательства (ИОХВ), так и с нестабильностью компонентов эндопротеза. Очень часто после таких операций встает вопрос о замещении костного дефекта с целью дальнейшего резэндопротезирования. Возможно несколько вариантов костной пластики, и первоочередным является выбор материала – будет ли это органический,

неорганический, либо комбинированный материал – зависит от размера дефекта, состояния костной ткани, степени остеопороза, сопутствующий хронической патологии и ряда индивидуальных особенностей конкретного пациента. Однако, не смотря на выбор материала в клинических случаях связанных с необходимостью замещения существенных объемов костного дефекта целесообразно использовать метод индивидуальной костной пластики с использованием объемной 3Д-печати, фактически речь идет о создании индивидуального имплантата наиболее точно, с точки зрения анатомии, замещающего костный дефект.

Цель исследования – сформулировать основные требования к современным син-

тетическим материалам, используемым для создания индивидуальных имплантатов методом объемной 3D-печати. Детально рассмотреть свойства нейлона 618 в сравнении с другими синтетическими материалами.

Определимся с основными терминами, которые в дальнейшем будут использованы в работе. Индивидуальный имплантат представляет собой трехмерную пористую или волокнистую матрицу, основная функция которой состоит в обеспечении механического каркаса для клеточной культуры [1]. Биоинертность – способность материала в течение длительного времени сохранять постоянство своего состава и структуры благодаря отсутствию локального и системного взаимодействия с организмом либо его минимально выраженному химическому, электрохимическому и поверхностно-каталитическому проявлению. К биоинертным материалам относятся металлы, их сплавы, полимеры, корундовая керамика, углерод [2–5]. Биоактивные материалы являются матрицей для образования костной ткани на их поверхности, то есть обладают остеогенными свойствами (остеокондуктивными и (или) остеоиндуктивными), таким образом, биоактивность характеризует способность материала к биодеградации [2–6]. Остеоиндукция – это способность материала трансформировать недифференцированные мезенхимальные клетки в остеобласты. Остеокондукция – это свойство материала служить каркасом для вновь образующейся костной ткани [2, 3].

Исходя из своего предназначения, индивидуальный имплантат созданный методом контурной пластики должен обладать рядом свойств, позволяющих достигнуть формирования полноценной костной ткани, либо надежной опороспособности биоинертным материалом. Такими свойствами являются: наличие адгезивной поверхности, способствующей пролиферации и дифференцировке клеток; биосовместимость и отсутствие иммунологического отторжения; атоксичность; биодеградация, скорость которой соответствовала бы росту собственной ткани; оптимальный размер пор для васкуляризации, а также диффузии питательных веществ и удаления продуктов жизнедеятельности [7]. Фактически имплантат выполняет функции, аналогичные функциям внеклеточного матрикса, основополагающим фактором при выборе материала является его способность к частичной имитации внеклеточного матрикса [1]. В целом можно выделить три основные группы материалов, применяемых при изготовлении индивидуальных имплантатов: природные полимеры, синтетические полимеры, био-

керамика и комбинированные материалы. Природные полимеры и биокерамические материалы подробно рассмотрены И.А. Кириловой с соавт. [2]. Мы подробно остановимся на синтетических материалах, так как анализ свойств натуральных полимеров показал, что одним из объединяющих их недостатков является малая механическая прочность. Если учитывать факт, что каркасная функция – это главная функция имплантата, то данный недостаток представляется существенной проблемой при регенерации костной ткани, поскольку часто основная задача ортопедии и травматологии – восстановление опороспособности конечности [1].

Причины растущего интереса со стороны ученых к синтетическим материалам для тканевой инженерии заключается в следующем: простота их изготовления и химической модификации, хорошая биосовместимость, высокая универсальность, подходящие механические свойства и контролируемая способность к остеоиндукции. Возможность использовать синтетические материалы в 3D-печати также один из важнейших плюсов. Наиболее популярны полимолочная, полигликолевая кислоты и их сополимеры.

Синтетические полимеры, как правило, делят на две группы: биодеградируемые и небиодеградируемые. Биодеградируемые материалы включают полилактид, полигликолид, их сополимер полилактидогликолид, поликапролактон, полицианоакрилат и др. В группу небиодеградируемых полимеров входят поливиниловый спирт, поли-гидроксиэтилметакрилат, поли-N-изопропилакриламид и др. [6].

Полилактид – биодеградируемый, термопластичный, алифатический полиэфир, который может быть получен путем поликонденсации молочной кислоты и полимеризации лактида – димера молочной кислоты. В производстве обычно используют комбинацию этих методов. Лактид обладает оптической активностью и может существовать в виде стереоизомеров L-лактида, D-лактида и рацемических форм LD-лактида. Соответственно, в зависимости от того, из какой формы состоит полилактид, меняются его характеристики. L- и D-лактиды имеют высокую степень кристалличности и схожие физико-химические свойства, LD-лактид представляет собой аморфный материал. Полученный из L-лактида полимер имеет очень низкую скорость биодеградации (полное разложение может происходить в течение нескольких лет). Полилактид из LD-лактида как аморфный материал имеет, напротив, высокую скорость биодеградации, но его

механические свойства достаточно низкие. Сополимеры L-лактида и LD-лактида придают полилактиду механическую прочность и приемлемую скорость деградации. Еще одним плюсом полилактида является его хорошая биосовместимость [6].

Недостаток данного полимера заключается в плохой смачиваемости и, соответственно, неравномерном распределении клеток. Продуктами его распада являются CO_2 и вода, что приводит к локальному закислению. Не исключены воспалительные реакции при введении полилактида в организм. Также этот материал показывает недостаточную прочность при сжатии.

Полигликолид – это самый простой линейный алифатический полиэфир, представляющий собой полимер гликолевой кислоты. От полилактида он отличается высокой степенью кристалличности из-за отсутствия в структуре боковых метильных групп и низкой скоростью деградации. В регенерации костных тканей обычно используют сополимер полилактида и полигликолида – полилактогликолид. Данный сополимер является довольно привлекательным материалом для тканевой инженерии по причине хорошей биосовместимости, возможности модулирования скорости биodeградации. К тому же под воздействием подсаженных клеток полилактогликолид разлагается на мономеры – природные метаболиты, такие как молочная и гликолевая кислоты, хотя это может вызывать и негативные последствия в связи с нежелательным закислением [8].

В целом использование различных комбинаций стереоизомеров полилактида, сополимеризации полилактида и полигликолида направлено на регуляцию скорости биodeградации скаффолдов [8].

Поликапролактон – это биodeградируемый, полукристаллический, алифатический полиэфир. В качестве его мономера выступает капролактон [9]. Данный материал обладает хорошими механическими свойствами, биосовместимостью, а также довольно легко в обработке. Однако из-за внутренней гидрофобной структуры и отсутствия биоактивных функциональных групп поликапролактон представляет собой не очень благоприятную среду для роста клеток, что ограничивает применение этого полимера в тканевой инженерии [9]. На данный момент многие методики направлены на модификацию поверхности поликапролактона адгезивными материалами [9].

Поливиниловый спирт – материал из группы небiodeградируемых синтетических полимеров, он представляет собой термопластичный полимер, получаемый путем

гидролиза сложных поливиниловых эфиров [6]. Поливиниловый спирт – механически стабильный и гибкий материал, растворяющийся в воде при достаточно высоких температурах – порядка 70°C [6]. В список его достоинств можно также включить высокую степень гидрофильности и полупроницаемость для кислорода и питательных веществ. Несмотря на прекрасные механические качества, отсутствие биodeградации, как и у всех материалов этой группы, является серьезным ограничением в использовании данного полимера [6].

Нейлон (nylon) – семейство синтетических полиамидов, привлекателен своей высокой износоустойчивостью и низким коэффициентом трения. Так, нейлон зачастую используется для покрытия трущихся деталей, что повышает их эксплуатационные качества и зачастую позволяет функционировать без смазывающих жидкостей. Вслед за широким применением нейлона в промышленности, материалом заинтересовались и в сфере аддитивного производства. Попытки печатать нейлоном предпринимались практически с первых дней технологии FDM/FFF. Нейлон устойчив к спиртам, смолам, щелочам, кислотам и ацетону.

К недостаткам нейлона можно отнести слишком высокую температуру плавления, сильную гигроскопичность (нить натягивает влагу) и определенную токсичность при расплаве. Сейчас известным американским производителем материалов для 3D принтеров Taulman начата продажа нового модифицированного nylon 618, отличающегося повышенной прочностью (от 80 до 2800 МПа, модуль Юнга 7,4 ГПа), а также отсутствием в его составе тяжелых металлов и токсичных соединений [10].

Поскольку при замещении дефектов костной ткани одним из основных требований к материалу трехмерного носителя является его высокая механическая износоустойчивость, способная противостоять нагрузкам, возникающим в скелете при движении, то в этом случае именно nylon 618 наиболее близок к механическим параметрам компактной костной ткани (прочность на сжатие/растяжение до 170 МПа, модуль Юнга 10 ГПа) [10].

Основные механические характеристики материалов приведены в таблице.

Стоит отметить, что все вышеперечисленные полимеры возможно использовать в качестве расходного материала при 3D-печати для создания индивидуальных имплантатов. Данная технология подразумевает несколько этапов. На первом этапе проводится МСКТ (толщина слоя 0,5 мм, лучевая нагрузка $2,0 \pm 0,9$ мЗв). Получен-

ные данные в виде серии DICOM-файлов с использованием специализированного программного обеспечения конвертируются в 3D-модель дефекта в формате obj. Данный формат совместим с программами 3D-моделирования (Autodesk 3D Studio Max, Autodesk Maya и др.). Второй этап состоит в моделировании и объемном скульптинге области костного дефекта, то есть фактически в виртуальном создании имплантата, и «примерки» его на область дефекта. Стандартными средствами программного обеспечения выполняем зеркальное отображение здоровой стороны на поврежденную область, заполняем объем дефекта объемом имплантата и за счет вычитания из большего объема (зеркальная копия здоровой стороны) меньшего объема

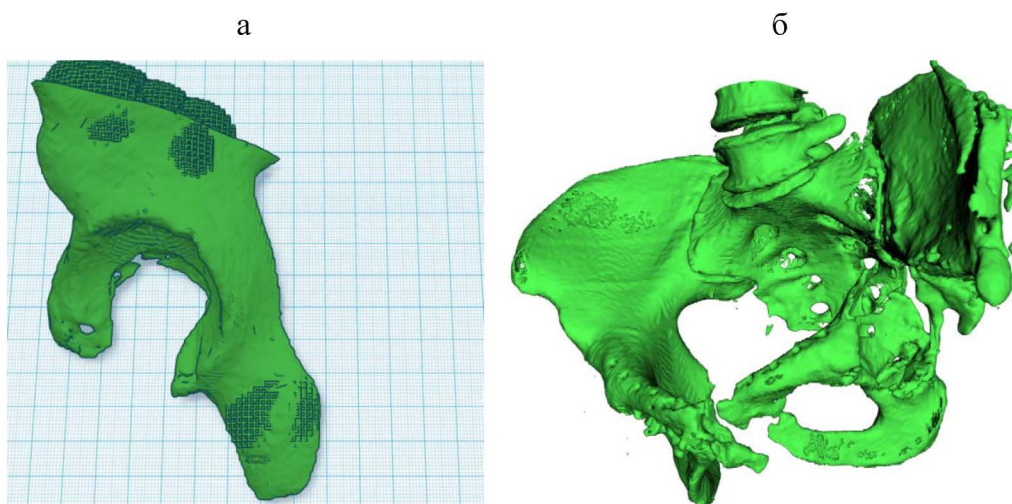
(область деформации) получается прототип имплантата. Далее проводится адаптация мест прилегания модели имплантата к области деформации и, при необходимости, модификация его формы и прилегания (виртуальная скульптура). Затем следует третий, завершающий этап – модель сохраняется в формате stl, необходимым для CAD/CAM-производства, файл имплантата изготавливается на 3D-принтере.

Учитывая выше сказанное, считаем целесообразным использовать нейлон 618 в качестве расходного материала в случаях индивидуальной контурной пластики костных дефектов объемными носителями.

Пример индивидуальной пластики приведен на рисунке.

Сравнительные характеристики механических показателей рассматриваемых синтетических материалов

Материал	Прочность на растяжение (МПа)	Модуль Юнга (GPa)
Полилактид	29–150	1,9
Полигликолид	350–920	12,5
Поликапролактон	23	0,4
Поливиниловый спирт	12–17	1,1
Нейлон 618	70–2800	7,4
Костная ткань	100	10



*Контурная пластика на примере костного дефекта костей таза слева:
а – индивидуальный имплантат смоделированный простой инверсией здоровой стороны костей таза; б – 3D-модель костей таза с дефектом построенная по МСКТ*

Заключение

Несмотря на развитие технологий производства имплантатов и расширение возможностей лабораторного синтеза клеточной культуры, все же наиболее часто и эффективно в ортопедии и травматологии применяют аутогенную остеопластику. Однако это не всегда возможно при выраженном остеопорозе и при необходимости замещения обширного дефекта костной ткани. Именно в этих случаях стоит рассматривать использование индивидуально-го имплантата и выбор материала для его формирования. В дальнейшем планируется проведение ряда экспериментов на базе Новосибирского НИИТО с нейлоном 618, с целью детального определения его свойств, динамики поведения *in vitro* в различных средах и решении о возможности использования данного материала в эксперименте *in vivo*. В итоге это может привести к созданию новых тканеинженерных решений, позволяющих с успехом решать проблему устранения обширных костных дефектов методом индивидуальной контурной пластики объемными имплантатами.

Список литературы

1. Stella J.A., D'Amore A., Wagner W.R. et al. On the biomechanical function of scaffolds for engineering loadbearing soft tissues // *Acta Biomater.* 2010. Vol. 6. № 7. PP. 2365–2381. <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2010.01.001>.
2. Кирилова И.А., Подорожная В.Т., Садовой М.А. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства // *Хирургия позвоночника.* – 2012. – №3. – С. 72–83.
3. Корж Н.А., Радченко В.А., Кладченко Л.А. и др. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль индукции и кондукции в остеогенезе // *Ортопед., травматол. и протезир.* – 2003. – № 2. – С. 150–157.
4. Островский А.В. Остеопластические материалы в современной пародонтологии и имплантологии // *Новое в стоматологии.* – 1999. – № 6. – С. 39–52.
5. Finkemeier C.G. Bone-grafting and bone-graft substitutes // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2002. – Vol. 84. – PP. 454–464.
6. Garg T., Singh O., Arora S. et al. Scaffold: a novel carrier for cell and drug delivery. *Crit. Rev. // Ther Drug Carrier Syst.* 2012. Vol. 29. № 1. P. 1–63, <http://dx.doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v29.i1.10>.
7. Pavia F.C., Rigogliuso S., L., Carrubba V. et al. Poly lactic acid based scaffolds for vascular tissue engineering // *Chemical Engineering Transactions.* – 2012. – Vol. 27. – P. 409–414.
8. Willerth S.M., Sakiyama-Elbert S.E. Combining stem cells and biomaterial scaffolds for constructing tissues and cell delivery // *StemBook.* Cambridge (MA): Harvard Stem Cell Institute, 2008.
9. Gloria A., Causa F., Russo T. et al. Three-dimensional poly(ϵ -caprolactone) bioactive scaffolds with controlled structural and surface properties // *Biomacromolecules.* – 2012. – Vol. 13.
10. <http://taulman3d.com>.