

## ТЕМА 6

### БИОДЕСТРУКТИРУЕМЫЕ ЭНДОПРОТЕЗЫ: ШОВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, МЕДИЦИНСКИЕ КЛЕИ, ПРОТЕКТОРЫ

Материалы для биодеструктируемых эндопротезов должны разрушаться в организме в заданные сроки, сохраняя при этом способность выполнять определенную функцию.

Биодеструкция трансплантата есть проявление реактивности, свидетельствующей о его жизнедеятельности. Например, новообразование кости происходит за счет тканей костного ложа и сохранившихся костных элементов трансплантата в образующейся костной мозоли (продукте регенерации). Биодеструкция полиуретанов, полиамидов, полиэфиров осуществляется посредством гидролитического разрушения.

Для регулирования сроков разрушения полимеров, предназначенных для изготовления имплантатов, существует ряд способов, разработанных авторами.

1. Введение в основную полимерную цепь легкогидролизуемых групп.
2. Введение в основную цепь фрагментов, подвергающихся ферментативному расщеплению. Такими ферментами могут быть ди- и трипептиды, которые превращают полимер в своеобразный субстрат для определенных ферментов. В этом случае имплантат подвергается в организме одновременно и ферментативному, и неферментативному гидролизному расщеплению.
3. Увеличение поверхности контакта имплантата с тканями и средами организма (создание мелкопористого материала) ускоряет процесс гидролиза и приводит к более раннему проявлению клеточного механизма биодеструкции, который выражается в фагоцитарной активности макрофагов и литическом действии гигантских клеток инородных тел.

Механизм биодеструкции имплантата – мелкозернистого или монолитного – принципиально не меняется: это гидролиз соответствующих групп и клеточное разрушение. Однако для монолитных образцов разрушение материала в организме начинается с поверхности, распространяясь в глубь имплантата, и клеточный механизм разрушения наступает значительно позже, чем для пористого образца.

Рассмотрим далее свойства и особенности применения биодеструктируемых шовных хирургических материалов, медицинских клеев и протекторов.

## ШОВНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

В настоящее время хирургия переживает технологический подъем, связанный с внедрением целого ряда новых технологий и материалов, полностью меняющих традиционные представления об оперативном вмешательстве, способе соединения тканей и особенностях послеоперационного периода,

В настоящее время получили широкое распространение современные **синтетические** шовные материалы, обладающие преимуществами перед традиционными шелком и кетгутом.

Отличительными свойствами новых шовных материалов являются биосовместимость, атравматичность, способность сохранять достаточную прочность до момента образования рубца, а при необходимости – возможность биодеструкции. Шовный материал должен удерживать ткани до момента образования рубца, а затем он становится ненужным. При этом скорость биодеструкции не должна превышать темп образования рубца. Исключением является шов протеза, поскольку рубец между протезом и живой тканью никогда не образуется.

Шовные материалы различаются по способности к биодеструкции.

1. Рассасывающиеся (биодеструктируемые) материалы (кетгут, коллаген, материалы на основе целлюлозы – окцелон, кацелон; материалы на основе полигликоидов – викрил, дексон, максон, полисорб, а также полидиоксанон, полиуретан).
2. Нерассасывающиеся материалы (шелк, полиамиды – капрон; нейлон; полиэфиры – лавсан; полиолефины – пролен, полипропилен; фторполимеры; металлическая проволока; металлические скрепки).

Особенности применения таких материалов будут рассмотрены далее.

Оставшийся в зажившей после оперативного вмешательства ране инкапсулированный шовный материал нередко является источником хронического асептического воспаления, а в ряде случаев – нагноения. Поэтому «идеальный» шовный материал в дополнение к традиционным требованиям, предъявляемым к шовным нитям, должен после выполнения своей основной функции рассасываться в тканях в сроки, соизмеримые со сроками заживления ран, сохраняя необходимую прочность в первые дни после операции. Полное рассасывание нитей должно происходить в течение не более 3 – 6 месяцев, а продукты их деструкции либо должны включаться в метаболический цикл организма, либо их количество не должно превышать физиологически допустимые нормы.

Для лучшего понимания достоинств синтетической рассасывающейся нити, по сравнению с традиционным шовным материалом, необходимо коротко

остановиться на *морфологических аспектах* взаимодействия биологической ткани с инородным материалом.

Прохождение хирургической иглы и нити через ткани вызывает повреждение и некроз клеток. Этот момент является пусковым механизмом воспалительной реакции, развивающейся в присутствии инородного тела – нити; сгустки излившейся крови рассматриваются как эндогенные «инородные» тела. Если нить проводится через ткани при ушивании ран, то воспалительная реакция на нить наслаивается на раневое воспаление.

Первоначально в очаге воспаления появляются нейтрофильные лейкоциты, затем к ним присоединяются моноциты и, наконец, фибробласты. Главная функция моноцитов здесь – макрофагальная, именно они с помощью продуцируемых ими ферментов резорбируют и поглощают инородный материал. Вместе с тем моноциты (макрофаги) переводят воспалительную реакцию в фибробластическую стадию, активируя пролиферацию фибробластов, которые синтезируют внеклеточный матрикс, в частности коллаген.

Присутствие инородного тела (нити) способствует накоплению в очаге воспаления избытка макрофагов, и эта особенность сохраняется не менее 3-5 суток. В этот период практически не отмечено никаких морфологических особенностей реакции тканей на тот или иной вид рассасывающегося шовного материала. Специфичность реакции на разные виды рассасывающегося шовного материала начинает выявляться только через 10-15 суток. Несколько ранее специфичность, заключающаяся в присутствии значительного количества лимфоцитов, выявляется по отношению к кетгуту в связи с наличием у него антигенных свойств. В более поздние сроки на морфологическую картину реакции начинают влиять физические и химические особенности рассасывающегося шовного материала.

Первым широко внедренным в клиническую практику рассасывающимся шовным материалом был **кетгут** (1868 г.), изготовленный из подслизистого слоя овечьих кишок. Способность кетгута рассасываться была обнаружена Дж. Листером. В настоящее время разработан способ получения кетгута из серозной оболочки кишок крупного рогатого скота. Поскольку кетгут изготавливается из животного сырья, он может вызвать аллергическую реакцию у окружающих тканей, особенно при повторном применении у одного и того же больного. Воспалительная реакция на кетгут, имеющая характер аллергии, проявляется, помимо лимфоцитарной инфильтрации, отеком и тенденцией к замедленному течению. Из-за своей белковой природы кетгут сравнительно плохо поддается стерилизации и, в связи с этим часто становится носителем бактериального загрязнения и источником гнойных осложнений. Бактериальному загрязнению способствует также полифиламентное строение кетгутовой нити:

межфиламентные пространства заполняются экссудатом, являющимся питательной средой для бактерий. В организме кетгут переваривается лизосомальными ферментами, продуцируемыми в основном макрофагами, мигрирующими в ткани шва. Следовательно, в зависимости от вида ткани и места имплантации сроки потери прочности и рассасывания кетгута могут варьировать (непредсказуемая скорость рассасывания). Несмотря на то, что снижение прочности кетгута происходит через 2-3 недели, а полное рассасывание – через 60 дней, описаны случаи уменьшения его прочности до заживления раны и, наоборот, обнаружения нитей в тканях через длительные сроки. В урологии при ушивании ран мочевого пузыря кетгутом отмечено его беспорядочное рассасывание, а ран уретры – отек и ее сужение. Значительное аллергизирующее действие и воспалительная реакция с массивной клеточной инфильтрацией вокруг нитей при наложении кетгутом кишечных анастомозов наблюдаются в сроки от 7 до 14 суток. После 14 суток интенсивность воспалительного процесса уменьшается, в области рубца развивается обезображивающий слизистую оболочку фиброз, нередко суживающий просвет кишки.

В 70-х годах XX столетия фирмой «Davis & Geek» (США) на основе **полигликоида** (полимера гликоевой кислоты) был получен первый синтетический рассасывающийся шовный материал **«дексон»**, представляющий собой плетеную многофиламентную нить.

Вслед за дексоном была создана новая нить – полиглактин (викрил) на основе сополимера гликоевой и молочной кислот в соотношении (фирма «Ethicon», Великобритания). Продукты гидролиза – гликоевая и молочная кислоты – лишены токсического действия, поскольку являются естественными компонентами организма. Этот рассасывающийся шовный материал вызывает незначительную воспалительную реакцию. К 10-15 суткам инфильтрат вокруг нитей состоит преимущественно из макрофагов, которые сохраняются длительное время из-за шероховатости викрила. Позднее образуется тонкая прослойка соединительной ткани, которая с включением жировых клеток и остаточных групп макрофагов заполняет шовный канал по мере резорбции нити. Сроки рассасывания у дексона и викрила существенно не различаются и в среднем составляют 90 суток.

Дексон и викрил не лишены серьезных недостатков – таких, как полнфиламентность, которая создает «эффект фитиля», и опасность инфицирования. Плетеная структура затрудняет прохождение нити через ткань и приводит к ее разрыву.

Компания «USSC» (США) в 1991 г. разработала новый рассасывающийся шовный материал под названием «полисорб» – лактомер – плетеную синтетическую рассасывающуюся нить со специальным покрытием. Полисорб

такой же мягкий на ощупь и так же легко вяжется, как и шелк, но проходит через ткань так же, как монофиламентная нить (леска) – рис. 6.1. Такие его свойства значительно уменьшают травматизацию тканей. Более мягкий и податливый, полисорб вяжется в бо лес плоский узел, чем любой другой синтетический рассасывающийся материал. Нить в каждом узле как бы уплотняется и сцепляется сама с собой, делая его более прочным. Полисорб на 40% прочнее, чем другие шовные материалы, в течение всего критического периода заживления, т. е. с первых по 18-е сутки (рис. 6.2). Полисорб рассасывается на 56 – 70-е сутки, в отличие от прочих подобных нитей, рассасывание которых наступает на 60-80-е сутки (рис. 6.3).

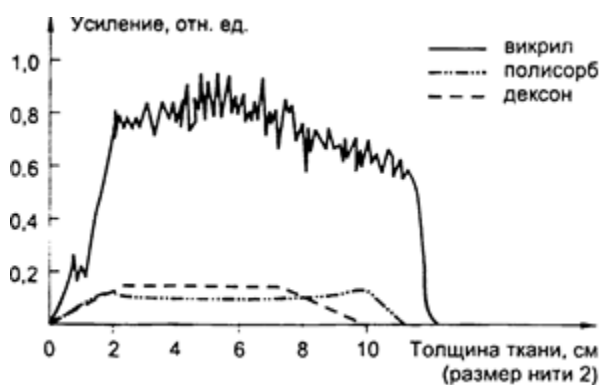


Рисунок 6.1 – Необходимое усилие при проведении через ткани различных шовных материалов

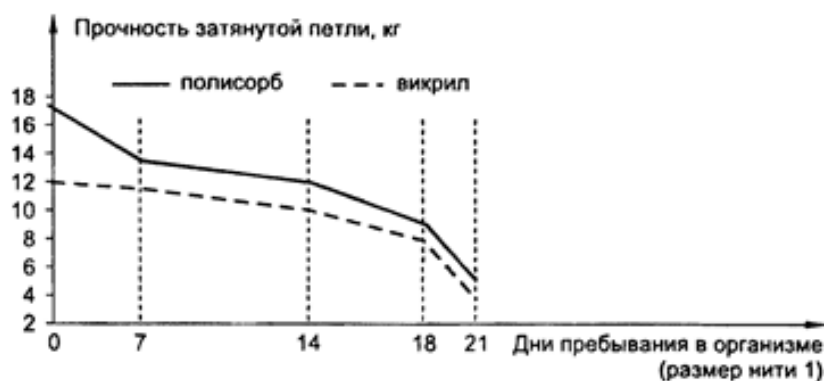


Рисунок 6.2 – Изменение прочности нитей в период заживления раны

Швы, наложенные нитью полисорб, обеспечивают большую силу удержания с первого дня в течение всего критического периода заживления раны (0–18 суток)

Положительными качествами такого шовного материала, как полисорб, является то, что он уже стерилен, расфасован и закреплен в специальной атравматической игле.

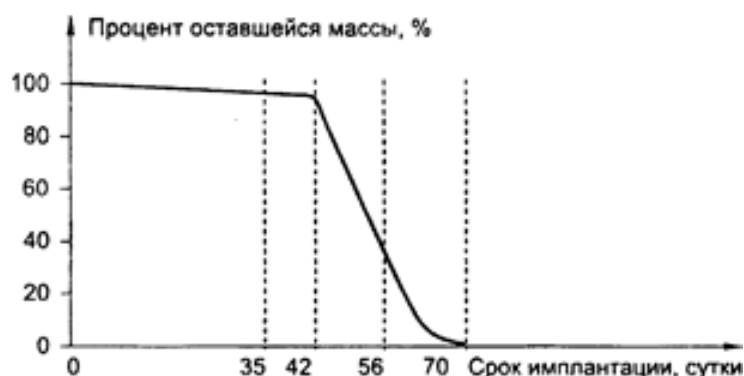


Рисунок 6.3 – Процесс деградации полисорба в тканях.

Швы, наложенные нитью полисорб, дают минимальное рассасывание до 42 суток после имплантации с полным рассасыванием шовной массы между 56-ми и 70-ми сутками

Таким образом, можно сделать вывод, что полисорб является одним из наиболее перспективных биодеструктурируемых полимерных шовных материалов, производимых на сегодняшний день в мире.

## МЕДИЦИНСКИЕ КЛЕИ

Особым видом полимерных имплантатов являются медицинские клеи. Основное назначение медицинских клеев – прочное соединение живых тканей при оптимальном соотношении между хорошими адгезионными свойствами, скоростью биодеструкции и минимальной воспалительной реакцией.

В отличие от полимерных материалов, применяемых в качестве эндопротезов пожизненного действия и являющихся готовым полимерным продуктом, клеевая композиция в месте контакта с живой тканью проходит путь от исходного мономерного продукта, или преполимера, до полимера.

Клеевой шов часто формируется в присутствии больших количеств влаги (тканевых жидкостей). Поэтому, кроме общих требований к эндопротезам, к медицинским клеям предъявляются специальные требования. Клеевая композиция должна либо обладать высокой поверхностной активностью для того, чтобы вытеснить влагу с тканевой поверхности, которая препятствует адгезии клея к ней, либо связать эту влагу химическим путем.

По физико-химическим и механическим свойствам медицинские клеи разделяются на несколько групп, в зависимости от природы склеиваемых тканей. Особенности живых тканей (например, костной ткани, ткани паренхиматозных и полых органов) и характер их патологических изменений крайне разнообразны, поэтому требования к медицинским клеям также различны.

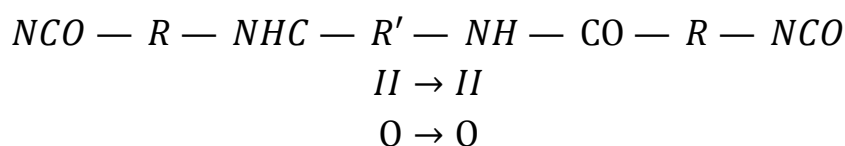
Наиболее распространенные клеи, которые используются в хирургии. следующие:

1. Полиуретаны образуются путем взаимодействия изоцианатов и полиэфиров. Потенциальные возможности таких клеев обусловлены родством с органическими молекулами живых тканей. Наличие влаги ослабляет химические связи клея с биоматериалом и ограничивает применение полиуретановых клеев в медицине.
2. Цианакрилаты – это материалы, которые образуют высокопрочные соединения. Их основное преимущество – быстрое затверждение, вызванное полимеризацией.
3. Эпоксиды, смолы на основе эпоксидной смолы, в ряде случаев обладают высокой прочностью. Однако низкая скорость образования химических связей делает их малоприменимыми для хирургического применения.
4. Клеи на основе смеси натурального и синтетического каучуков имеют низкую стабильность свойств, что является серьезным препятствием для склеивания тканей.

В ряде случаев (например, для остеосинтеза – соединения отломков костной ткани) использовались столярный клей, желатин, фибриноген, резорциновая смола, акрилаты (стиракрил, осакрил). Однако склеивающие свойства этих материалов оказались недостаточно высокими.

В работе описаны свойства и применение полиуретанового клея КЛ-3 (клея Липатовой), который сочетает свойства тканевого клея и пломбировочной массы для устранения полостных дефектов.

Композиция клея КЛ-3 представляет собой смесь макродиизоцианата общей формулы



с ароматическим диизоцианатом (R – остаток ароматического диизоцианата и R' – остаток простого или сложного полиэфира).

В качестве катализатора применяется фенол (диметиламинометил). Отвержденный клей содержит аллофанаты и биуреты, которые легко гидролизуются.

Клинический опыт подтвердил перспективность использования клея КЛ-3 при урологических операциях у больных по поводу удаления камней почек и мочеточников, резекции нижнего полюса почки, аномалии развития почек, резекции лоханки и пр.

Клеи на основе полиуретанов используются также в пластике периферических нервов и нейрохирургии. Создание клеевого эпинеурального шва с помощью медицинского полиуретанового клея КЛ-3 в сочетании с биодеструктурируемой полиуретановой пленкой подложкой обеспечивало полное восстановление поврежденному нерва. Клей КЛ-3 был успешно применен при бесшовных нейрохирургических операциях на головном мозге: при восстановлении калибра мозговых артерий с мешотчатыми аневризмами; в пластике мозговых свищей передней черепной ямы и трепанационных отверстий; для закрытия дефектов твердой мозговой оболочки; фиксации костных отломков и др. В сочетании с лекарственными препаратами биодеструктурируемый клей КЛ-3 применялся также при лечении злокачественных опухолей головного мозга – глиобластом.

Наружные кишечные свищи – тяжелое заболевание, они возникают вследствие воспалительных процессов, опухолей, туберкулеза органов брюшной полости, проникающих ранений и травм живота, а также в результате послеоперационных осложнений. Значительные успехи при лечении свищей различной этиологии и локализации достигнуты при использовании синтетических аллопластических материалов – медицинских клеев и пломбировочных материалов.

Использование клеевой композиции КЛ-3 для закрытия кишечных свищей обусловлено тем, что время полимеризации клея можно регулировать в широких пределах путем введения в клеевую систему разных количеств ускорителя реакции полимеризации. При наличии влаги формирующийся полимер увеличивается в объеме и представляет собой мелкопористую высокоэластичную массу, сочетающую свойства медицинского клея и пломбировочной массы. В состав клеевой композиции в качестве наполнителей могут быть введены лекарственные препараты – протеолитические ферменты, антибиотики, антисептики и пр.

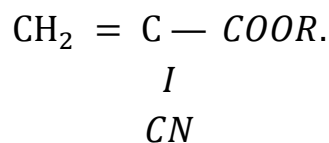
Клеевая композиция КЛ-3 была использована и для лечения бронхиальных свищей, а также в челюстно-лицевой и общей хирургии.

Новой страницей в изучении возможностей клеевого соединения явилось открытие Кувсера с сотрудниками в 1959 г. высокой склеивающей способности у метилового эфира цианакрилатной кислоты. Под различными названиями – истмен-910, EDH – adhesiv, aron alpha S – они начали выпускаться в США, Японии, Германии и других странах.

В отличие от ранее известных клеев цианакрилаты проявляли склеивающую способность в отношении большинства материалов при обычной температуре и во влажной среде. Склеивающий эффект наступал очень быстро и проявлялся при переходе клея из мономерного состояния в полимерное без выделения тепла и

изменения объема. Клей не нуждается в специальных катализаторах, что значительно упростило технику его применения.

Основой цианакрилатных клеев являются мономерные эфиры цианакриловой кислоты:



Радикал R может быть различным: CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> и т. д. Наличие в молекуле мономера двух электроноакценторных групп CN и CO, стимулируемых даже очень слабыми основаниями, вызывает сильную поляризацию двойной связи, что обуславливает чрезвычайную легкость анионной полимеризации алкилцианакрилатов. При склеивании живых тканей инициаторами полимеризации цианакрилатов являются не только OH-группы, но и NH<sub>2</sub>-группы аминокислот, что приводит к прочному соединению образующейся полимерной пленки с живой тканью.

Клеящая способность проявляется к большинству природных, искусственных и синтетических материалов, Исключение составляют неполярные материалы, к которым относятся фторопласт-4, полиэтилен и некоторые другие.

Одним из важных свойств цианакрилатных клеев является их стерильность. Специальные бактериологические исследования доказали их бактерицидное и бактериостатическое действие. На модельной (агаровой) среде, зараженной кишечной палочкой и золотистым стафилококком, цианакрилатные композиции подавляли рост бактерий. проявляли бактериостатический эффект в отношении гноеродной кокковой флоры, как чувствительной, так и нечувствительной к антибиотикам.

Однако было установлено, что клеи могут проявлять раздражающее действие в мономерном состоянии, в процессе и после окончания полимеризации. Гистотоксичность клеев проявляется дифференцированно по отношению к разным тканям.

Это свойство наиболее выражено при нанесении клея на нервную ткань. При действии на мозговую ткань и склеивании периферических нервов были обнаружены проявления клеточной инфильтрации и гибели нейронов.

Процессе биодеградации цианакрилатов в организме происходит двумя путями. Первый из них – это клеточная резорбция частичек гидролизующегося клея с помощью активного фагоцитоза (резорбция осуществляется гигантскими клетками), а также макрофагально-гистиоцитарными элементами. Другой путь – это не клеточное растворение клея иод воздействием тканевой жидкости и

входящих в ее состав веществ, непосредственно контактирующих с клеем. Продукты распада цианакрилатов выводятся из организма естественными путями. По данным ряда исследований остатки циакрина могут накапливаться в отдельных органах, особенно в гипофизе, жировой ткани, лимфатических узлах. Для определения особенностей накопления клея и продуктов его биодеструкции в организме необходимы дополнительные исследования.

Для склеивания мягких тканей применяются композиции клея, образующие мягкую эластичную пленку. Другие композиции, имеющие повышенную прочность склеивания, предназначены для остеосинтеза костей.

Многие исследователи полагают, что кость наиболее пригодна для склеивания, поэтому цианакрилатные клеи получили наиболее широкое применение при остеосинтезе в травматологии и ортопедии.

Важным условием, определяющим характер и продолжительность репаративных процессов при клеевом остеосинтезе, являются глубина и распространенность повреждения, вызываемого операцией или травмой. Разрушение сосудистой сети периостата, костного мозга, окружающих мягких тканей и стабильность соединения после операции – вот те многочисленные факторы, которые влияют на исход химического остеосинтеза.

В костях реакция на клей менее выражена, чем в других тканях и проявляется главным образом в появлении гигантских клеток – характерной реакции на инородное тело. Многолетние клинические и экспериментальные наблюдения последствий остеосинтеза с помощью цианакрилатных композиций свидетельствуют об отсутствии канцерогенности клеев и изменений биохимических показателей крови пациентов.

Цианакрилатные клеи применяются в составе пломбирочной массы для заполнения полостей, образовавшихся в костях после удаления доброкачественных опухолей. В качестве наполнителя используются костная мука, костная щебенка или трансплантаты из гомологической кости, а в качестве скрепляющего агента – цианакрилатные композиции.

Применение цианакрилатных клеев для восстановления поврежденных сухожилий приводит к образованию тонкой и эластичной пленки (своеобразной муфты), покрывающей область шовного соединения и не препятствующей скольжению сухожилия. Образованная пленка является изолятором, препятствующим образованию спаек между сухожилием и окружающими тканями. Морфологические изменения в сухожильной ткани не сопровождались выраженными воспалительными явлениями и не превышали реакции человека на капроновую нить.

В офтальмологии клеи часто используют для приклеивания пластмассовых линз к роговице, поскольку при наложении швов роговица повреждается.

Искусственная роговица может быть приклеена к ткани с целью предупреждения эрозии тканей и просачивания влаги вокруг протеза глаза.

Цианакрилатные клеи довольно широко используются в клинической практике при оперативных вмешательствах на сердце, сосудах, легких, почках и др.

Отечественной промышленностью серийно выпускаются клеи МК-2 и МК-6. Их основу составляет этил-2-пианакрилат (85%), а в качестве пластификатора и загустителя использован поливинилацетат (15%).

Исследования показали, что значения прочности соединения мышечно-апоневротических листков передней брюшной стенки кроликов с помощью цианакрилатного клея МК-2 и полиуретанового клея КЛ-3 примерно одинаковы.

## **ПРОТЕКТОРЫ**

Результаты исследований взаимодействия монолитных полиуретанов с модельными средами и организмами животных позволили создать материалы, применяемые при лечении аневризм сосудов, трубки для протезирования внепеченочных желчных протоков, дренажи для брюшной и грудной полостей.

Одним из заболеваний кровеносной системы человека является нарушение прочностных свойств стенок сосудов. Аневризма – локальное расширение кровеносного сосуда или полости сердца вследствие растяжения и выпячивания стенки. Аневризма может быть травматической, т. е. результатом ранения. Формированию аневризм, преимущественно сосудов головного мозга, способствуют и врожденные дефекты сосудистой стенки. Аневризма может быть причиной нарушения кровоснабжения тканей, питаемых пораженным сосудом. Возможны разрывы аневризм и сильные кровотечения.

Для лечения создан биодеструктируемый полиуретановый протектор Поретан. Он не только полностью восполняет емкостную функцию сосуда, но и с течением времени (за 1, 5-2 года) замещается собственным регенератом, естественным путем укрепляя истонченную и деформированную стенку кровеносного сосуда.

Один из способов хирургического лечения аневризм яремных вен у детей предусматривает использование биодеструктируемого полиуретанового протектора оригинальной конструкции. Протектор (рис. 6.4) представляет собой эластичную трубку, винтообразно рассеченную, с крупными (2 мм) перфоративными отверстиями в стенке. Такой аллоимплантат постоянно сохраняет трубчатую форму и может изменять свой диаметр при меняющемся кровенаполнении вены. Это обеспечивается винтообразным разрезом, позволяющим протектору частично раскручиваться или скручиваться при

колебаниях давления в вене. Наличие в стенке протектора отверстий является необходимым условием для проникновения в них новообразованной соединительной ткани, а также кровеносных сосудов и нервных волокон.

Пластика аневризм внутренних яремных вен биодеструктурирующим протектором Поретан обеспечивает надежное укрепление истонченной венозной стенки, восстановление ее нейрососудистых связей с окружающими тканями, нормализует емкостную функцию сосуда и внутрисосудистый кровоток, сохраняет способность вены изменять величину просвета в зависимости от условий гемодинамики.

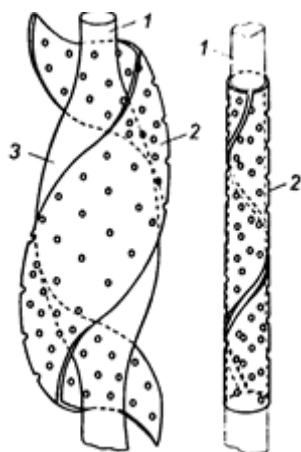


Рисунок 6.4 – Полиуретановый протектор Поретан для пластики аневризм сосудов: 1 – кровеносный сосуд; 2 – протектор Поретан; 3 – аневризма

Использование протектора исключает необходимость наложения на его края фиксирующих швов, что существенно упрощает технику операции и позволяет избежать возможных осложнений (ранение стенки сосуда, тромбоз и пр.).

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Биомедицинское материаловедение: учеб. пособие / С. П. Вихров [и др.]. – М.: Горячая линия – Телеком, 2017. – 384 с.
2. Полимеры в биологии и медицине: пер. с англ. / под ред. М. Дженкинса. – М.: Научный мир, 2011. – 256 с.
3. Технология полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения / М. И. Штильман [и др.]. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 328 с.
4. Хенч, Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Хенч, Д. Джонс, пер. с англ. – М.: Техносфера, 2006. — 304 с.