

Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 6. С. 773-781.

Genij Ortopedii. 2021. Vol. 27, no. 6. P. 773-781.

Научная статья

УДК 616.711.1-089.844-07:615.462]-092.9

<https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-6-773-781>

Разработка пористых титановых имплантатов для межтелового спондилодеза

С.О. Рябых, Т.А. Силантьева, О.В. Дюрягина, К.А. Дьячков, М.В. Стогов[✉], Н.И. Антонов, Н.В. Тушина, А.В. Резник

Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова, Курган, Россия

Автор, ответственный за переписку: Максим Валерьевич Стогов, stogo_off@list.ru

Аннотация

Актуальность. Применение 3D-печати методом селективного лазерного сплавления для изготовления межпозвоночных кейджей является актуальным направлением вертебральной хирургии. **Цель.** Оценка эффективности и безопасности применения оригинального межтелового имплантата для спондилодеза, изготовленного из сплава титана по технологии 3D-печати методом селективного лазерного сплавления. **Материалы и методы.** Тестировали оригинальные кейджи уплощенной бобовидной формы, с цельной боковой частью и внутренней конфигурацией в виде трехмерной решетки с ячейками 1,5×1,8 мм. Изделия были произведены из порошка Ti6Al4V по технологии 3D-печати методом селективного лазерного сплавления. Постобработка поверхности изделий включала пескоструйную очистку абразивом по методу SLA и стерилизацию этиленоксидом. Опыты по моделированию межтелового спондилодеза с замещением межпозвоночных дисков кейджами на уровнях L4–L5 и L5–L6 выполнены на 8 беспородных собаках. Дополнительную первичную стабилизацию поясничного отдела позвоночного столба осуществляли аппаратом внешней конструкции в течение 30 суток после имплантации. Общая продолжительность наблюдения составила 180 суток. Используются методы рентгенографии, сканирующей электронной микроскопии, рентгеноспектрального и биохимического анализа. **Результаты.** Рентгенографическое исследование продемонстрировало наличие контакта между фронтальными поверхностями кейджей и костной тканью тел позвонков, развитие спондилодеза у всех экспериментальных животных. Биохимический анализ не выявил признаков интоксикации, свидетельствующих об опасности применения изделий. Микрорельеф имплантатов характеризовался микрошероховатостью в диапазоне 1–50 мкм. В поверхностном слое изделий, помимо элементов титана, алюминия и ванадия, обнаруживались углерод, кислород, кремний, следовые количества прочих органических и неорганических элементов. На распилах костных блоков в ячейках решетки внутренней части имплантатов макроскопически и электронно-микроскопически визуализировались новообразованные костные трабекулы. **Выводы.** Экспериментальная апробация пористых имплантатов, изготовленных из титанового сплава методом селективного лазерного сплавления, показала их эффективность в получении межтелового спондилодеза и приемлемую безопасность.

Ключевые слова: межтеловый спондилодез, имплантат, титановый сплав, селективное лазерное сплавление

Для цитирования: Разработка пористых титановых имплантатов для межтелового спондилодеза / С.О. Рябых, Т.А. Силантьева, О.В. Дюрягина, Дьячков К.А., М.В. Стогов, Н.И. Антонов, Н.В. Тушина, А.В. Резник // Гений ортопедии. 2021. Т. 27, № 6. С. 773-781. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-6-773-781>.

Original article

Development of porous titanium implants for interbody fusion

S.O. Ryabykh, T.A. Silant'eva, O. V. Dyuryagina, K.A. D'iachkov, M.V. Stogov[✉], N.I. Antonov, N.V. Tushina, A.V. Reznik

Ilyazov National Medical Research Centre for Traumatology and Orthopedics, Kurgan, Russian Federation

Corresponding author: Maksim V. Stogov, stogo_off@list.ru

Abstract

Relevance Application of 3D printing using the method of selective laser fusion for production of intervertebral cages is a topical trend of the spinal surgery. **Purpose** Assessment of the efficiency and safety of original interbody fusion implant application made of titanium alloy according to 3D printing technology with selective laser fusion. **Materials and methods** The original flattened bean-shaped cages, with an integral side part and an internal configuration in the shape of three-dimensional 1.5 × 1.8 mm porous lattice were tested. The products were made of Ti6Al4V powder using 3D printing technology with selective laser fusion. Post-processing of the products surface included abrasive blast cleaning using the SLA method and sterilization with ethylene oxide. Experiments on modeling interbody fusion with replacement of intervertebral discs with cages at levels L4 – L5 and L5 – L6 were performed in 8 mongrels. Additional primary stabilization of the lumbar spine was produced with an external fixator within 30 days after implantation. The total follow-up period lasted 180 days. Radiography, scanning electron microscopy, roentgenospectral and biochemical analysis methods were applied. **Results** X-ray examination demonstrated the contact between the frontal surfaces of the cages and the bone tissue of the vertebral bodies and the development of fusion in all experimental animals. Biochemical analysis did not reveal the signs of intoxication, indicating the danger of the products application. The microrelief of the implants was characterized by microroughness ranged from 1 to 50 μm. In the surface layer of products, in addition to the elements of titanium, aluminum and vanadium, the carbon, oxygen, silicon, trace amounts of other organic and inorganic elements were found. Newly formed bone trabeculae were macroscopically and submicroscopically visualized in the sawcuts of bone blocks in the porous lattice of the internal part of the implants. **Conclusions** Experimental testing of porous implants made of titanium alloy using selective laser fusion has shown their effectiveness in obtaining interbody fusion and acceptable safety.

Keywords: interbody fusion, implant, titanium alloy, selective laser fusion

For citation: Ryabykh S.O., Silant'eva T.A., Dyuryagina O.V., D'iachkov K.A., Stogov M.V., Antonov N.I., Tushina N.V., Reznik A.V. Development of porous titanium implants for interbody fusion. *Genij Ortopedii*, 2021, vol. 27, no 6, pp. 773-781. <https://doi.org/10.18019/1028-4427-2021-27-6-773-781>.

Актуальной тенденцией вертебральной хирургии является внедрение межтелового спондилодеза с применением имплантатов, изготовленных из биосовместимых материалов. Пористые имплантаты, выполненные из титана и его сплавов, получают все более широкое распространение благодаря прочной первичной остеоинтеграции с телами позвонков, не требующей долговременной дополнительной фиксации [1–4]. В порошковой металлургии исполь-

зование технологии 3D-печати методом селективного лазерного сплавления открывает новые возможности в плане быстрого и доступного изготовления медицинских изделий [5, 6]. Преимущества данной технологии заключаются в применении 3D-моделирования и возможности создания регулируемой макроструктуры с улучшенными механическими характеристиками для производства типовых либо кастомизированных имплантатов [6].

Целью исследования явилась оценка эффективности и безопасности применения оригинального межтелового имплантата для спондилодеза,

изготовленного из сплава титана по технологии 3D-печати методом селективного лазерного сплавления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Техническая часть. Кейджи для замещения межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночного столба [7] были произведены по технологии 3D-печати методом селективного лазерного сплавления (SLM) из порошка Ti6Al4V с размером зерен < 100 мкм марки Rematitan CL (Dentaurum GmbH, Германия), разрешенным для медицинского применения [8]. Термическую обработку изделий производили в муфельной печи N41H (Nabertherm, Германия). Резьба для импактора нарезалась на верстаке ручным метчиком.

Размер и конфигурация имплантата были ранее определены на основании данных компьютерной томографии поясничного отдела 5 интактных взрослых беспородных собак обоего пола весом от 9 до 17 кг. Кейдж имел двояковогнутую плоско-бобовидную форму (рис. 1). Вес имплантата составлял 1,233 грамма, объем 0,25 см³, фронтальный размер равнялся 12,8 мм (а 1), дорсо-вентральный размер – 8мм (а 2), кранио-каудальный в средней части 4,8 мм (б 3), в боковой части 5,45 мм (б 4). Наружная часть имплантата (по периметру) была цельная, внутренняя часть имела вид трехмерной ортогональной решетки с размерами ячеек 1,5 × 1,8 мм и диаметром балок 0,5–0,7 мм (а). В центральной части передней и задней поверхности имплантата располагались шипы правильной треугольной формы для увеличения стабильности фиксации в кости. Расстояние между вершинами шипов составляло 7 мм. На боковой поверхности имплантата была расположена площадка для присоединения импактора, расположенная под углом 30° к вертикальной оси имплантата.

Постобработка поверхности изделий методом SLA (Sand blasted, Large grit, Acid-etched) включала очистку в пескоструйном аппарате Peenmatic 620 S (IEPCO, Швейцария) с применением абразива Iepco Microblasting material MS90150 A следующего состава: SiC, SiO₂, Al₂O₃, MgO, Na₂O. Технология также предусматривала травление поверхности неорганическими кислотами. В результате были получены значения параметров шероховатости Ra 5–10 мкм (среднеарифметическое отклонение профиля) и Rz 25–50 мкм (наибольшая высота профиля). Стерилизацию изделий производили этиленоксидом в газовом стерилизаторе Steri-Vac 5XL (3M, США).

Экспериментальная часть. Имплантация кейджей была выполнена 8 беспородным собакам обоего пола в возрасте от 1,5 до 3 лет, массой тела 9–17 кг. Минимальное количество экспериментальных животных определялось принципами гуманной экспериментальной техники [9]. Оперативное вмешательство заключалось в выполнении дискэктомии и установке имплантатов на уровне L4-5 и L5-6 позвонков с последующей стабилизацией поясничного отдела позвоночника аппаратом внешней фиксации в модификации авторов [10]. На 30 сутки после операции аппарат демонтировали. Длительность наблюдения составляла 180 суток.

Для оценки эффективности и безопасности изделия в течение эксперимента проводили клиническое и лабораторное обследование животных, включающее оценку общего и локального статуса. Для оценки процесса остеоинтеграции исследуемых имплантатов выполняли рентгенографию поясничного отдела позвоночного столба на 30, 90 и 180 сутки в дорсо-вентральной и боковой проекциях. Исследование было произведено на рентгеновском аппарате Premium Vet (Sedecal, Испания) с источником рентгеновского излучения Rotanode E7239 (Toshiba, Япония). Сила тока составляла 3,2–2,5 мА, напряжение 44,25–46,32 кV, фокусное расстояние 97 см, выдержка выставлялась автоматически.

Содержание и уход за животными регламентировались СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»; ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур»; ГОСТ 33217-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными хищными млекопитающими». При выполнении исследований соблюдались требования Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях и Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях.

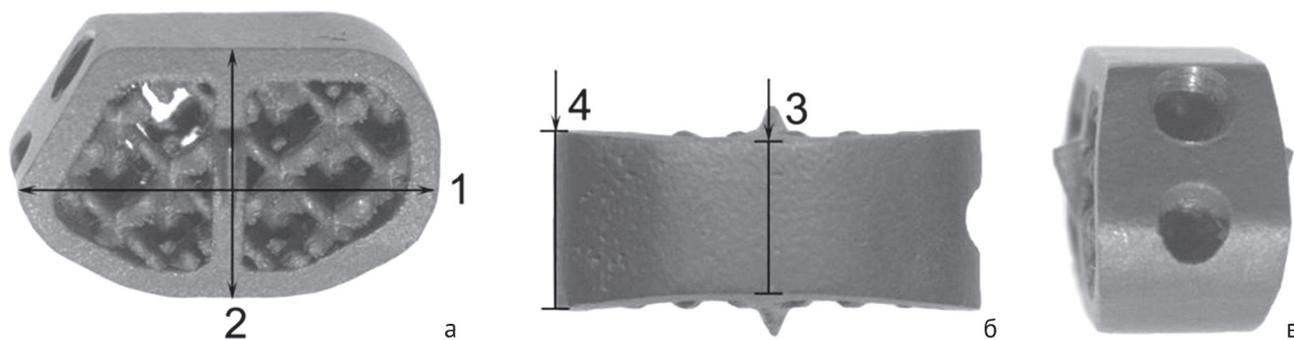


Рис. 1. Внешний вид оригинального кейджа для межтелового спондилодеза: а – сверху, б – спереди, в – сбоку. Размеры имплантата: 1 – фронтальный; 2 – дорсо-вентральный; 3, 4 – кранио-каудальный

На исследование получено разрешение этического комитета ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» (протокол от 17.05.2018 г. № 2/57).

Электронно-микроскопическое исследование поверхности имплантатов. Исследование химического состава и микроструктуры поверхности имплантатов ($n = 4$) было выполнено с использованием сканирующего микроскопа Zeiss EVO MA18 («Carl Zeiss Group», Германия) в комплекте с энергодисперсионным спектрометром BRUKER QUANTAX 200 – XFlash 6/10 («Bruker Nano GmbH», Германия) при ускоряющем напряжении 20 кЭВ [11]. Образец покрывали тонким токопроводящим слоем толщиной около 10 нм в ионном напылителе IB-6 (EICO, Japan). На поверхности каждого изделия исследовали 5 однотипно расположенных участков при аппаратном увеличении $\times 3000$. Микро топографию поверхности оценивали по следующим параметрам: целостности, шероховатости, пористости, размеру отдельных частиц. Методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии (ЭДС) определяли локальное топографическое распределение и массовое содержание химических элементов (ω , %) в поверхностном слое образцов толщиной 10 мкм. Получение, первичную обработку и анализ данных производили при помощи программного обеспечения ESPRIT (Bruker Nano GmbH, Германия). Ограничением являлся порог чувствительности ЭДС анализа 0,02 весовых процента.

Морфологическое исследование костных блоков. После щадящего скелетирования костные блоки, включающие смежные тела позвонков с имплантированным кейджем ($n = 12$), распиливали в сагиттальной плоскости и помещали в параформ-глутаральдегидный фиксатор при 4 °С. Затем фрагменты отмывали в фосфатном буферном растворе при pH 7,2, обезвоживали в серии растворов этанола возрастающей концентрации (от 70° до 100°), безводном ацетоне и уплотняли в смеси эпоксидных смол для электронно-микроскопического исследования. Поверхность эпоксидных

блоков шлифовали мелкоабразивными материалами и покрывали токопроводящим слоем в ионном напылителе IB-6 (EICO, Japan). Макросъемку имплантатов и шлифованных поверхностей костных блоков осуществляли в стереомикроскопе Stemi 2000-C с использованием цифровой камеры AxioCam ERc5s и программного обеспечения Zen blue («Carl Zeiss MicroImaging GmbH», Германия). Исследование методом сканирующей электронной микроскопии и ЭДС-анализа было выполнено по описанным выше методикам.

Биохимическое исследование. В сыворотке крови определяли концентрацию общего белка, креатинина, С-реактивного белка, олигопептидов, веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНСММ) (включая их катаболический пул). Определяли активность ферментов: щелочной и костной кислот фосфатазы (ТрКФ), аминотрансфераз (АЛТ и АСТ). Определение общего белка, креатинина, С-реактивного белка и активность ферментов определяли на биохимическом автоматическом анализаторе Hitachi 902 (США), используя наборы реагентов фирмы Vital Diagnostic (РФ, СПб), BioSystem (Испания), Вектор Бест (РФ, Новосибирск). Содержание олигопептидов и ВНСММ в сыворотке крови определяли по методу Малаховой [12].

Статистический анализ данных. Статистическую обработку данных ЭДС-анализа производили в редакторе электронных таблиц «Microsoft Office Excel 2010», включающем надстройку «AtteStat 13.1» (И.П. Гайдышев, Россия). Результаты представляли в виде выборочных средних значений (M) и их стандартных отклонений (SD). Результаты биохимического исследования обрабатывали методами непараметрической статистики. Достоверность различий между значениями, полученными на сроках эксперимента, сравнивали со значениями, полученными перед операцией (0-е сутки). Межгрупповые отличия оценивали с помощью W -критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Табличные данные представлены в виде медианы, 25–75-ого перцентилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинические наблюдения. В первые трое суток общее состояние животных после операции было средней тяжести. Собаки больше лежали, отмечалось снижение опорной и двигательной функции тазовых конечностей. Прием корма и воды был вялым. Нарушений функций со стороны мочевыделительной системы не отмечалось. Температура тела колебалась в пределах 39–39,5°. В области оперативного вмешательства отмечался умеренный послеоперационный отек мягких тканей, болезненность средняя. Истечения из операционной раны не отмечалось. Из мест входа и выхода спиц наблюдали умеренное серозное отделяемое.

С третьих суток после имплантации отмечались признаки положительной динамики течения послеоперационного периода. Поведение собак было более активное, постепенно восстанавливались опорная и двигательная функции тазовых конечностей. Нормализовался аппетит. Нарушений функций тазовых органов не наблюдалось. Температура тела имела

нормальные значения – 38,5–39,0°. Отек тканей в области операционной раны снижался, истечения из шва не наблюдались. Экссудация из мест входа и выхода спиц была незначительная. Демонтаж аппарата внешней фиксации на 30 сутки после операции не вызывал ухудшения общего состояния животных и снижения опорно-двигательной функции конечностей.

В дальнейшем, до окончания исследования, общее состояние животных было удовлетворительным, собаки свободно передвигались, нарушений опорной функции конечностей не отмечалось (рис. 2). Постав тазовых конечностей был правильным. Ось позвоночного столба в течение всего периода наблюдений оставалась визуально прямой.

Рентгенографические исследования. В день операции на рентгеновских снимках имплантаты располагались в межтеловых промежутках L4-5, L5-6 позвонков и находились в контакте с костной тканью тел позвонков (рис. 3, а, б).



Рис. 2. Внешний вид экспериментального животного на 30 (а) и 180 (б) сутки эксперимента

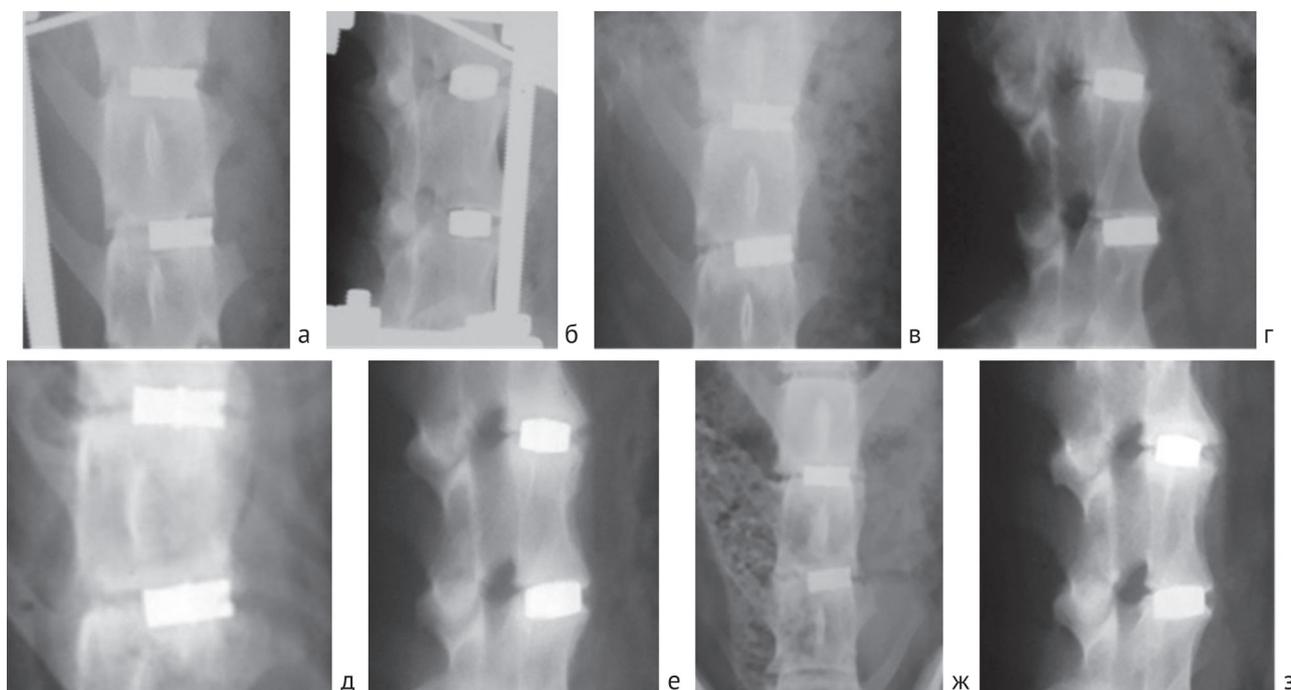


Рис. 3. Рентгенограммы поясничного отдела позвоночника собаки: в день операции (а, б); через 30 (в, г), 90 (д, е) и 180 (ж, з) суток после операции. Слева – прямые, справа – боковые проекции

На 30-е сутки после операции продольная ось позвоночного столба была правильной, дислокации кейджей из междисковых пространств не наблюдалось. Линия межтелового промежутка заднего участка межпозвоночного диска просматривалась хорошо. Структура тела позвонка была однородная, линия переднего контура тел позвонков в верхних и нижних отделах выглядела не четкой, слегка размытой. Отмечали повышение рентгенологической плотности материнской кости, прилежащей к имплантатам. Снижения рентгеновской плотности кости по периметру кейджей не определялось (рис. 3, в, г).

Через 90 суток после операции продольная ось позвоночного столба оставалась правильной, миграции кейджей не наблюдалось. Структура тела позвонка была однородная, на переднем контуре тел позвонков в верхних и нижних отделах определялись разлитые, плотные костные напластования. Межтеловые пространства просматривались плохо, были заполнены

рыхлыми, интенсивными тенями. Зона высокой рентгенологической плотности костной ткани позвонков, прилежащей к имплантатам, была увеличена и занимала в целом до 1/3 объема тел позвонков. По периметру кейджей определялась размытая, тонкая, одинаковая по толщине линия просветления (рис. 3, д, е).

На 180 сутки после операции продольная ось позвоночного столба оставалась без изменений, дислокации кейджей из междисковых пространств не наблюдалось. Тень переднего контура тел позвонков в верхних и нижних отделах приобретала более четкие очертания. Прогрессирование процессов увеличения дорсо-вентрального размера тел позвонков не отмечалось. Тени костных напластований по плотности были приближены к плотности материнской костной ткани. Высота межтелового промежутка снижалась, но просматривалась хорошо. Область повышенной рентгенологической плотности костной ткани тел позвонков приобретала ограниченные очертания. Линия просвет-

ления вокруг кейджей просматривалась, но оставалась без изменений (рис. 3, ж, з).

Рентгенологическая картина всего периода наблюдений показала благоприятное течение процесса костеобразования в системе «имплантат-кость» в виде повышения плотности костной ткани, увеличения дорсо-вентрального размера тел позвонков, отсутствия дислокации кейджей и прогрессирования резорбции кости вокруг имплантатов.

Сканирующая электронная микроскопия и энергодисперсионная рентгеновская спектроскопия поверхности имплантата. В изученных участках образцов определялась выраженная микрошероховатость. Развитый рельеф поверхности составляли хаотично ориентированные, протяженные выступы и щели 1–20 мкм; микропоры диаметром менее 1 мкм; полиморфные частицы 1–50 мкм и менее 1 мкм (рис. 4, а).

На композиционных (рис. 4, б) и индивидуальных ЭДС-картах поверхности каждого из образцов обнаруживалось неравномерное распределение химических элементов. Преобладающие в сплавах металлы

титан, ванадий и алюминий обнаруживались по всей анализируемой площади в виде взаимно перекрывающихся обширных скоплений. Наиболее высокое содержание элементов кремния, углерода и алюминия наблюдалось в составе морфологически идентифицируемых частиц. Распределение кислорода и натрия было более равномерным с локальным увеличением концентрации в частицах с высоким содержанием алюминия и кремния.

Анализ спектров ЭДС позволил выявить особенности состава и количественного соотношения химических элементов поверхностного слоя имплантатов. В ЭДС-спектрах определялись пики характеристического рентгеновского излучения титана, алюминия, ванадия, углерода, кислорода, кремния, натрия, железа, азота, магния, серы и хлора (рис. 4, в).

Количественная оценка элементного химического состава показала, что весовые концентрации химических элементов в поверхностном слое изделий существенно отличались от их значений в соответствии с ГОСТ Р ИСО 5832-3-2014 (табл. 1).

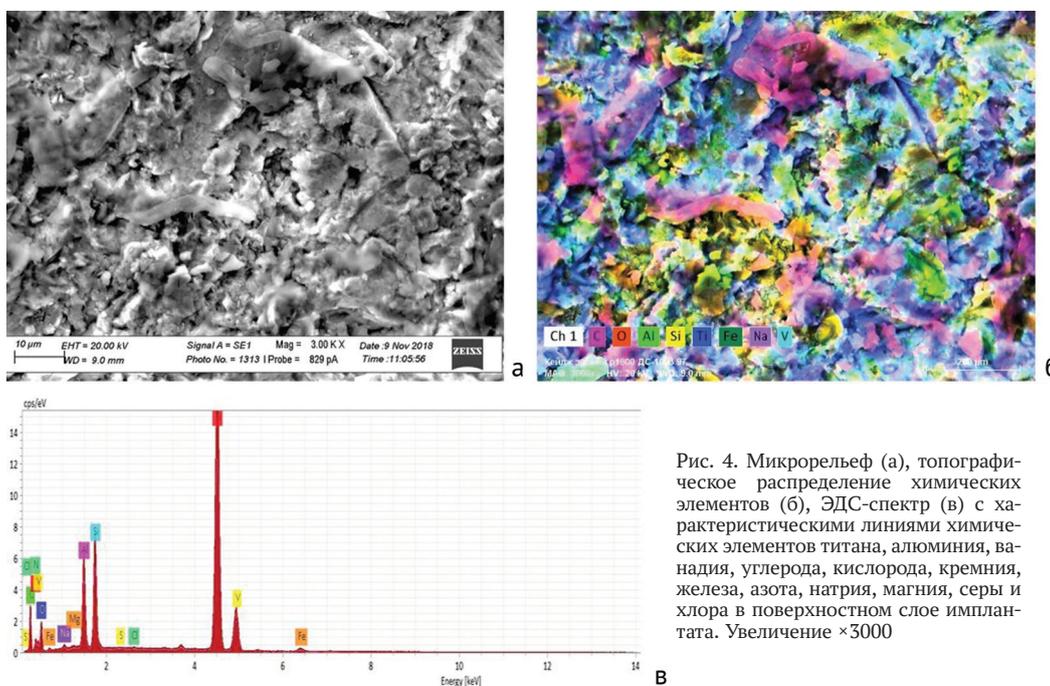


Рис. 4. Микрорельеф (а), топографическое распределение химических элементов (б), ЭДС-спектр (в) с характеристическими линиями химических элементов титана, алюминия, ванадия, углерода, кислорода, кремния, железа, азота, натрия, магния, серы и хлора в поверхностном слое имплантата. Увеличение ×3000

Таблица 1

Элементный химический состав материалов в поверхностном слое имплантатов (ω, %)

Элемент	ГОСТ Р ИСО 5832-3-2014	Поверхность имплантата	
		M	SD
Титан	≥ 88	46,6	3,71
Алюминий	5,5–6,75	7,6	0,50
Ванадий	3,5–4,5	1,3	0,15
Кислород	0,2	16,7	0,73
Углерод	≤ 0,08	19,0	3,32
Кремний	–	6,9	0,47
Натрий	–	0,6	0,05
Железо	≤ 0,3	0,8	0,27
Азот	≤ 0,05	0,3	0,21
Магний	–	0,2	0,04
Хлор	–	0,1	0,04
Сера	–	0,05	0,021

Содержание титана и ванадия было снижено, а концентрации алюминия, кислорода, углерода, железа и азота превышали стандартные показатели. Также присутствовали аналитически определяемые количества кремния, следы магния, хлора и серы.

Морфологическое исследование костных блоков. На макропрепаратах и электронных сканограммах распилов тел оперированных позвонков определялось прорастание новообразованного костного вещества в поры имплантатов (рис. 5).

При этом толщина фиброзной капсулы вокруг структурных элементов имплантата колебалась в пределах 0,1–5 мм, а фиксация кейджа в кости была реализована за счет формирования сети костных трабекул во внутреннем пространстве решетки преимущественно без контакта с металлическими поверхностями (рис. 5, б). На композиционных ЭДС-картах показано взаиморасположение кальций-содержащих костных трабекул, углерод-содержащих волокнистых компонентов фиброзной оболочки и титан-содержащих структурных элементов кейджей, иллюстрирующее механизмы внутрикостной фиксации кейджа (рис. 5, в).

Результаты биохимического исследования показали, что активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови собак на отдельных сроках эксперимента была статистически значимо выше, а активность костного изофермента кислой фосфатазы – ниже исходных значений (табл. 2). Достоверные отличия уровня общего белка, креатинина, аминотрансфераз (в таблице не представлены) относительно дооперационных значений не обнаружены. Не отмечался рост и суммарного содержания продуктов эндогенной интоксикации (уровень ВНСММ и их катаболического пула) в крови собак. На 30-е сутки после имплантации изделия отмечался статистически значимый рост уровня С-реактивного белка в сыворотке крови экспериментальных животных.

В целом можно отметить, что признаки более интенсивного костеобразования отмечены у животных (рост уровня ЩФ при снижении ТрКФ) на 30-60-е сутки имплантации. Каких-либо токсических проявлений, свидетельствующих о недопустимой безопасности применения изученных изделий, у экспериментальных животных не обнаружено.

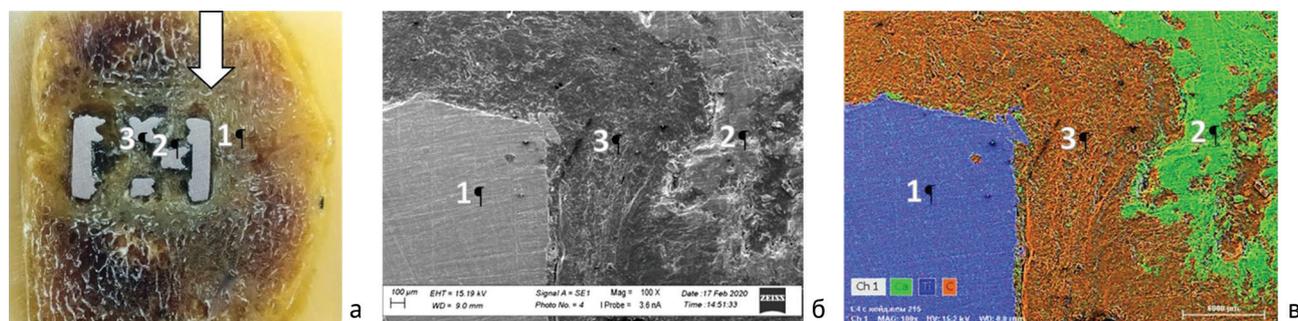


Рис. 5. Внутрикостная интеграция имплантата в межтеловом пространстве L4- L5 через 180 суток после моделирования переднего спондилодеза. Прорастание новообразованной кости в поры крупноячеистого имплантата без контакта с металлическими поверхностями: 1 – имплантат; 2 – костная ткань; 3 – фиброзная ткань. Стрелкой на изображении распила костного блока (а) указано расположение области сканирования (б) и ЭДС-картирования (в). Композиционная ЭДС-карта (б) получена в характеристическом рентгеновском излучении титана (синий), кальция (зеленый), углерода (оранжевый); б, в – ув. 100

Таблица 2

Динамика изменений биохимических показателей сыворотки крови собак на сроках эксперимента (Медиана, 25-й – 75-й процентиль)

Показатель	Сутки после операции						
	0	30	60	90	182	270	365
Щелочная фосфатаза, Е/л	48 (38–68)	74* (69–117)	77* (66–102)	54 (45–90)	46 (39–78)	52 (48–54)	66 (53–90)
Кислая фосфатаза, Е/л	5,5 (4,6–7,1)	3,2* (2,8–3,6)	4,2* (3,6–4,7)	3,8* (3,3–4,3)	5,9 (4,6–6,6)	6,7 (5,9–7,1)	6,0 (5,7–6,2)
Общий белок, г/л	64 (61–66)	69 (65–71)	66 (63–68)	65 (63–68)	63 (60–67)	63 (61–68)	66 (65–67)
Креатинин, мкмоль/л	83 (77–88)	64 (61–73)	73 (64–80)	81 (76–84)	89 (81–97)	75 (73–81)	90 (89–91)
С-реактивный белок, мг/л	0,0	5,9* (2,0–8,5)	0,0 (0,0–0,6)	0,0	0,0	0,0	0,0 (0,0–5,4)
ВНСММ, ед. опт. пл.	5,9 (5,6–6,8)	5,9 (5,6–6,6)	5,5 (4,6–6,6)	5,8 (5,1–7,1)	6,3 (4,9–6,8)	5,1 (4,7–6,0)	6,1 (5,9–6,2)
Кат пул ВНСММ, %	19 (13–20)	18 (16–21)	16 (10–19)	18 (15–20)	16 (13–19)	16 (10–19)	14 (13–17)

Примечание: * – достоверные отличия с дооперационными значениями при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Активное внедрение технологий прецизионной 3D-печати для производства металлических имплантатов обусловлено необходимостью заполнения костных дефектов сложной формы в условиях недостатка аутологичного костного материала [13]. Данное решение особенно актуально при проведении хирургической коррекции и стабилизации сегментов позвоночного столба [1].

Многочисленными исследованиями установлено, что для успешной остеоинтеграции имплантатов необходимо соблюдение несколько основных принципов: прочная первичная фиксация, применение биосовместимого материала, наличие пористости и шероховатости поверхности изделия [13, 14].

Условия первичной стабилизации поясничного отдела позвоночного столба в области имплантации кейджей

было соблюдено нами благодаря дополнительной внешней фиксации аппаратом, доказавшей ранее свою эффективность [15]. Рентгенологически подтвержденное отсутствие дислокации имплантатов и прогрессивной резорбции окружающей их костной ткани свидетельствовало об успехе выбранной хирургической тактики.

Биоинертный титан и его сплавы успешно используются в травматологии и ортопедии, в том числе и при создании различных видов пористых кейджей для межтелового спондилодеза [1, 2, 16]. Ортопедические металлоимплантаты находятся в непосредственном контакте с костной тканью, поэтому должны обладать поверхностными свойствами, обеспечивающими их остеоинтеграцию [1, 16]. Установлено, что размер пор не менее 100–200 мкм обеспечивает фиксацию изделий за счет прорастания кости на глубину 2–3 мм [13], а оптимальные значения шероховатости находятся в диапазоне 1–2 и более 2 мкм [14]. В экспериментах на овцах и крысах была показана успешная остеоинтеграция цилиндрических пористых имплантатов, изготовленных из сплава Ti6Al4V по технологии SLM и имплантированных в метафизы бедренных и большеберцовых костей [17–19]. Palmquist с соавт. производили пескоструйную обработку поверхности порошковым материалом имплантата без указания достигнутых значений шероховатости, после чего очищали изделия ультразвуком [19]. Obaton с соавт. и Rap с соавт. не применяли шлифование, но использовали ультразвуковую очистку поверхности изделий [17, 18]. Костная ткань обнаруживалась в порах через 2 месяца [17] и 6 месяцев после имплантации [19]. При сравнении результатов в зависимости от размеров пор 500, 600, 700, 900 и 1200 мкм наибольшее количество костной ткани обнаруживалось в решетках с диаметром ячеек 600 и 900 мкм [17, 18].

В выполненном нами экспериментальном исследовании стабилизацию тел позвонков осуществляли внешним фиксирующим устройством до 30 суток после имплантации, после чего прочность достигнутого спондилодеза определялась внутрикостной интеграцией имплантатов. На момент окончания эксперимента в порах имплантатов со средним размером 1,5–1,8 мм обнаруживали губчатое костное вещество. Среднее значение шероховатости поверхности составляло 5–10 мкм, т.е. являлось оптимальным для остеоинтеграции кейджей.

Тем не менее, морфологические наблюдения не подтвердили остеокондукцию, т.е. плотный контакт поверхности изделия и новообразованной костной ткани, который обеспечивает его полноценную остеоинтеграцию [20]. Следует отметить, что в отличие от вышеупомянутых экспериментальных моделей [17–19], использованная нами модель межтелового спондилодеза предусматривала циклические биомеханические нагрузки на имплантат. В наибольшей степени подвижность тел смежных позвонков в области имплантации проявлялась после демонтажа внешнего фиксирующего устройства. Вероятно, микроподвижность тел позвонков могла активизировать ремоделирование костной ткани и образование фиброзной капсулы вокруг имплантата.

Кроме того, особенности тканевой интеграции изделий зависят от химического состава их поверхно-

сти [13, 14, 16, 21–23]. Известно, что биосовместимость титановых имплантатов обусловлена поверхностной фиксацией сывороточных и морфогенетических протеинов, свободного кальция на отрицательно заряженной оксидной пленке TiO₂, которая является благоприятным фактором для адгезии остеобластов и последующих стадий остеогенеза [14, 21]. Однако обработка имплантатов с применением часто используемой технологии SLA, позволяющей создать оптимальную шероховатость 2–5 микрон, приводит к импрегнации их поверхности частицами самого имплантата и абразива, усталостных макро- и микротрещин [22, 23]. Анализ причин неудачной установки титановых имплантатов показывает, что в 96 % случаев поверхностный слой изделий содержит большое количество примесных частиц оксида алюминия и других химических элементов. Последствиями поверхностного загрязнения становятся воспаление, боль и, в конечном счете, асептическое расшатывание и разрушение имплантата [23, 24].

Установлено, что микрочастицы титана и его сплавов даже в низких концентрациях стимулируют пролиферацию фибробластов, что способствует развитию фиброзной капсулы и снижению стабильности фиксации имплантата [23]. Алюминий в системах Ti-Al-V повышает прочностные свойства, а ванадий улучшает пластичность сплавов [25]. Однако диффузно мигрирующие из микрочастиц ионы ванадия и алюминия существенно снижают минерализацию костной ткани, а также угнетают эритропоэз [26, 27]. Несмотря на то, что Al₂O₃ обладает биосовместимостью и используется в медицине для производства имплантатов, в том числе и в вертебрологии [1, 28], его микрочастицы являются инородными телами и источниками диффузии цитотоксических ионов. Кремний-содержащие биоактивные материалы также используются для изготовления имплантатов в травматологии и ортопедии [16], однако доказана зависимость от концентрации цитотоксичности частиц SiO₂ [29].

Загрязненность поверхности имплантатов микрочастицами, содержащими помимо компонентов сплава кремний и следовые количества прочих элементов, также могла явиться причиной формирования фиброзной капсулы. Однако относительно большой размер ячеек – 1500–1800 мкм, вероятно, способствовал снижению фиброгенного эффекта в центральной части пор. Таким образом, наблюдалось вращение новообразованной костной ткани без плотного контакта с металлическими поверхностями. Тем не менее, анализ результатов клинического наблюдения и лабораторных исследований не выявил признаков токсичности имплантированных изделий. В дальнейшем нами планируется дополнительная очистка кейджей ультразвуковыми методами.

Выполненное экспериментальное исследование показало эффективность и безопасность применения пористых кейджей для межтелового спондилодеза, изготовленных из титанового сплава по технологии 3D-печати методом селективного лазерного сплавления. Разработанный дизайн в совокупности с технологиями микроструктурирования поверхности позволил обеспечить прочный первичный спондилодез в результате активного остеогенеза внутри пористых структур

имплантатов. Полученные результаты свидетельствуют о приемлемой безопасности применения разработанных изделий.

Ограничением данного исследования следует считать малую численность выборки, однако количество

экспериментальных животных явилось достаточным для получения однородных результатов. Кроме того, не изучен процесс ремоделирования новообразованной костной ткани в порах изделий на более поздних сроках после имплантации.

ВЫВОДЫ

Применение пористых имплантатов оригинального дизайна для межтелового спондилодеза, изготовленных из порошка Ti6Al4V по технологии селективного лазерного сплавления, в сочетании с временной внеочаговой фиксацией позвоночного столба является эффективным

и безопасным. Первичный спондилодез формируется в течение месяца и сохраняется в течение всего послеоперационного периода. Размер пор 1500–1800 мкм обеспечивает прорастание трабекул новообразованного костного вещества по всему объему имплантата.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бабкин А.В. Имплантаты позвонков для межтелового спондилодеза: биомеханические и технические идеи, клинические аспекты // Военная медицина. 2018. № 4 (49). С. 66-77.
2. Нуралиев Х.А. Задний межтеловый спондилодез с использованием кейджа в системе лечения остеохондроза поясничного отдела позвоночника // Гений ортопедии. 2010. № 4. С. 68-72.
3. Наумов Д.Г., Мушкин А.Ю., Першин А.А. Современные возможности хирургического лечения инфекционных спондилитов у детей // Гений ортопедии. 2017. Т. 23, № 2. С. 162-167.
4. Мухаметов У.Ф., Люлин С.В., Мещерягина И.А. Изучение отдаленных результатов переднего спондилодеза с применением различных видов пластики дефекта при хирургическом лечении повреждений и заболеваний позвоночника (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2017. Т. 23, № 2. С. 236-240.
5. Проблемы и перспективы применения аддитивных технологий при изготовлении кастомизированных имплантатов для травматологии и ортопедии / А.В. Губин, В.П. Кузнецов, Д.Ю. Борзунов, А.А. Корюков, А.В. Резник, А.Ю. Чевардин // Медицинская техника. 2016. № 4 (298). С. 52-55.
6. Килина П.Н., Морозов Е.А., Ханов А.М. Создание имплантатов с ячеистой структурой методом селективного лазерного спекания // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015. Т. 17, № 2-4. С. 779-781.
7. Имплантат для переднего спондилодеза позвоночника в поясничном отделе : 176259 Рос. Федерация МПК А61F 2/44 / Михайлов Д.А., Пташников Д.А. ; Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России). № 2017119126 ; заявл. 31.05.2017 ; опубл. 12.01.2018, Бюл. № 2.
8. ГОСТ Р ИСО 5832-3-2014. Имплантаты для хирургии. Металлические материалы. Часть 3. Деформируемый сплав на основе титана, 6-алюминия и 4-ванадия. М. : Стандартинформ. 2015. 5 с.
9. Russell W.M.S., Burch R.L. The Principles of Humane Experimental Technique. London : Methuen & Co. 1959. 252 p. DOI: 10.5694/j.1326-5377.1960.tb73127.x.
10. Аппарат для лечения повреждений и заболеваний шейного отдела позвоночника животных : свидетельство № 28819 Рос. Федерация : МПК А61D 1/00 / авторы: Кирсанов К.П., Меньшикова И.А., Дюрягина О.В., Тимофеев В.Н. ; заявитель и патентообладатель Государственное учреждение науки Российской научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А. Илизарова. № 2002124948/20 ; заявл. 19.09.2002 ; опубл. 20.04.2003, Бюл. № 11.
11. ГОСТ Р ИСО 22309-2015. Микроанализ электронно-зондовый. Количественный анализ с использованием энергодисперсионной спектроскопии для элементов с атомным номером от 11 (Na) и выше. М. : Стандартинформ. 2019. 24 с.
12. Справочник по лабораторным методам исследования / Л.А. Данилова, О.Б. Башарина, Е.Н. Красникова, Л.А. Литвиненко, Н.П. Раменская, М.О. Фоменко, О.Н. Машек ; под ред. Л.А. Даниловой. СПб. : Питер, 2003. 733 с.
13. Костная и мягкотканная интеграция пористых титановых имплантатов (экспериментальное исследование) / Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, А.О. Денисов, В.А. Конев, И.В. Гофман, П.М. Михайлова, Г.И. Нетьлько, А.В. Васильев, Л.О. Анисимова, С.С. Билык // Травматология и ортопедия России. 2018. Т. 24, № 2. С. 95-107. DOI: 10.21823/2311-2905-2018-24-2-95-107.
14. Вишневецкий А.А., Казбанов В.В., Баталов М.С. Перспективы применения титановых имплантатов с заданными остеогенными свойствами // Хирургия позвоночника. 2016. Т. 13, № 1. С. 50-58. DOI: 10.14531/ss2016.1.50-58.
15. Бердюгин К.А., Бердюгина О.В. Остеосинтез позвоночника аппаратами внешней фиксации // Фундаментальные исследования. 2013. № 9 (часть 4). С. 765-768.
16. Попков А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (обзор литературы) // Гений ортопедии. 2014. № 3. С. 94-99.
17. In vivo XCT bone characterization of lattice structured implants fabricated by additive manufacturing / A.F. Obaton, J. Fain, M. Djemai, D. Meinel, F. Léonard, E. Mahé, B. Lécuelle, J.J. Fouchet, G. Bruno // Heliyon. 2017. Vol. 3, No 8. e00374. DOI: 10.1016/j.heliyon.2017.e00374.
18. Osteogenesis of 3D printed porous Ti6Al4V implants with different pore sizes / Q. Ran, W. Yang, Y. Hu, X. Shen, Y. Yu, Y. Xiang, K. Cai // J. Mech. Behav. Biomed. Mater. 2018. Vol. 84. P. 1-11. DOI:10.1016/j.jmbbm.2018.04.010.
19. A technique for evaluating bone ingrowth into 3D printed, porous Ti6Al4V implants accurately using X-ray micro-computed tomography and histomorphometry / A. Palmquist, F.A. Shah, L. Emanuelsson, O. Omar, F. Suska // Micron. 2017. Vol 94. P. 1-8. DOI:10.1016/j.micron.2016.11.009.
20. Биосовместимость кальцийфосфатных материалов биогенного происхождения при имплантации в область дефектов костей собак / И.А. Талашова, Т.А. Силантьева, Н.А. Кононович, С.Н. Лунева // Гений ортопедии. 2016. № 4. С. 95-103.
21. Модификация поверхности титановых имплантатов и ее влияние на их физико-химические и биомеханические параметры в биологических средах : монография / В.В. Савич, Д.И. Сарока, М.Г. Киселев, М.В. Макаренко. Минск : Беларуская наука, 2012. 244 с.
22. Сравнительная оценка поверхности имплантатов, обработанных технологиями SLA, RBM и Clean & PorousTM / Л.И. Винников, Ф.З. Савранский, Р.В. Симахов, П.О. Гришин // Дентальная имплантология и хирургия. 2016. № 1 (22). С. 52-56.
23. Рожнова О.М., Павлов В.В., Садовой М.А. Биологическая совместимость медицинских изделий на основе металлов, причины формирования патологической реактивности (обзор иностранной литературы) // Бюллетень сибирской медицины. 2015. Т. 14, № 4. С. 110-118.
24. Исследование поверхности дентальных титановых имплантатов методом растровой электронной микроскопии / В.А. Тиньков, Е.В. Горобец, А.Н. Лихота, Е.В. Розова, И.Н. Макеева, Л.Ф. Яценко // Металлофизика и новейшие технологии / Metallofizika i Noveishie Tekhnologii. 2012. Т. 34, № 7. С. 919-933.
25. Сравнительная характеристика материалов, применяемых в стоматологической имплантации / А.А. Егоров, М.Н. Дровосеков, А.М. Аронов, О.М. Рожнова, О.П. Егорова // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13, № 6. С. 41-47. DOI: 10.20538/1682-0363-2014-6-41-47.
26. Чертов С.А., Стойков С.В. Обзор свойств материалов, используемых в производстве дентальных имплантатов // Український стоматологічний альманах. 2013. № 4. С. 101-104. URL: Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Usa_2013_4_29.

27. Воробьева Н.М., Федорова Е.В., Баранова Н.И. Ванадий: биологическая роль, токсикология и фармакологическое применение // Биосфера. 2013. Т. 5, № 1. С. 077-096.
28. Абызов А.М. Оксид алюминия и алюмооксидная керамика (Обзор). Часть 1. Свойства Al₂O₃ и промышленное производство дисперсного Al₂O₃ // Новые огнеупоры. 2019. № 1. С. 16-23. DOI: 10.17073/1683-4518-2019-1-16-23.
29. Материалы, производимые по нанотехнологиям: потенциальный риск при получении и использовании / Г.Б. Андреев, В.М. Минашкин, И.А. Невский, А.В. Путилов // Российский химический журнал. 2008. Т. 52, № 5. С. 32-38.

Статья поступила в редакцию 11.11.2020; одобрена после рецензирования 25.01.2021; принята к публикации 19.10.2021.

The article was submitted 11.11.2020; approved after reviewing 25.01.2021; accepted for publication 19.10.2021.

Информация об авторах:

1. Сергей Олегович Рябых – доктор медицинских наук, rso_@mail.ru;
2. Тамара Алексеевна Силантьева – кандидат биологических наук, tsyl@mail.ru;
3. Ольга Владимировна Дюрягина – кандидат ветеринарных наук, diuriagina@mail.ru;
4. Константин Александрович Дьячков – доктор медицинских наук, dka_doc@mail.ru;
5. Максим Валерьевич Стогов – доктор биологических наук, доцент, stogo_off@list.ru;
6. Николай Иванович Антонов – кандидат биологических наук;
7. Наталья Владимировна Тушина – кандидат биологических наук;
8. Артем Владимирович Резник.

Information about the authors:

1. Sergey O. Ryabykh – Doctor of Medical Sciences, rso_@mail.ru;
2. Tamara A. Silant'eva – Candidate of Biological Sciences, tsyl@mail.ru;
3. Olga V. Dyuryagina – Candidate of Veterinary Sciences, diuriagina@mail.ru;
4. Konstantin A. D'iachkov – Doctor of Medical Sciences, dka_doc@mail.ru;
5. Maksim V. Stogov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, stogo_off@list.ru;
6. Nikolay I. Antonov – Candidate of Biological Sciences;
7. Natalia V. Tushina – Candidate of Biological Sciences;
8. Artem V. Reznik – M.D.

Финансирование. Статья выполнена в рамках темы «Разработка и оценка эффективности применения пациентоориентированных имплантов в хирургии осевого скелета» государственного задания на осуществление научных исследований и разработок ФГБУ «НМИЦ ТО имени академика Г.А. Илизарова» Минздрава России.