© Коллектив авторов, 2021
УДК 61.617-089.844
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16078>
ISSN – 2073-8137

БИОИНТЕГРАЦИЯ ПРОТЕЗА ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕН ТЕТРАФТАЛАТА В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ

В. Б. Богатов, А. В. Лычагин, В. Г. Германов

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Российская Федерация

BIOINTEGRATION OF ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT PROTESIS MADE OF POLYETHYLENE TETRAFTALATE IN LATE POSTOPERATION PERIOD

Bogatov V. B., Lychagin A. V., Germanov V. G.

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
Russian Federation

Полные разрывы передней крестообразной связки – частая травма коленного сустава в основном у молодых пациентов. Существует достаточно большое количество хирургических методов лечения данной патологии, но все они включают использование аутоклеток либо синтетических протезов для восстановления поврежденной связки. Представляют интерес биологические основы интеграции протеза передней крестообразной связки в ткани коленного сустава. Получить «прижизненные» образцы такого имплантата – довольно сложно. В нашем случае это удалось благодаря пациенту, которому потребовалась повторная операция. Был получен интраоперационный материал протеза ПКС от больного с повторной травмой коленного сустава, что потребовало замены имплантата. Выполнено гистологическое исследование препарата, который был имплантирован в коленный сустав 2 года назад.

Показано, что протез ПКС на основе ПЭТ способен к биоинтеграции и перестройке в структуру, схожую по своему клеточному составу со связкой. При этом не наблюдалось клеточной реакции отторжения инородного материала, а также деградации полимера под воздействием протеаз. Таким образом, полимеры на основе ПЭТ обладают хорошей биосовместимостью с тканями коленного сустава человека.

Ключевые слова: передняя крестообразная связка, имплантат, полиэтилен тетрафталат

The purpose of the study was to show the long – term results of biointegration of the anterior cruciate ligament (ACL) prosthesis made of polyethylene terephthalate (PET) in the human knee joint tissue on a clinical example. The intraoperative material of the ACL prosthesis was obtained from a patient who received a repeated knee joint injury, which required replacement of the implant. Histological studies of the sample, which was implanted into the human knee joint for 2 years, were performed. It was shown that the prosthesis of ACL made of PET is capable of biointegration and restructuring into a structure similar in its cellular composition to the ligament. There was no cellular reaction of foreign material rejection and polymer degradation under the influence of proteases. Pet-based polymers have good biocompatibility with human knee joint tissues.

Keywords: anterior cruciate ligament, implant, polyethylene terephthalate

Для цитирования: Богатов В. Б., Лычагин А. В., Германов В. Г. БИОИНТЕГРАЦИЯ ПРОТЕЗА ПЕРЕДНЕЙ КРЕСТООБРАЗНОЙ СВЯЗКИ НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕН ТЕТРАФТАЛАТА В ОТДАЛЁННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(3):323-326. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16078>

For citation: Bogatov V. B., Lychagin A. V., Germanov V. G. BIOINTEGRATION OF ANTERIOR CRUCIATE LIGAMENT PROTESIS MADE OF POLYETHYLENE TETRAFTALATE IN LATE POSTOPERATION PERIOD. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(3):323-326. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16078>

MPT – магнитно-резонансная томография
ПКС – передняя крестообразная связка
ПЭТ – полиэтилен тетрафталат

LARS – ligament augmented reinforced system (система армирования связок)

В 80-х годах прошлого века были разработаны и использованы несколько видов искусственных связок для пластики передней крестообразной связки (ПКС) в качестве альтернатив биологическому материалу для сокращения длительного периода реабилитации и преодоления

проблем аутотрансплантации. Результаты протезирования передней крестообразной связки были обнадеживающими в краткосрочном наблюдении, но отдалённые наблюдения представляли противоречивые данные с высокой частотой нестойкости имплантатов, что приводило к ре-

цидиву нестабильности сустава [1–4]. Впоследствии происходило совершенствование как самих хирургических методов постановки протезов ПКС, так и появились новые полимерные материалы, обеспечивающие более анатомическую форму реконструкции, что в итоге улучшило результаты лечения данной патологии. На сегодняшний день наиболее подходящим материалом является искусственная связка LARS (система армирования связок; хирургические имплантаты и устройства, Arc-sur-Tille, Франция) на основе полиэтилен тетрафталата (ПЭТ) [5]. В современной литературе можно встретить описание использования LARS в краткосрочном и среднесрочном периодах после операции [6]. Однако для определения того, является ли использование LARS предпочтительным по сравнению с аутотрансплантатом в долгосрочной перспективе, требуются исследования с долгосрочным последующим наблюдением. Одним из осложнений после пластики ПКС протезами на основе ПЭТ является синовит, который, по-видимому, тесно связан с неправильной постановкой имплантата с анатомической точки зрения [7]. Связка LARS создавалась как протез по типу скаффолда. Её использование сочетает применение разорванного остатка ПКС и полимерного имплантата, что гарантирует пациенту возвращение к предоперационному уровню спорта и/или профессии в кратчайшие сроки [6, 8]. Несмотря на эти многообещающие результаты, сообщения о биологических свойствах связки LARS и их возможной способности к биоинтеграции во внутрисуставные структуры коленного сустава у человека в отдалённом периоде по-прежнему отсутствуют [9].

Основной проблемой в применении синтетических волокон при пластике ПКС считается «инородность», что заставляет их подвергаться различным ферментативным атакам со стороны организма. Основное воздействие на материал происходит от нейтрофилов и макрофагов, которые активизируются при повреждении или имплантации, выделяют лизосомальные ферменты и окислители, способные разрушать материал имплантата [5, 8, 10]. Деградация полимера, которая возникает в результате такого воздействия, может также приводить к несостоятельности имплантата. Данный факт требует дальнейшего исследования, чтобы понять взаимодействие материала протеза с окружающими тканями и улучшить будущие конструкции материала имплантатов [11]. Существует мнение, что дополнительное покрытие ткани имплантата стирол сульфонатом натрия усиливает регенерацию окружающих тканей и благоприятствует отложениям коллагена вокруг её волокон [12]. Однако данные этого исследования носили экспериментальный характер. Трудность, с которой сталкиваются в исследованиях по изучению отдалённых результатов пластики ПКС – индивидуальная реакция окружающей ткани у различных пациентов. Сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет или подагра, могут влиять на реакцию заживления ран [13]. Разнообразие в индивидуальной реакции больных на инородные материалы затрудняет выводы о долгосрочных

результатах применения протезов на основе ПЭТ [8]. Таким образом, отдалённые результаты применения протезов ПКС на основе ПЭТ имеют как научный, так и клинический интерес, особенно морфологические аспекты их биоинтеграции.

Приводим наблюдение.

Для исследования у пациента был получен образец имплантата передней крестообразной связки на основе ПЭТ, удалённый из коленного сустава по поводу его повторной травмы (рис. 1 А, Б). Из анамнеза известно, что первый раз он был оперирован по поводу разрыва ПКС артроскопическим методом в 2010 году, когда был установлен имплантат. Послеоперационный период протекал гладко. Через 2 месяца после операции больной вернулся к своему обычному образу жизни. В результате несчастного случая через 2 года после операции больной получил повторную травму оперированного колена, в связи с чем обратился в стационар. Клинически отмечались признаки передней нестабильности коленного сустава. На МРТ было обнаружено изменение траектории имплантата в виде «провисания» с сохранением целостности, что и обуславливало его несостоятельность. Было предложено оперативное лечение: удаление имплантата и повторная пластика ПКС. Изначально планировалось выполнить операцию артроскопическим методом, однако пришлось столкнуться с рядом технических проблем. В первую очередь это сложность удаления старого имплантата. Материал, из которого он был изготовлен достаточно прочный для хрупкого артроскопического инструментария, поэтому была высока вероятность его поломки. Внешне протез ПКС не имел повреждённый во внутрисуставной части, однако его натяжение отсутствовало за счёт проскальзывания в бедренном фиксаторе. Обращало внимание, что имплантат имеет капсулу, которая внешне напоминает синовиальную оболочку. При её травмировании артроскопическим инструментарием наблюдалось интенсивное кровотечение. Внешне он был неотличим от неповреждённой задней крестообразной связки. В ходе операции было решено изменить её тактику, перейти на артротомию. Имплантат был удалён, осуществлена его замена.

Препараты удалённого имплантата были помещены в 10 % раствор формальдегида, дегидратированы и залиты в парафиновые блоки. Выполняли поперечные срезы толщиной 5 мкм. Окраску производили гематоксилин-эозином. Просмотр выполняли на микроскопе Zeiss Axiophot 2 (Carl Zeiss Microimaging, Inc., Торнвуд, Нью-Йорк) в отражённом свете, фотографии

Рис. 1. Удаление имплантата из коленного сустава: А – артротомия; Б – имплантат после удаления

были сделаны с использованием камеры Olympus DP74 (Olympus America Inc., Center Valley, PA) с программным обеспечением. Первоначально срезы просматривались при 10× и 20× увеличении, чтобы получить общее представление о реакции ткани. Наиболее интересные области были исследованы и сфотографированы с увеличением 40×.

Макроскопически удалённый имплантат имел достаточно прочную структуру, которая во внутрисуставной части была пропитана соединительной тканью. Обращал внимание факт, что интеграции имплантата в метафизы костей, образующих сустав, не произошло. Он достаточно легко был извлечён из сустава после удаления интерферентных винтов. Снаружи удалённый трансплантат был покрыт тканью, по макроскопическим признакам похожей на синовиальную оболочку.

На рисунке 2А показана центральная часть имплантата, срез выполнен на уровне середины внутрисуставного участка. На рисунке 2Б тот же срез, но вид к периферии от центра имплантата. Волокна имплантата на поперечных срезах имеют правильную форму, их края не подвержены дегенеративным изменениям или деформации, что свидетельствует о биосовместимости имплантата. Имплантат на всю толщину пропитан соединительной тканью фиброзной природы, которая плотно прилегает к его волокнам. В центральной части имплантата обнаруживаются фибробласты, ядра которых имеют вытянутую форму, что свидетельствует об активности их жизнедеятельности. Ближе к периферии (рис. 2Б) толщина фиброзного слоя увеличивается, слой содержит большее количество фибробластов и волокон. Клетки также имеют вытянутые ядра. Таким образом, внутрисуставная часть имплантата имеет выраженную фиброзную капсулу, толщина которой составляет 400 мкм. В толще этой капсулы обнаруживаются многочисленные капилляры (рис. 2В, Г, стрелка).

Следует отметить, что при исследовании препарата, не удалось обнаружить области, которые бы реагировали клеточным составом на инородный материал. Отсутствовали гигантские клетки Пирогова – Лангханса и лимфоциты, которые обычно обнаруживаются при воспалении с наличием инородного материала. Отсутствовала также гранулематозная воспалительная реакция со случайными нейтрофилами, что исключает хроническую реакцию инородного тела. Обнаружены образования, напоминающие ворсины синовиальной оболочки (показаны стрелками), установлено большое количество сосудистых элементов, что может свидетельствовать о жизнеспособности, перестройке и адаптации трансплантата к структурам коленного сустава.

При анализе гистологических препаратов было обнаружено большое количество гемосидерина в поверхностных слоях, особенно в ворсинах синовиальной оболочки (рис. 3А, Б).

Трудно объяснить факт скопления такого большого количества гемосидерина в ткани аутооттрансплантата. Возможно, это стало следствием незначительных травм коленного сустава, которые больной не смог вспомнить.

Рис. 2. Препарат удалённого имплантата. Окраска гематоксилин-эозином. А, В – увеличение 40×. Б, Г – увеличение 10×. На рисунках А, Б стрелкой показаны волокна имплантата, количество волокон коллагена увеличивается к периферии имплантата

Рис. 3. Гемосидерин в ворсинах синовиальной оболочки. Окраска гематоксилин-эозином. А – увеличение 40×. Б – увеличение 10×. Стрелкой показан участок скопления гемосидерина

Обсуждение. История синтетических протезов связок эволюционировала от углеродных волокон [6] до современных LARS на основе полиэтилен тетрафталата. Изначально полимерные имплантаты ПКС давали достаточно большое количество осложнений, например синовит коленного сустава [1, 14], были хрупкими, часто повреждались о край костного канала, в котором располагались [15, 16]. Это заставляло искать полимерные материалы и покрытия без вышеуказанных недостатков. Так были синтезированы полимерные протезы ПКС на основе ПЭТ. Эти имплантаты обладали достаточными прочностными характеристиками, которые обеспечивали раннюю нагрузку на конечность и показывали неплохие результаты в клинической практике [7, 9, 15]. Однако оценка эффективности выполненных операций проводилась только на основании клинических результатов, вопрос биоинтеграции полимеров на основе ПЭТ оставался открытым. В 2014 году были опубликованы интересные данные по биоинтеграции ПЭТ-связок *in vivo* у кроликов [17]. Была показана очень хорошая их гистосовместимость, включая импрегнацию вновь образованным коллагеном.

Нам удалось получить образец имплантата, который функционировал в организме человека достаточно долгий период времени, не был отторгнут в результате иммунного ответа на инородный материал и сохранил целостность при повторной травме. Гисто-

логическая картина наших препаратов напоминала данные, полученные на кроликах. Удалённый имплантат имел признаки перестройки в структуру, аналогичную нормальной передней крестообразной связке. Его волокна не имели признаков деформации или изъязвления. Пространство между волокнами было заполнено фиброзной тканью. Присутствовало большое количество молодых клеток, были обнаружены неососуды. Как и в эксперименте, мы наблюдали вновь образованную синовиальную оболочку у протеза ПКС человека. Её происхождение можно объяснить технологией установки данных протезов, когда у больного остатки разорванной связки, включая её синовиальную оболочку, не удаляются. По качественному и количественному составу оболочка напоминала таковую у экспериментальных животных, однако в ворсинах нашего образца содержалось очень большое количество

гемосидерина, природу происхождения которого мы объяснить не можем. К сожалению, невозможно было изучить биоинтеграцию полимера в кость, но скорее всего она выражена достаточно слабо, так как имплантат держался в основном за счёт фиксации интерферентными винтами в мышечках бедренной и большеберцовой кости [3].

Заключение. Полученные данные показывают, что протезы ПКС на основе полиэтилен тетрафталата способны к биоинтеграции в ткани коленного сустава. При этом они действуют как скаффолды, являясь матриксом для фибробластов и вновь образуемого коллагена. Это служит обоснованием перспективности применения полимера на основе ПЭТ у больных с разрывом передней крестообразной связки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Богатов В. Б., Садыков Р. Ш., Понамарёв И. Р. Обращение синовиальной кисты в проекции большеберцового канала после пластики передней крестообразной связки. *Травматология и ортопедия России*. 2017;23(2):59-65. [Bogatov V. B., Sadykov R. S., Ponomarev I. R. The formation of synovial cyst in tibial tunnel after ACL reconstruction. *Travmatologiya i ortopediya Rossii. – Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2017;23(2):59-65. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-2-59-65>
2. Богатов В. Б., Лычагин А. В., Дрогин А. Р., Чекулаев Е. А. Механическая прочность фиксации имплантата передней крестообразной связки. *Российский журнал биомеханики*. 2018;22(3):390-397. [Bogatov V. B., Lychagin A. V., Drogin A. R., Chekulaev E. A. Mechanical stiffness of fixation of the ACL implants. *Rossysky zhurnal biomekhaniki. – Russian journal of biomechanics*. 2018;22(3):390-397. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15593/RZhBiomeh/2018.3.09>
3. Садыков Р. Ш., Богатов В. Б., Норкин А. И. Исходы пластики передней крестообразной связки коленного сустава у детей с открытыми зонами роста. *Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста*. 2016;4(3):26-31. [Sadykov R. S., Bogatov V. B., Norkin A. I. The results of ACL reconstruction in children with open growth zones. *Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta. – Orthopedics, traumatology and reconstructive surgery in children*. 2016;4(3):26-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/PTORS4326-3>
4. Карасева Т. Ю., Карасев Е. А. Артроскопические технологии лечения больных с нестабильностью коленного сустава. *Гений ортопедии*. 2013;(4):38-43. [Karaseva T. Yu., Karasev E. A. Arthroscopy technologies in treatment of patients with the knee instability. *Geny ortopedii. – Genius of Orthopedics*. 2013;4:38-43. (In Russ.)].
5. Batty L. M., Norsworthy C. J., Lash N. J. [et al.]. Synthetic devices for reconstructive surgery of the cruciate ligaments: a systematic review. *Arthroscopy*. 2015;31(5):957-968. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2014.11.032>
6. Sun J., Wei X. C., Li L. [et al.]. Autografts vs Synthetics for Cruciate Ligament Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Orthopaedic surgery*. 2020;12(2):378-387. <https://doi.org/10.1111/os.12662>
7. Mengsteab P. Y., Nair L. S., Laurencin C. T. The past, present and future of ligament regenerative engineering. *Regen. Med*. 2016;11(8):871-881. <https://doi.org/10.2217/rme-2016-0125>
8. Marieswaran M., Jain I., Garg B. [et al.]. A review on biomechanics of anterior cruciate ligament and materials for reconstruction. *Appl. Bionics. Biomech*. 2018;4657824. <https://doi.org/10.1155/2018/4657824>
9. Nyland J., Mattocks A., Kibbe S. Anterior cruciate ligament reconstruction, rehabilitation, and return to play: 2015 update. *Open Access. J. Sports Med*. 2016;7:21-32. <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S72332>
10. Leong N. L., Petrigliano F. A., McAllister D. R. Current tissue engineering strategies in anterior cruciate ligament reconstruction. *J. Biomed. Mater. Res*. 2014;102(5):1614-1624. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34820>
11. Keselowsky B. G., Bridges A. W., Burns K. L. [et al.]. Role of plasma fibronectin in the foreign body response to biomaterials. *Biomaterials*. 2007;28(25):3626-3631. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.04.035>
12. Vaquette C., Viateau V., Guérard S. [et al.]. The effect of polystyrene sodium sulfonate grafting on polyethylene terephthalate artificial ligaments on *in vitro* mineralisation and *in vivo* bone tissue integration. *Biomaterials*. 2013;34(29):7048-7063. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.05.058>
13. Chen J., Gu A., Jiang H., Zhang W., Yu X. A comparison of acute and chronic anterior cruciate ligament reconstruction using LARS artificial ligaments: a randomized prospective study with a 5-year follow-up. *Arch. Orthop. Trauma Surg*. 2015;135(1):95-102. <https://doi.org/10.1007/s00402-014-2108-3>
14. Li H., Chen S., Chen J., Chang J., Xu M. [et al.]. Mussel-inspired artificial grafts for functional ligament reconstruction. *ACS Appl. Mater. Interfaces*. 2015;7(27):14708-14719. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b05109>
15. Chen C., Li H., Guo C., Chen S. Preparation and *in vitro* evaluation of a biomimetic nanoscale calcium phosphate coating on a polyethylene terephthalate artificial ligament. *Exp. Ther. Med*. 2016;12(1):302-306. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3269>
16. Iliadis D. P., Bourlos D. N., Mastrokalos D. S., Chronopoulos E., Babis G. C. LARS Artificial ligament versus ABC purely polyester ligament for anterior cruciate ligament reconstruction. *Orthop. J. Sports Med*. 2016;4(6):2325967116653359. <https://doi.org/10.1177/2325967116653359>
17. Yu S., Yang R. H., Zuo Z. N., Dong Q. R. Histological characteristics and ultrastructure of polyethylene terephthalate LARS ligament after the reconstruction of anterior cruciate ligament in rabbits. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2014;7(9):2511-2518.

Сведения об авторах:

Богатов Виктор Борисович, доктор медицинских наук, профессор кафедры травматологии, ортопедии и хирургии катастроф; тел.: 89164459050; e-mail: vicbogatov@rambler.ru

Лычагин Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой; e-mail: dr.lychagin@yandex.ru

Германов Вячеслав Григорьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры