

## ОБЗОРЫ И РЕЦЕНЗИИ

УДК 616-001-76:546.46

### Исторические аспекты применения биodeградирующих сплавов на основе магния для остеосинтеза (обзор литературы)

**В. Н. Черный, Е. В. Яцун, М. Л. Головаха**

Запорожский государственный медицинский университет. Украина

*In analytical literature review there were presented main basic stages of evolution and application of biodegradable magnesium-based alloys in experimental surgery and traumatology. This analysis revealed such main problems: there is no way to control the speed of biological resorption of alloys; the influence of biodegradation products of magnesium on tissues and as well as on body as a whole was not investigated; there is no information about the features of the regeneration of bone tissue in cases of implantation of magnesium-based alloys.*

*У літературно-аналітичному огляді представлені основні етапи розвитку застосування біodeградуєчих сплавів на основі магнію в експериментальній хірургії та травматології. Проведений аналіз дав змогу виявити основні проблеми: немає способів управління швидкістю біологічної резорбції сплавів, не вивчено вплив продуктів біodeградації магнію на тканини та організм в цілому, немає інформації про особливості регенерації кісткової тканини в разі імплантації сплавів на основі магнію*

**Ключевые слова:** магний, травматология, имплантат

История создания металлических конструкций для остеосинтеза прошла более чем 150-летний путь апробации различных сплавов, разработки и совершенствования фиксаторов. Пионерами на костного и внутрикостного остеосинтеза по праву считаются Н. Hansman (1866), К. К. Рейер (1875), D. Lister (1875), Н. В. Склифосовский (1885), W. Lane (1892), братья Lambotte (1892), В. Н. Кузьмин (1893), А. Ф. Перимов (1895) [6].

Большинство этих авторов применяли металлические фиксаторы из перекаленной стали, покрытой индифферентным сплавом либо металлом, чаще всего никелем или золотом. В 1913 г. братья Lambotte высказали отрицательное мнение о производстве фиксаторов для остеосинтеза из алюминия, латуни, бронзы и меди, предпочитая никелированную либо позолоченную перекаленную сталь. Вплоть до 30-х гг. XX столетия углеродистая сталь, покрытая никелем, кадмием, серебром, золотом и платиной, считалась наиболее пригодным материалом для изготовления металлических имплантатов, несмотря на высокую стоимость, сложность технологии производства, недостаточные механические и антикоррозионные свойства [3, 8].

В 30-е гг. XX ст. металлурги создали новые сплавы, многие из которых до настоящего времени ис-

пользуют для изготовления имплантатов различного назначения. Наибольшее распространение у нас в стране получила нержавеющая сталь марок Х18Н9Т и Х18Н10Т. Сравнительно невысокая стоимость, простота технологии, обработки и изготовления металлических конструкций способствовали ее широкому применению [2]. В 50-х гг. прошлого века были применены впервые имплантаты, изготовленные из титана [5, 10]. Титановые винты и пластинки для остеосинтеза впервые использовал в 1951 году G. C. Levental. Фиксаторы из титана обладают рядом положительных качеств — высокой биологической инертностью и коррозионной стойкостью.

Сегодня нержавеющая сталь и титановые сплавы являются основными материалами, используемые для изготовления погружных имплантатов [2, 10]. Но существующее несоответствие механических свойств этих материалов и костной ткани, особенно модуля упругости, может привести к стрессовым переломам, резорбции ткани вокруг имплантата и, как следствие, его миграции [20]. А применение таких легирующих добавок, как никель в сплаве 316L, может приводить к различным воспалительным и аллергическим реакциям [16, 17].

*Первые упоминания об использовании сплавов магния в хирургии*

Попытки использовать в медицине биodeградирующие материалы известны достаточно давно. Однако их выбор ограничен высокими требованиями к имплантатам, применяемым в травматологии и ортопедии.

Одними из привлекающих внимание исследователей биodeградирующих материалов являются сплавы на основе магния. Еще в 40-х годах прошлого столетия фиксаторы, изготовленные из биodeградирующего магниевых сплава, были имплантированы в кость человека [4, 15]. Однако в связи с плохими механическими свойствами химически чистого магния, образованием в процессе биodeградации газообразного водорода [18, 21], а также появлением доступных нержавеющей сплавов интерес к этому материалу был утрачен.

Свойство металлического магния растворяться в тканях живого организма было известно еще в начале XX века. Е. Рауг [19] предложил использовать иглы из металлического магния для лечения ангиом с целью добиться тромбоза сосудов, окружающих опухоль. Он провел целую серию экспериментов на животных и выполнил несколько операций у детей с врожденными сосудистыми опухолями. В 1900 году ученый провел эксперимент на сонной и бедренной артериях собак. Для создания сосудистого анастомоза он изготовил специальные разрезы из металлического магния [19]. Тогда же Рауганд и Мартина предложили и апробировали в эксперименте на кроликах и собаках метод лечения разрывов паренхиматозных органов с использованием пластинок, выполненных из металлического магния. С их помощью соединяли края поврежденного органа [22]. Исследователи провели операцию женщине 54 лет, которой после удаления раковой опухоли желчного пузыря и резекции значительной части печени с помощью магниевых пластин свели и ушили кетгутовыми швами ткани печени [22]. Е. Рауг предложил использовать трубки из металлического магния для первичного и вторичного шва нервов [19, 22]. Он использовал эту технологию в исследованиях на животных, а также выполнил несколько операций по сшиванию срединного, малоберцового и блуждающего нервов у людей.

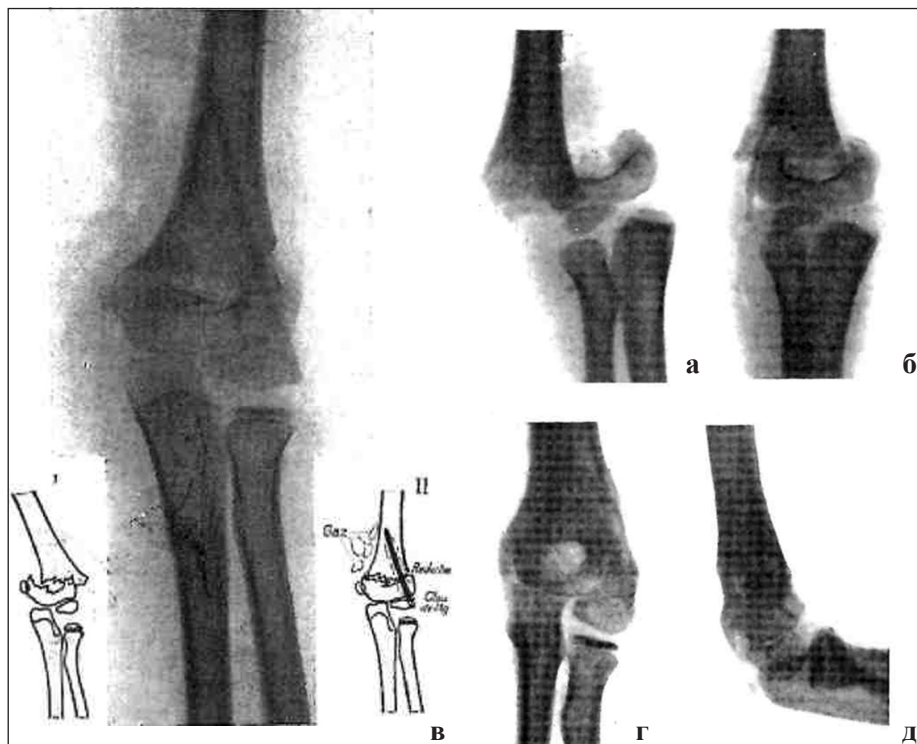
#### *Первый опыт применения сплава магния в травматологии*

В 1913 году М. М. Тростянецкий (Санкт-Петербург), изучая проблему применения металлических сплавов для остеосинтеза в экспериментах на собаках, установил, что металлический магний полностью рассасывается в мягких тканях животных без видимого патологического воздействия на организм [7]. Вдохновленный успехами Рауг,

Chlumsky на 29-й конференции немецкого общества хирургии в городе Бреслау [10] представил свои исследования по использованию магниевых разъемов для создания кишечного анастомоза у собак. Он отметил значительную скорость биodeградации магниевых имплантатов — в течение 8 дней, а также выполнил ряд успешных операций у больных.

Теоретическая возможность использования фиксаторов из металлического магния для соединения фрагментов костей впервые была озвучена Е. Рауг в 1900 году. Он предложил фиксаторы в форме булавок, интрамедуллярных гвоздей, серкляжной проволоки и пластин [19]. В 1906 году Lambotte впервые в истории выполнил операцию с применением фиксатора из металлического магния 17-летнему подростку, который страдал от псевдоартроза дистальной трети голени [22]. Хирург первоначально использовал железную пластину с фиксацией железными винтами, но достичь консолидации отломков не удалось. Пять месяцев спустя он решил стабилизировать перелом с помощью железного проволочного серкляжа, фрагмента малоберцовой кости и пластины из металлического магния с шестью металлическими винтами. На следующий день после операции у пациента отмечен масштабный местный отек и выраженный болевой синдром, вызванный образованием заполненных газом подкожных полостей. На 8-й день выполнили операцию по удалению пластины. Во время ревизии отмечено практически полное растворение магниевых имплантатов [22]. Lambotte был потрясен этим клиническим случаем и впоследствии доказал, что такое быстрое растворение металлического магния наступило благодаря электрохимической реакции между магниевой пластиной и железными винтами. Ученый решил продолжить клинические исследования. Он остановил свой выбор на надмыщелковых переломах плечевой кости у детей. Это было обусловлено у них быстрой консолидацией переломов и небольшим объемом имплантата (рис. 1).

В общей сложности Lambotte и Verbrugge прооперировали четырех детей 7–10 лет с надмыщелковыми переломами плеча. У всех пациентов переломы консолидировались, однако зафиксированы осложнения в виде образования полостей с газом [22]. Во всех случаях наблюдали полную резорбцию магниевых имплантатов в течение 1 года после операции и физиологическое заживление кости. Достиженные клинические результаты подтолкнули Lambotte продлить клиническое исследование и прооперировать ребенка с переломом плечевой кости пластиной с винтами, выполненными из металлического магния (рис. 2) [22]. На контрольных рентгенограммах через



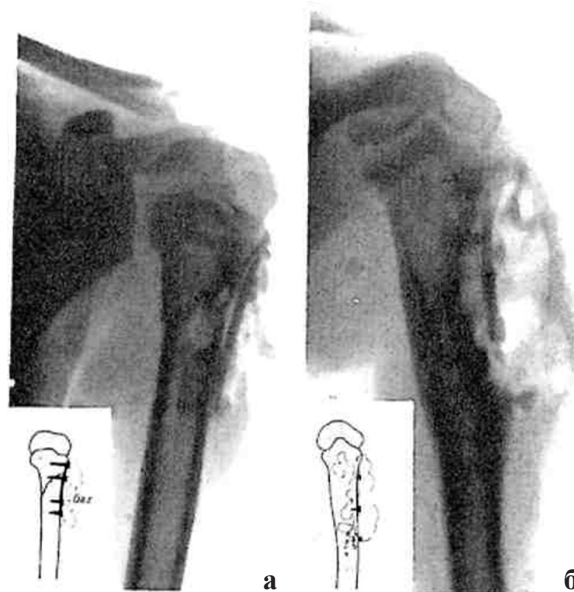
**Рис. 1.** Рентгенограммы надмыщелкового перелома плечевой кости ребенка (а, б). После остеосинтеза магниевым имплантатом (в). Результат лечения через 1 мес. после операции (г, д) [22]

три недели после операции обнаружено почти полное растворение пластины, а линию перелома уже не визуализировали (рис. 2) [22].

Учитывая проблему выделения свободного газа при быстром растворении металлического магния, исследователи начали модифицировать сплавы на основе последнего для достижения более высокой коррозионной устойчивости.

В 1937 г. Lambotte сделал сообщение во Французской хирургической академии о применении для остеосинтеза костей голени фиксаторов из сплава Dow-metal (92 % магния, 8 % алюминия и следы марганца), выполненных в виде петель и винтов [22]. Было прооперировано 35 раненых солдат. У 25 из них консолидация наступила раньше 4 недель. В семи случаях фиксация переломов голени «косыми винтами» была недостаточной и произошло вторичное смещение отломков. Однако консолидация перелома наступила с образованием массивной костной мозоли. В 1940 г. Криницкий Я. М. на заседании хирургического общества Татарской АССР поделился опытом использования с целью остеосинтеза сплава «Электрон» (90 % магния, 10 % алюминия) [9]. В 1944 г. Троицкий В. В. и Цитрин Д. Н. объявили об успешном применении рассасывающегося сплава «Остеосинтезит», состоящего из магния и кадмия, при лечении ложных суставов бедра и голени у 34 пациентов [9]. Сплав полностью рассосался в течение 10–12 мес. и обладал стимулирующим эффектом на формирование костной мозоли [9]. Была вы-

двинута гипотеза о влиянии на репаративный процесс  $MgCO_3$ , который образовывался в результате окисления магния. Троицкий В. В., Цитрин Д. Н. и Verbrugge также утверждали, что биодеградация магниевого сплава вызывает нейтрализацию кислой среды и таким образом стимулирует образование костной мозоли [9]. В процессе лечения авторы описывали случаи появления в мягких тканях рядом



**Рис. 2.** Остеосинтез перелома плечевой кости магниевым имплантатом (а). Контрольная рентгенограмма через 21 день после операции (б) [22]

с имплантатами полостей, заполненных водородом. М. С. Знаменский в 1945 г. добился положительных результатов, используя пластины и винты, изготовленные из сплава «Электрон» для лечения 25 больных с ложными суставами [4]. Он также столкнулся с проблемой избыточного газообразования в процессе биодеградации имплантатов. В 1946 г. Д. С. Ковалев прооперировал несколько больных с ложными суставами бедра после огнестрельных ранений, применив фиксаторы из сплава «Электрон», и получил положительный результат. Автор описал два клинических случая образования газовых карманов вблизи имплантата у своих пациентов. При этом он выполнял пункцию и выпускал избыточный газ. Негативного влияния на консолидацию перелома данного процесса автор не отметил. В 1956 г. Сомов А. А. провел целую серию операций на кроликах для исследования различных магниевых сплавов. Он показал, что сплавы с низким содержанием примесей марганца и алюминия обладают высокими остеопластическими свойствами [7].

#### *Современные проблемы использования имплантатов из магниевых сплавов*

Развитие металлургии во второй половине XX века привело к появлению большого количества фиксаторов из нержавеющей стали и титана. Проблема биоразлагаемых сплавов, казалось, утратила свою актуальность. Рассматривая специальные публикации этого периода, можно отметить, что вопрос остеосинтеза изучали в значительной мере как оперативно техническую проблему. Исследователи были сосредоточены на поиске биологически нейтральных металлов, на которые организм не реагирует или, во всяком случае, не проявляет той реакции, которая негативно влияет на процесс остеогенеза и организм в целом [1, 3]. Однако дальнейшее совершенствование и развитие металлоостеосинтеза выявило ряд проблем, связанных с применением фиксаторов из биоинертных сплавов. Поэтому внимание исследователей снова стал привлекать магний и сплавы на его основе. Положительную роль в этом сыграло начало широкого применения в сосудистой хирургии стентов. В 1986 году J. Puel и U. Sigwart впервые установили магниевый стент в коронарную артерию человека. Полная биодеградация такого стента происходит через 6–12 недель. Ныне применение биоабсорбируемых магниевых стентов является одним из наиболее прогрессивных методов лечения окклюзионных заболеваний кровеносных сосудов [22].

С конца 90-х годов прошлого века возобновлены эксперименты по созданию биодеградирующих фиксаторов для остеосинтеза на основе магниевых

сплавов [22]. И в XXI веке магний снова стал в центре повышенного внимания из-за его интересного сочетания механических, электрохимических и биологических свойств [10, 11]. Магниевые сплавы были предложены в качестве материала для изготовления биодеградирующих имплантатов благодаря хорошей биосовместимости и модулю упругости, который близок к костной ткани [11]. А их способность к биодеградации позволяет избежать повторной операции по удалению имплантатов.

Основные направления в современных исследованиях — это контролирование скорости биодеградации магниевых сплавов [12, 18], изучение влияния продуктов резорбции магниевых сплавов на остеогенез [4], взаимодействия поверхности магниевых имплантатов с костной тканью [11], а также анализ возможного токсического, мутагенного и аллергического действия продуктов биодеградации магниевых сплавов [4, 11, 13, 23].

Исследования показали, что у магниевых сплавов более стабильный, чем у биоинертных имплантатов, контакт поверхности с костной тканью [11, 23]. Это достигается за счет формирующейся в процессе биорезорбции шероховатости поверхности имплантата, а также отсутствия фиброзной мембраны, которая обычно образуется вокруг биоинертного материала и препятствует его остеоинтеграции. В эксперименте было показано, что скорость биодеградации магниевых имплантатов и, как следствие, снижение его механической прочности во многом зависит от среды. Так, в костномозговом канале исследуемый материал деградировал значительно быстрее, чем в кортикальном слое костной ткани [23].

Гистологические и цитологические исследования показали отсутствие негативного воздействия ионов магния на остеогенез [11, 23]. А некоторые авторы отмечали их положительное воздействие на формирование костной ткани [11, 21, 23].

В процессе исследования токсического воздействия продуктов биодеградации сплава магния с цинком, марганцем и ниобием не было выявлено существенных различий с контрольными группами животных в биохимических показателях крови и мочи [4, 11, 13, 23]. Лабораторные исследования мутагенного воздействия и возможного повреждения ДНК показали отсутствие какого бы то ни было отрицательного воздействия ионов магния на ДНК лимфоцитов человека [13].

#### **Выводы**

Как показывает анализ научной литературы, в течение последних десяти лет значительно увеличилось количество научных работ, посвященных

изучению свойств биodeградирующих сплавов на основе магния, их влиянию на остеогенез, а также использованию их для остеосинтеза. При этом анализ состояния сплавов на основе магния в костной ткани проводят в основном за рубежом. Однако по сути проблемы не так и много работ. Это свидетельствует о необходимости проведения исследований в данном направлении. Основными проблемами применения сплавов на основе магния для остеосинтеза переломов остаются: 1) неясный механизм влияния продуктов биodeградации сплавов на костную ткань, окружающие мягкие ткани и процессы остеогенеза; 2) неполное изучение токсического воздействия продуктов рассасывания сплава на организм человека; 3) высокая скорость деградации известных сплавов на основе магния (имплантаты не могут обеспечить достаточный для нормального сращения период стабильной фиксации перелома).

### Список литературы

1. Биоматериалы: анализ современных тенденций развития на основе данных об информационных потоках / М. А. Тихоновский, А. Г. Шепелев, К. В. Кутний, О. В. Немашкало // Вопросы атомной науки и техники. — 2008. — № 1. — С. 166–172.
2. Грицанов А. И. Про коррозию металлических конструкций и металлозов тканей при лечении переломов костей / А. И. Грицанов, Ю. Ф. Станциц // Вестник хирургии. — 1977. — № 2. — С. 105–109.
3. Дубров Я. Г. Внутрикостная фиксация металлическими стержнями при переломах длинных трубчатых костей / Я. Г. Дубров. — М.: Медицина, 1972. — 254 с.
4. Знаменский М. С. Металлический остеосинтез посредством аппаратуры из рассасывающегося металла / М. С. Знаменский // Хирургия. — 1945. — № 12. — С. 60–63.
5. Митюнин Н. К. Организационные вопросы и оперативная техника лечения переломов методом остеосинтеза стержнями / Митюнин Н. К. — Л.: Медицина, 1966. — 389 с.
6. Музыченко П. Ф. Проблемы биоматериаловедения в травматологии и ортопедии / П. Ф. Музыченко // Травма. — 2012. — № 1. — С. 94–98.
7. Сомов А. А. Остеосинтез рассасывающимся металлом / А. А. Сомов // Хирургия. — 1956. — № 1. — С. 36–42.
8. Специальная сталь для изготовления фиксаторов кости / Я. А. Дзерве, И. С. Вессерштейн, В. Г. Глибовский, В. Н. Иванова-Якушко // Тез. докл. 2-й Всесоюзной конф. по проблемам биомеханики. — Рига, 1979. — Т. 4. — С. 250–252.
9. Троицкий В. В. Рассасывающийся металлически сплав «Остеосинтезит» как материал для скрепления кости при переломах / В. В. Троицкий, Д. Н. Цитрин // Хирургия. — 1944. — № 4. — С. 41–44.
10. Biodegradable magnesium scaffolds: Part II: Peri-implant bone remodeling / F. Witte, H. Ulrich, C. Palm, E. Willbold // J. Biomed. Mater. Res. — 2007. — Vol. 81-A. — P. 757–765.
11. Bone-implant interface strength and osteointegration: Biodegradable magnesium alloy versus standard titanium control / C. Castellania<sup>1</sup>, R. A. Lindtnera, P. Hausbrandta et al. // Acta Biomaterialia. — 2011. — Vol. 7. — P. 432–440.
12. Control of magnesium corrosion and biocompatibility with biomimetic coatings / S. Keim, J. G. Brunner, B. Fabry, S. Virtanen // Appl Biomater. — 2011. — Vol. 96-B. — P. 84–90.
13. Evaluation of inherent toxicology and biocompatibility of magnesium phosphate bone cement / Y. Yua, J. Wangb, C. Liub et al. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. — 2010. — Vol. 76. — P. 496–504.
14. Leventhal C. C. Titanium, a metal for surgery / C. C. Leventhal // J. Bone Joint Surg. — 1951. — Vol. 33. — P. 473.
15. McBride E. D. Absorbable metal in bone surgery / E. D. McBride // J. Am. Med. Assoc. — 1938. — Vol. 111. — P. 2464–2467.
16. Metal-induced generalized pruriginous dermatitis and endovascular surgery / A. G. Arnau, B. Rimbau, E. S. Baldrich, J. G. Camarasa // Contact Dermatitis. — 2000. — Vol. 43. — P. 35–40.
17. Nickel-elicited systemic contact dermatitis / X. Dou, L. L. Liu, X. J. Zhu // Contact Dermatitis. — 2003. — Vol. 48. — P. 126–129.
18. On the in vitro and in vivo degradation performance and biological response of new biodegradable Mg-Y-Zn alloys / A. C. Henzia, I. Gerberb, M. Schinhammera et al. // Acta Materialia. — 2009. — P. 1742–7061.
19. Payr E. Beitrge zur technik der blutgefass-und nervennaht nebst mittheilungenber die verwendung eines resorbirbaren metalles in der chirurgie / E. Payr // Arch. Klin. Chir. — 1900. — Vol. 62. — P. 67–93.
20. Sumner D. R. Determinants of stress shielding: design versus material / D. R. Sumner, J. O. Galante // Clin. Orthop. Relat. Res. — 1992. — Vol. 274. — P. 202–212.
21. The effects of magnesium particles in posterolateral spinal fusion: an experimental in vivo study in a sheep model / R. A. Kaya, H. A. Oglu, C. Tanik et al. // J. Neurosurg. Spine. — 2007. — Vol. 6. — P. 141–149.
22. Witte F. The history of biodegradable magnesium implants / F. Witte // A review Acta Biomaterialia. — 2010. — Vol. 6. — P. 1680–1692.
23. Zhang E. In vivo evaluation of biodegradable magnesium alloy bone implant in the first 6 months implantation / E. Zhang // J. Biomed. Mater. Res. — 2009. — Vol. 90-A. — P. 882–893.

Статья поступила в редакцию 16.05.2013

## HISTORICAL ASPECTS OF USING OF BIODEGRADABLE MAGNESIUM-BASED ALLOYS FOR OSTEOSYNTHESIS (LITERATURE REVIEW)

V. N. Chorny, E. V. Yatsun, M. L. Golovakha

Zaporozhye State Medical University. Ukraine