

Настоящая работа посвящена разработке и внедрению новых методов хирургического лечения торакоабдоминальных дефектов с использованием сверхэластичных биосовместимых реконструктивных пористых и сетчатых имплантатов на основе никелида титана и фундаментальных подходов биомеханики материалов и биотканей. Имплантаты из никелида титана обладают биосовместимостью и биомеханическими свойствами, аналогичными тканям человека. Это достигается благодаря уникальному свойству сверхэластичности никелида титана, которое позволяет ему эффективно передавать нагрузки и сохранять целостность структуры.

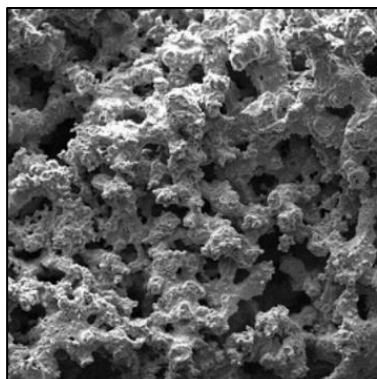
В данном проекте были разработаны два типа имплантационных материалов со сквозной проницаемой для тканевых жидкостей структурой. Пористые материалы представляют собой прочный жесткий каркас со структурой (пористостью) и свойствами (смачиваемостью, проницаемостью и механическими характеристиками) близкими к костным тканям организма. Сетчатые материалы представляют собой тонкую гибкую и эластичную структуру волокон, предназначенную для армирования и укрепления подвижных кожно-мышечных структур. Разный тип структуры имплантата из никелида титана (сетчатая или пористая) обеспечивает возможность их комбинации друг с другом и выбора определенных видов материалов исходя из свойств для разных типов тканей и органов при замещении пострезекционных дефектов.

Была разработана технология получения пористых сплавов на основе никелида титана. Определены параметры металлургического процесса, фракционный и гранулометрический состав порошков, при которых морфология и пористость конечного продукта соответствовали трабекулярным костным тканям ребер. Пористые сплавы никелида титана получали методом самораспространяющегося высокотемпературного синтеза в режиме постоянного послойного горения в газовой защитной атмосфере аргон из порошковой смеси. Параметры синтеза подбирали экспериментальным путем для достижения пористых сплавов никелида титана с оптимальными свойствами. Проведен комплекс исследований состава, структуры и свойств матрицы и поверхности синтезированного пористого материала методами

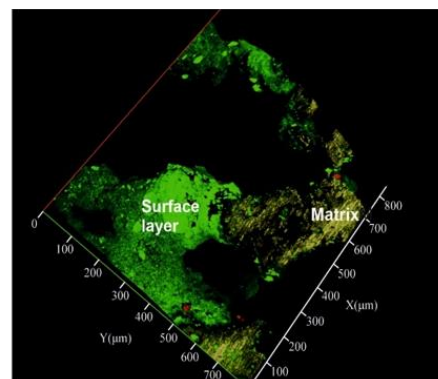
электронной просвечивающей, растровой, оптической и конфокальной микроскопии, рентгеноструктурного анализа, механических испытаний. В результате этого были разработаны пористые сверхэластичные материалы на основе никелида титана с коррозионностойким биосовместимым поверхностным слоем, которые способны циклически деформироваться при температуре тела без накопления дефектов внутренней структуры (рисунок 1).



Пористый сплав
никелида титана



Структура сплава



Поверхностный защитный слой

Рисунок 1 – Пористый сплав никелида титана

Результаты экспериментальных испытаний при реконструктивной хирургии грудной стенки у крупных животных подтвердили высокую функциональность и биосовместимость пористого сплава (рисунок 2). За 6 месяцев функционирования в агрессивных тканевых жидкостях живого организма пористые пластины выдержали более 15×10^6 циклов изгибающей нагрузки, что подтверждает их биомеханическую совместимость и высокую стойкость к коррозионной усталости. Пористые имплантаты передают функциональную физиологическую нагрузку между участками костного ложа так же успешно, как и удалённый фрагмент кости.

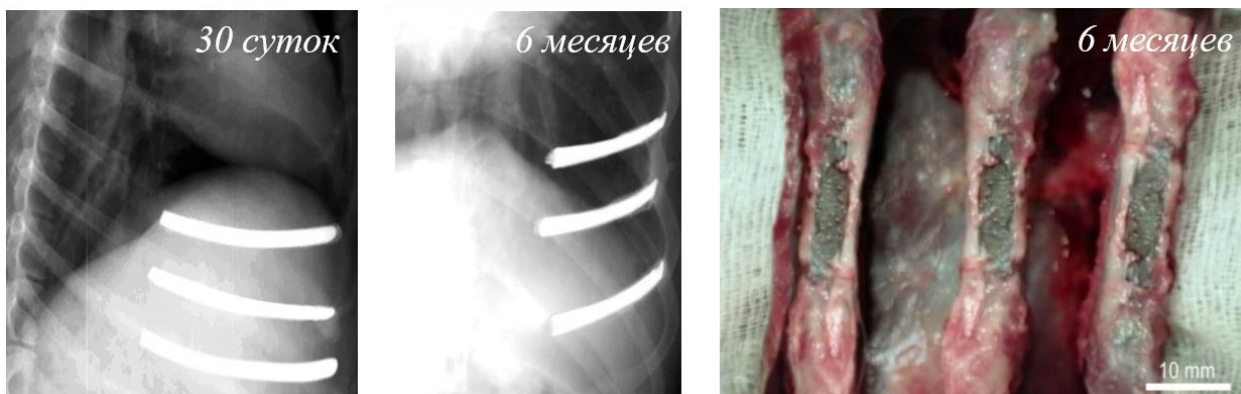


Рисунок 2 – Рентгенограммы и остеинтеграция органов грудной клетки животного после имплантации пористых пластин из никелида титана

Для пластики пострезекционных дефектов и укрепления мягкотканых компонентов были разработаны материалы из сверхэластичной наноструктурной проволоки никелида титана диаметром 40-80 мкм с биосовместимой шероховатой поверхностью (рисунок 3). Специально разработанная методика плетения конструкции сетчатого имплантата позволяет сохранять исходную структуру, не расслаиваясь и не распускаясь, что делает возможным легко и просто выкраивать имплантат определенной конфигурации с помощью хирургических ножниц непосредственно во время оперативного вмешательства. Прочностные характеристики, жесткость и растяжимость сетчатой конструкции задаются на этапе металлургии исходного сплава.

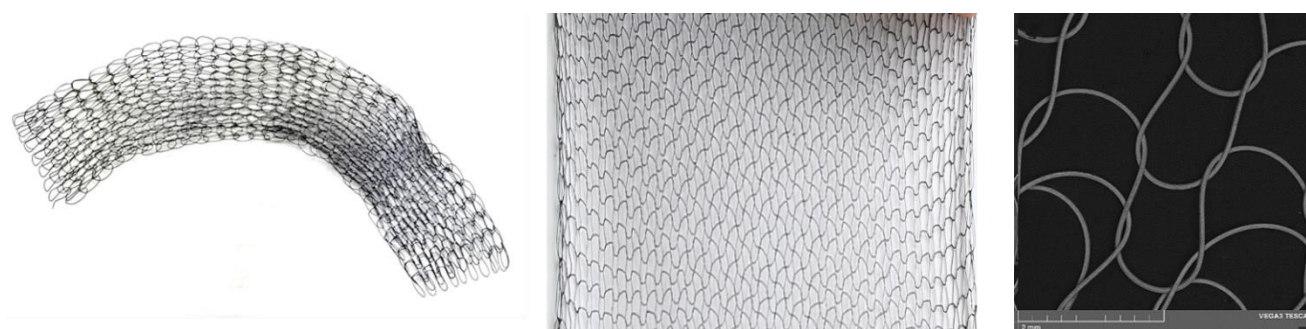


Рисунок 3 – Вид трикотажной ленты и сетка из проволоки TiNi, РЭМ изображение плетения сетки из никелида титана

Деформационное поведение сетчатых никелид титановых имплантатов характеризуется гиперупругим характером, подобным биологическим мягким тканям

(мышцы, сухожилия, кожа) (рисунок 4). Метод геометрического моделирования и расчеты на прочность показали, что образцы хирургической сетки из никелида титана выдержали усилие в 15 Н до разрушения, деформация в момент разрыва составила более 30 % (рисунок 4). Установлено, что при нагрузке 0,101 Н уровень усталостной долговечности достигает 10^8 циклов, что соответствует сроку эксплуатации порядка 100 лет.

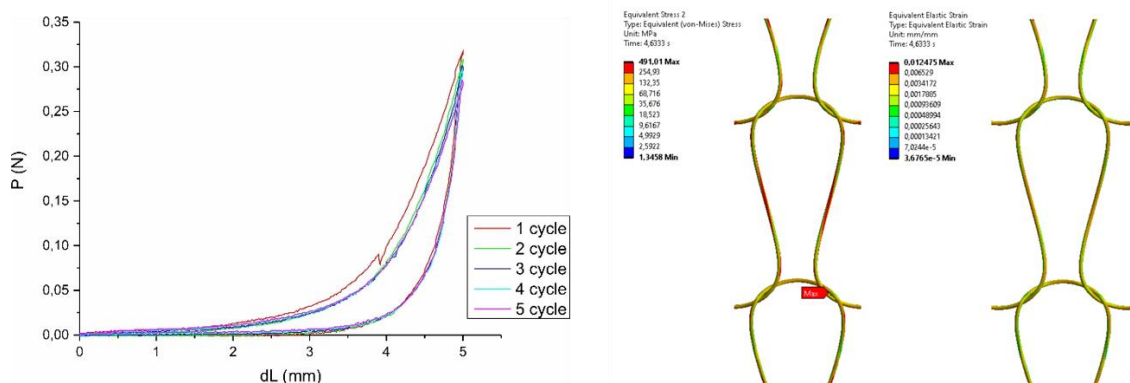


Рисунок 4 – Деформационное поведение металлтрикотажа из проволоки TiNi и визуализация результатов расчетов

Эффективности интеграции сетчатого материала доказана при экспериментальных исследованиях на животных (рисунок 5). В процессе операции искусственно формировался пострезекционный дефект размерами 2–3 см. В послеоперационном периоде осуществлялось наблюдение за животными до момента выведения их из эксперимента через 14, 30, 60 и 90 суток после операции. Полное восстановление наступало к 5-м суткам, животные не отличались по поведению от интактных особей и признаков инфицирования не было зафиксировано ни в одном случае. После 30-х суток эксперимента на внутренней поверхности сетки отмечалось появление тонкой тканевой пленки, заполняющей равномерно ячейки сетчатого материала, что с трудом позволяло выделить имплант из тканевого регенерата, по периферии не прослеживалось формирование грубого соединительнотканного валика.

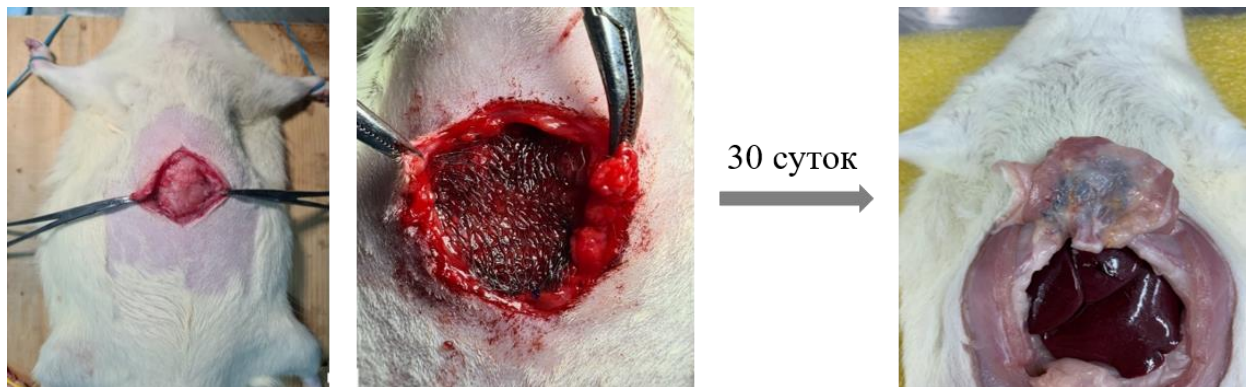


Рисунок 5 – Этапы эксперимента интеграции сетчатого материала

Был разработан метод подбора индивидуального имплантата ребра из никелида титана с применением компьютерного моделирования с учетом функционального поведения и контактных нагрузок от прилежащих биологических тканей. Впервые предложена новая концепция количественной оценки биомеханической совместимости структурно-неоднородных, анизотропных материалов из никелида титана и биологических тканей. Разработанный метод предусматривает сопоставление и оценку биомеханической совместимости по 11 параметрам экспериментальных кривых $\sigma = f(\epsilon)$ и кривой, рассчитанной на основе гиперупругой модели Бергстрёма–Бойс с учетом эффекта Маллинза, что позволяет выбирать имплантационный материал с необходимыми прочностными и деформационными характеристиками для разных типов тканей (таблица 1).

Таблица 1 – Значения материальных констант аппроксимирующей модели Бергстрёма–Бойс для деформационной диаграммы циклического растяжения на 10 и 20% (5 циклов) биологических тканей

Константа		Имплант 20%	Мышца 20%	Кожа 20%	Сухожилие 20%
μ_0 , МПа	Начальный модуль сдвига для цепи A	154,35	320,56	51,79	52,09
N_0	$(\lambda_A^{lock})^2$, где λ^{lock} – предельное растяжение цепи A	27,28	14,82	46,91	49,26
μ_1 , МПа	Начальный модуль сдвига для цепи B	3 080,18	1 045,82	138,07	27 216,81
N_1	$(\lambda_B^{lock})^2$ где λ^{lock} – предельное растяжение цепи B	31,791	14,82	46,90	8,61

$\dot{\gamma}_0 / (\tau_{base})^M$, $c^{-1}(\text{МПа})^{-M}$	Константа материала	2,52 e^{-16}	0,158 e^{-08}	0,45	-2,63 e^{-08}
C	Показатель деформации	-1,44	-0,12	-2,13	-2,49
M	Показатель течения сдвига	8,03	19,27	13,18	1,68
ξ	Степень смещения деформации	9000,11 e^{-06}	763,62 e^{-06}	6,71 e^{-06}	0,169 e^{-06}
r	Величина эффекта Маллинза	1,08	1,00	1,04	1,03
m , МПа	Энергетическая отсылка	4,71	19,35	0,69	1,17
β	Поправочный коэффициент Маллинза	0,001	0,001	0,309	0,033

Полученные аппроксимации экспериментальных данных на основе выбранной модели Бергстрёма–Бойс качественно соответствуют нелинейному поведению образцов металлотрикотажа и мягких биологических тканей при деформации растяжением. При сравнении параметров аппроксимирующего уравнения по найденным значениям констант показано, что при деформации металлотрикотажа и мышц на 20% достигнута хорошая сходимость экспериментальных и расчетных кривых.

Подбор материала по толщине проволоки, развиваемым усилиям и переменному модулю упругости проводили, используя разработанную методику оценки биосовместимости имплантата и биологической ткани. Проведенный выбор металлотрикотажа на основе сходимости материальных констант подтвердил и показал в эксперименте *in vivo* достаточно хорошую биомеханическую совместимость металлотрикотажных имплантатов из никелида титана и мягких тканей лабораторных животных, что позволило использовать разработанную методику в экспериментальной клинической практике.

Что касается существующих материалов и технологий, что в публикациях последних лет упоминается об использовании в клинической практике имплантируемых изделий, таких как мерсилен (Dacron), полипропилен, лавсан (Marlex), тефлон, политетрафторэтилен (Gore-tex), титан, система Stratos или Synthes Matrix Rib, а также их комбинации. Упомянутые способы реконструкции нередко сопровождаются послеоперационными осложнениями и не всегда надежно восстанавливают торакоабдоминальные дефекты. Для восстановления хрящевого

каркаса при реконструкции трахеогортанного сегмента предлагались различные материалы и изготовленные из них имплантаты, такие как сетки и арочные импланты из медицинской стали, серебра, тантала, титана, марлекса, полипропилена, политетрафторэтилена, «эсфил», «экофлон» и др. Недостатками этих способов являются низкий уровень биосовместимости имплантатов и как следствие этого, после интеграции, они становятся ригидными, деформируются и сокращаются, сопряжены с неконтролируемым избыточным формированием соединительнотканного регенерата с сужением просвета трахеогортанного сегмента. Кроме того, эта группа имплантов не устойчива к инфекции, они нередко мигрируют и вызывают пролежни прилежащих крупных сосудов с жизнеугрожающим аррозивным кровотечением. Мировой опыт свидетельствует, что для восстановления каркасных хрящевых структур трахеогортанного сегмента в составе перемещенных или реваскуляризируемых кожно-фасциальных и кожно-мышечных аутолоскутов на питающей ножке, в том числе префабрикованных, хорошо себя зарекомендовало использование с этой целью реберного аутохряща или же аллохряща, например, аллогенного хряща Аллоплант, упоминаемого в патенте RU 2773096, опубл. 03.12.2021. Однако смоделированный оптимально по месту имплантации свободный, лишенный кровоснабжения реберный аутохрящ или аллохрящ подвергаются неконтролируемому по времени рассасыванию в послеоперационном периоде, закономерно замещаются грубоволокнистой фиброзной тканью, которая не всегда надежно создает опорную функцию и достаточный просвет дыхательных путей.

В нашем случае разработанные имплантационные материалы из никелида титана характеризуются биомеханическим подобием, который отсутствует у существующих имплантационных материалов в данной области. Эффект сверхэластичности, присущий никелиду титана, дает возможность имплантатам циклически обратимо деформироваться до 10% под воздействием динамических физиологических нагрузок без разрушения структуры окружающих тканей и имплантата.

Проведены клинические исследования с использованием новых методов лечения на основе разработанных материалов. Хирургическое лечение, включающее резекцию и реконструкцию грудной стенки выполнено 20 больным, из них 5

женщины и 15 мужчин. Средний возраст пациентов составил 60 лет (от 26 до 73 лет). Во всех случаях реконструктивно восстановительный этап включал применение конструкций из никелида титана. Для каждого больного создавали анатомическую 3D модель заинтересованной области, используя которую изготавливали персональный имплант (рисунок 6).

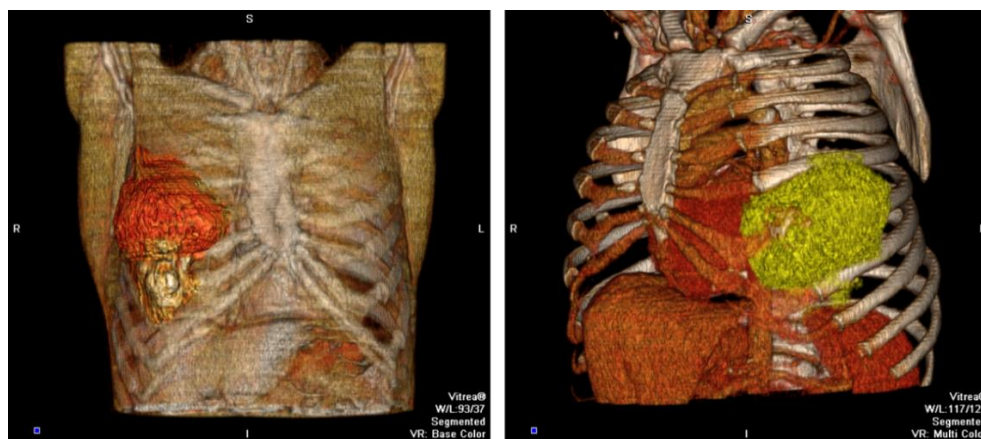


Рисунок 6 – Предоперационная мультипланарная 3D реконструкция опухоли с вовлечением грудной стенки

На реконструктивном этапе устранения пострезекционного дефекта грудной стенки случае роль барьерной мембраны успешно выполнила сетчатый TiNi имплант, в двуслойном исполнении (рисунок 7). При ограниченных дефектах в качестве армирующего элемента достаточно применить сетчатый имплант. Обширные пострезекционные дефекты требуют дополнительного включения в армирующую структуру протезов ребер из TiNi (рисунок 7).



Рисунок 7 – Примеры реконструкции грудной стенки

Во время операции и в послеоперационном периоде летальных исходов не было. В раннем послеоперационном периоде осложнения возникли у 3-х (20%) больных после одномоментной реконструкции грудной стенки и расширенной лобэктомии по поводу немелкоклеточного рака легкого. В отдалённом послеоперационном периоде при динамическом контроле нарушений функции внешнего дыхания и нестабильности грудинно-реберного каркаса не выявлено.

Разработанные биоадаптированные материалы из никелида титана в качестве армирующих имплантатов позволили создать новые методы лечения в реконструктивно-пластической хирургии при одномоментной и отсроченной реконструкции органов после обширных резекций.

Результаты работы опубликованы в более 30 российских и международных изданиях, получено 8 патентов.

Результаты настоящей работы характеризуются значимой экономической и медико-социальной эффективностью для региональных и национальных отраслевых секторов, способствуют выполнению плана стратегического развития региона в области науки, инноваций, медицины. Ожидается, что использование разработанных индивидуальных медицинских имплантатов обеспечит отсутствие необходимости повторных оперативных вмешательств, связанных с несостоятельностью и отторжением имплантатов. Отмечена высокая патентно-лицензионная ценность разработок. Разработанные технологии переданы по лицензионным соглашениям в ООО «АЛОИЗ» для дальнейшей коммерциализации. Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедры госпитальной хирургии СибГМУ в разделе «Новые технологии в хирургии», кафедры прочности и проектирования ФТФ ТГУ в разделе «Материалы медицинского назначения», кафедры физики металлов ФФ ТГУ в разделе «Биосовместимые материалы и имплантаты с памятью формы». Основные результаты проведенной работы опубликованы в научных статьях, список которых прилагается в дополнительных материалах. Основными заинтересованными потребителями разработанной продукции являются: НИИ онкологии ТНИМЦ, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, МНИОИ им. П.А. Герцена, Клиника Сибирская, НИИ Медицинских проблем Севера, ООО «АЛОИЗ».