

УДК 615.462:615.463]-042.2](045)

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872021186-91>

Порівняльне оцінювання поліметилметакрилату та композитного кісткового цементу. Огляд результатів експериментальних досліджень

О. Є. Вирва¹, О. В. Гончарук², Н. С. Лисенко³

¹ ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків

² КНП «Міська поліклініка № 10» Харківської міської ради. Україна

³ Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України

Current article is a review of experimental studies of different bone cements types and their combinations. Providing of bone fragments stable fixation at osteosynthesis in cases of difficult multifragmental fractures, arthroplasties and other implants using especially in the osteoporosis conditions is a main task of orthopaedic surgery procedures. Polymethylmethacrylate (PMMA) is the first material that is answered to these requirements. The evolution of bone cements resulted in creation of a new composite substance — combination of PMMA and β -threecalciumphosphates (β -TCP). Combination of these two components allowed to provide high bioabsorbable, osteoconductive and osteointegrative properties along with sufficient durability. In the analyzed works the properties of composite cement CalCemex were evaluated in vivo experiment. It was found that in the case of PMMA penetration of bone tissue into the polymer structure did not occur. Under the conditions of using bone cement with β -TCP admixture, the formation of bone tissue was observed not only on the surface of the implant, but also in the external and internal pores. It is the presence of pores in CalCemex that the authors explain the possibility of penetration of cellular elements, blood vessels and bone formation. Moreover, β -TCP is included into this material and it is bioresorbed by osteoclasts. This leads to the release of calcium and phosphorus ions and, consequently, simplifies the attachment of the newly formed bone to the bone cement. We assume that composite cement like CalCemex type is a promising material for the treatment of various types of fractures and replacement of bone defects. It should be mentioned that research in this area is ongoing and intensive work is underway to synthesize and study the results of clinical application of composite bone cements with maximum bioactive properties that will not only strengthen bone tissue but also perform osteointegrative function. Key words. Bone cement, polymethylmethacrylate, β -threecalciumphosphates, experiment.

Наведено огляд експериментальних досліджень різних видів кісткових цементів, їхніх комбінацій. Забезпечення стабільної фіксації кісткових фрагментів під час остеосинтезу складних багатоуламкових переломів, встановлення ендопротезів та інших імплантатів, особливо в умовах дефіциту кісткової тканини через остеопороз, — головне завдання ортопедичних втручань. Першим матеріалом, який максимально відповідав цим вимогам, виявився поліметилметакрилат (ПММА). Еволюція кісткових цементів привела до створення нової композитної речовини — комбінації ПММА і β -трикальційфосфату (β -ТКФ). Поєднання цих компонентів дозволило забезпечити високі біоабсорбтивні, остеокондуктивні й остеointегративні якості разом із достатньою міцністю. У проаналізованих роботах оцінено властивості композитного цементу CalCemex в експерименті in vivo. Виявлено, що в разі застосування ПММА проникнення кісткової тканини в структуру полімеру не відбувалося. За умов використання кісткового цементу з домішкою β -ТКФ спостерігали утворення кісткової тканини не лише на поверхні імплантата, а й у зовнішніх і внутрішніх порах. Саме наявністю пор у CalCemex автори пояснюють можливість проростання клітинних елементів, кровоносних судин і формування кісткової тканини. Крім того, до складу цього матеріалу входить β -ТКФ, який резорбується остеокластами, що приводить до вивільнення іонів кальцію та фосфору та, відповідно, спрощення прикріплення новоутвореної кістки до кісткового цементу. Припускаємо, що саме композитний цемент типу CalCemex є перспективним матеріалом для лікування різних видів переломів і заміщення кісткових дефектів. Варто зауважити, що дослідження в цьому напрямку тривають і ведеться інтенсивна робота щодо синтезу та вивчення результатів клінічного застосування різновидів композитних кісткових цементів із максимальними біоактивними властивостями, які не лише зміцнюватимуть кісткову тканину, а й виконуватимуть остеointегративну функцію.

Ключові слова. Кістковий цемент, поліметилметакрилат, β -трикальційфосфат, експеримент

Вступ

Стаття базується на огляді низки наукових праць, поєднаних загальною тематикою, а саме: експериментальним порівнянням різних видів кісткових цементів, їхніх комбінацій з іншими матеріалами та застосуванням в ортопедо-травматологічній практиці. Але основу нашого огляду склали матеріали трьох наукових статей з Італії, в яких наведено результати експериментальних досліджень щодо імплантації кісткового цементу на основі поліметилметакрилату (ПММА) і його комбінацій з іншими матеріалами в кісткову тканину з оцінкою їхньої біоактивності й міцності в живому організмі [1–3].

Одним із головних завдань сучасної ортопедії та травматології є забезпечення стабільної фіксації кісткових фрагментів під час остеосинтезу складних багатоуламкових переломів, створення надійної стабільності в разі встановлення ендопротезів та інших імплантатів, особливо в умовах дефіциту кісткової тканини через остеопороз. Першим матеріалом, який повною мірою відповідав зазначеним вимогам, виявився ПММА. На його основі й було розроблено кістковий цемент, який широко застосовують для фіксації ендопротезів, проведення вертебропластики, поліпшення надійності транспедикулярної фіксації під час вертебрологічних втручань за наявності остеопорозу [4–6]. ПММА зручний і простий у використанні, добре візуалізується під час проведення контрольних радіологічних досліджень і за умов подальшого динамічного спостереження пацієнтів у віддаленому післяопераційному періоді. Разом із тим, під час полімеризації ПММА завжди спостерігається підвищення місцевої температури, локальний токсичний ефект мономерного компоненту цементу на прилеглі тканини, загальний патологічний вплив на систему гомеостазу організму, розвиток гранулом у зоні контакту «кістка – ПММА». Також досить важливим моментом у разі використання саме цього матеріалу є повна відсутність проростання кісткової тканини в полімер [6, 7, 9]. Із огляду на наявність подібних ускладнень, а також у зв'язку зі збільшенням кількості встановлюваних імплантатів (наприклад, лише в США виконують понад 500 000 імплантацій на рік) учені постійно ведуть пошук якісніших матеріалів для застосування в ортопедії та травматології, які мають меншу

кількість побічних ефектів і кращу сумісність із тканинами опорно-рухової системи.

Одним із варіантів заміни ПММА є кальційфосфатний цемент (КФЦ), уперше застосований як наповнювач за умов втрати кісткової маси через травматичне ушкодження. Він показав високий рівень біологічної сумісності з кісткою, але водночас характеризувався слабкою міцністю, недостатньою рентгеноконтрастністю та виявився складним у використанні [10, 11]. Подальша еволюція кісткових цементів привела до створення нової композитної речовини — комбінації ПММА і β -трикальційфосфату (β -ТКФ) [2]. Італійська компанія Tecres SpA синтезувала і почала серійне виробництво матеріалу CalCemex, в якому поєднання компонентів ПММА і β -ТКФ дозволило забезпечити високі біоабсорбтивні, остеокондуктивні й остеointегративні якості разом із достатньою міцністю. Автори проаналізованих нами наукових робіт досліджували властивості цього композитного цементу в експерименті *in vivo*.

Мета роботи: забезпечити повніше та цілісніше сприйняття інформації про особливості кісткового цементу CalCemex для оцінки наявних результатів і розширення показань до його використання в ортопедії та травматології.

Матеріал і методи

У наведених дослідженнях як модель *in vivo* використано новозеландських кролів, яким виконано хірургічні втручання на стегновій кістці [1, 2]. Стегнову кістку висвердлювали на глибину 6–30–40 мм (діаметр отвору від 2 до 4 мм) із подальшим заповненням отриманої порожнини кістковим цементом різного типу. У контрольній групі застосовано ПММА-цемент Mendec® Spine (Tecres SpA, Sommacampagna, Italy), в експериментальних — комбінований пористий цемент Porosectan® Tecres SpA. Останній характеризувався різною пористістю: у першій групі використано суміш із масою гранул 53 мкг (П-цемент), у другій — 53 мкг із додаванням гранул масою від 100 до 300 мкг (ПГ-цемент). Кролів першої групи виводили з експерименту через 8 тижнів після операції [1], другої — через 1, 2, 3, 6, 9, 12 міс. [2] Після відповідної обробки отриманих препаратів стегнових кісток кролів проведено макроскопію, рентгенографію, гістологічний аналіз, сканувальну електронну мікроскопію та здійснено забір мікропроб.

Результати та їх обговорення

На макропрепаратах чітко візуалізували місце введення кісткового цементу з формуванням трьох типів поверхні: западини, горбку, рівної поверхні. На дотик пористий цемент був шорстким (рис. 1).

Рентгенологічне дослідження показало, що всі види цементу досить добре видно на рентгенограмах. При цьому пористий цемент візуалізувався у вигляді менш інтенсивного неоднорідного затемнення, ніж ПММА-цемент (рис. 2).

За допомогою сканувальної електронної мікроскопії в першому експерименті встановлено суцільну структуру ПММА-цементу, в якій зафіксовано поодинокі розриви, що, на думку вчених, є результатом технічного виконання маніпуляції, а не дефектом матеріалу. Під час вивчення препаратів П-цементу виявлено велику кількість пор: мікропори розміром 10–15 мкм і макропори розміром 100–250 мкм. Типовим було виникнення сферичних частинок діаметром близько 40 мкм, які розташовувалися в товщі цементу [1].

Автори другого дослідження виконали детальніший порівняльний аналіз залежно від терміну перебування імплантата в кістці [2]. Зокрема, через 1 міс. після операції навколо імплантата зафіксовано шар кісткової тканини різної товщини з низьким рівнем диференціації клітин у зразках як П-цементу, так і ПГ-цементу. У разі застосування ПММА-цементу такого процесу не спостерігали. Надалі відбувалося потовщення кістки та її перебудова. Запальної реакції не виявлено в жодному випадку. Міжклітинний матрикс визначали за позитивним забарвленням фуксином («Ф+»), а клітини остеобластичного диферону

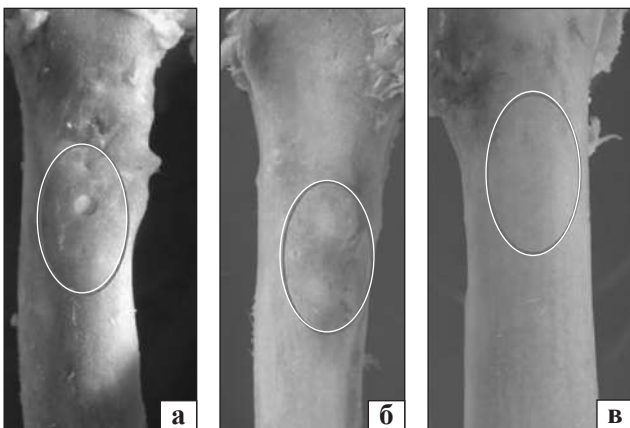


Рис. 1. Макроскопічне зображення стегнових кісток кролів: а) місце встановлення імплантата в вигляді поглиблення; б) горбок, як наслідок утворення кісткового мозоля; в) імплантат із гомогенною поверхнею [2]

забарвлювалися в синьо-фіолетовий колір унаслідок реакцій з толуїдиновим синім. У групі, де для пластики дефекту кістки використано ПММА-цемент не виявлено «Ф+» незалежно від терміну спостереження (рис. 3). Натомість у групі зі застосуванням П-цементу через 1 міс. визначено утворення ділянок «Ф+» тканини на периферії імплантата, а через 2 міс. вона проникала у знов сформовані порожнини на поверхні цементу і такий стан залишався незмінним до 12-го місяця. У разі використання ПГ-цементу гістологічна картина у перші 2 міс. спостереження була аналогічною, але починаючи з 3-го місяця відбулося проростання фіброblastів сполучної тканини в глибокі пори імплантата. Через 6 міс. у них визначено утворення остеодної тканини, яка до 12-го місяця набула вигляд пластинчастої кістки, в якій виявлено систему остеонів. Автори цієї статті використовували також сканувальну електронну мікроскопію та мікроаналіз, під час яких виявлено наявність рідко розташованих пор незалежно від терміну перебування цементу в кістці. Кістковий матрикс не виявлено [2]. Результати мікроаналізу були однакові для компонента ПММА-цементу як до застосування імплантата, так і після. У П-цементі виявлено пори до 100 мкм. Під час мікроаналізу зафіксовано наростання з 2-го по 6-й міс. кількості кальцію і фосфору в препараті.

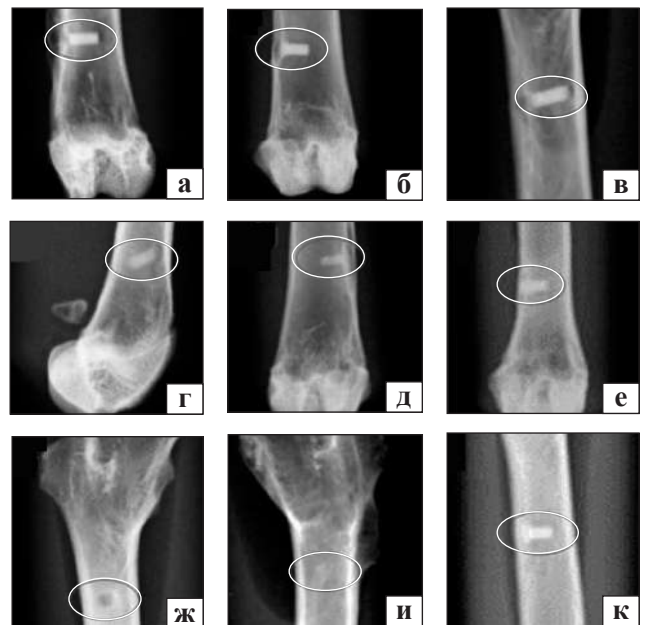


Рис. 2. Рентгенограми стегнових кісток кролів у трьох групах тварин: ПММА-цемент (а, б, в), П-цемент (г, д, е), ПГ-цемент (ж, и, к); 1-й (а, г, ж), 6-й (б, д, и) та 12-й місяці (в, е, к) після хірургічного втручання. На всіх рентгенограмах чітко видні місця імплантації, за виключенням 6 міс. у разі використання ПГ-цементу [2]

Поверхнєве морфологічне дослідження ПГ-цементу довело наявність пор розміром від 200 до 300 мкм. Після морфологічного аналізу визначено наявність у препаратах 1 і 2-го міс. великої кількості кальцію та фосфору у вигляді окремих гранул. На 3-й міс. зафіксовано ділянки, що нагадували за видом остеони і мали велику кількість кальцію і фосфору. На 6-й міс. відзначено зниження кількості гранулоподібних утворень і появу великої кількості ділянок із точною формою остеонів. Із 9 по 12-й міс. кількість гранулоподібних утворень продовжила зменшуватись за рахунок заміщення їх остеодними структурами.

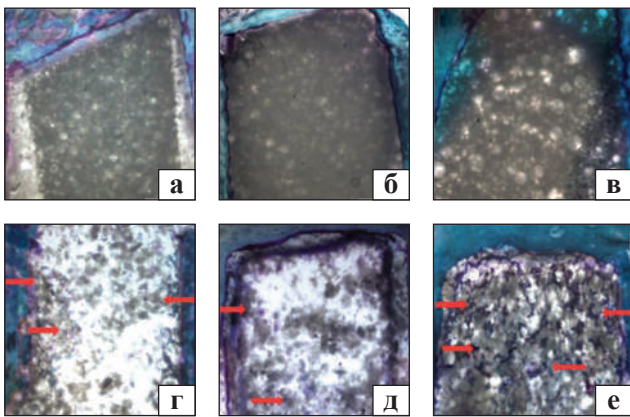


Рис. 3. Гістологічний препарат ПММА-цементу (а, б, в) і П-цементу (г, д, е), 1-й (а, г), 6-й (б, д) і 12-й (в, е) місяці спостереження. «Ф+» тканину видно на периферії імплантата (червоні стрілки) [2]

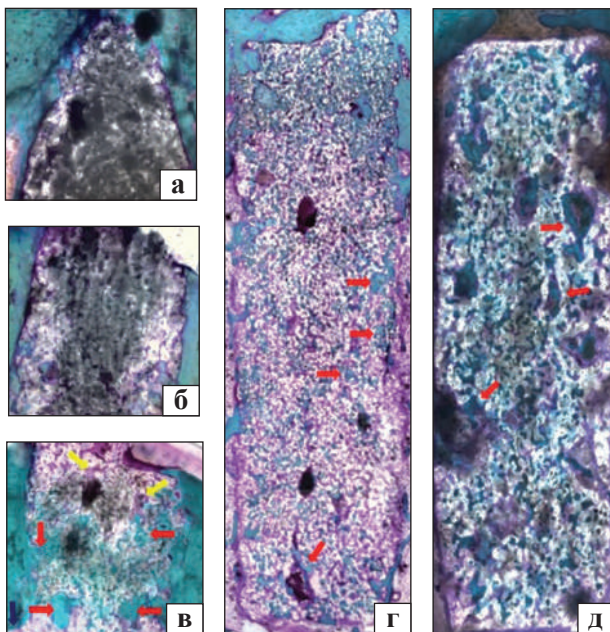


Рис. 4. Гістологічний препарат ПГ-цементу на 1-й (а), 3-й (б), 6-й (в), 9-й (г) і 12-й (д) місяці експерименту. «Ф+» тканину видно на периферії та всередині імплантата (червоні стрілки) [2]

Результати експериментальних досліджень на тваринах [1, 2] знайшли своє продовження в роботі на препаратах плечової кістки людини та були опубліковані в статті про використання комбінованого кісткового цементу на моделі переломів проксимального епіфіза плечової кістки [3]. Автори проаналізували хірургічні втручання за умов змодельованих переломів на препаратах плечової кістки зі застосуванням комбінації ПММА- і β -ТКФ-цементу. Вони підкреслили, що класичне лікування переломів проксимального епіметафіза плечової кістки, яке полягає у відкритій репозиції та фіксації відламків пластиною, має низку складнощів у пацієнтів віком 60 років і старше. Це пов'язано з наявністю остеопорозу, що істотно погіршує фіксацію гвинтів у кістці, знижує стабільність остеосинтезу, призводить до необхідності збільшення кількості фіксувальних елементів і, відповідно, підвищення ризику ушкодження суглобового хряща в момент виконання хірургічного втручання. Для зниження цих ризиків і підвищення міцності фіксації пластины ученими запропоновано методіку комбінованого застосування металоконструкції та кісткового цементу. Для проведення цього експерименту було відібрано шість пар кісток донорів старших за 55 років.

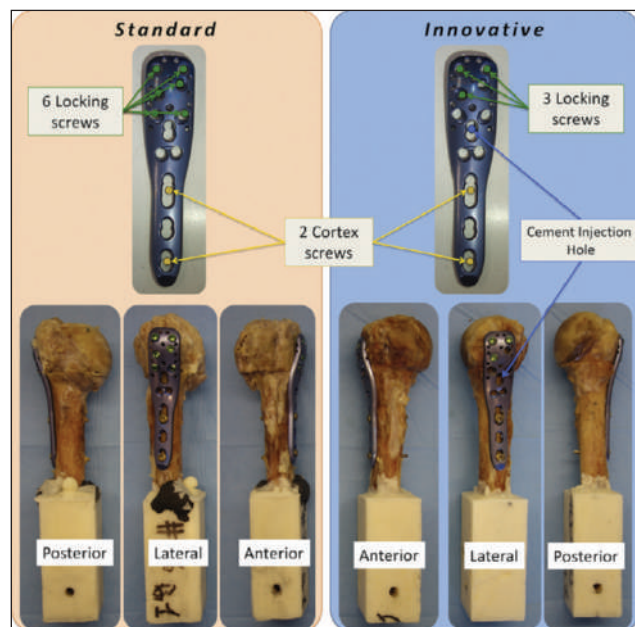


Рис. 5. Верхній рядок: пластина зі схемою розташування гвинтів за стандартної та інноваційної методик остеосинтезу. Нижній: пари плечових кісток після симуляції перелому та реконструкції за стандартною (ліві 3 зображення) й інноваційною (3 правих фото) методиками. Синьою стрілкою вказано місце введення цементу в плечову кістку [3]

Одну групу препаратів пар плечових кісток прооперовано зі застосуванням стандартної техніки фіксації пластини шістьма стопорними гвинтами в головці та двома кортикальними в діяфізі. Перелом в іншій групі препаратів пар кісток стабілізували трьома гвинтами в головці, двома — в діяфізі плечової кістки, але вже з додаванням суміші, що складається із 26 % β -ТКФ і 74 % ПММА-цементу (рис. 5). Симуляцію перелому проводили шляхом розпилювання кістки за шаблоном. Остеопороз на цих препаратах моделювали за допомогою висвердлювання частини губчастої речовини головки та метафіза плечової кістки зі збереженням коркового шару. Далі проводили стабілізацію й остеосинтез перелому за принципом, описаним вище, після чого кожну кістку піддавали біомеханічному тесту: до головки плечової кістки прикладали силу за допомогою спеціального приладу.

Аналізуючи результати тестів, учені дійшли висновку, що для отримання аналогічних ушкоджень плечової кістки та порушення стабільності остеосинтезу в препаратах зі застосуванням кісткового цементу було необхідно розвинути первинну силу в середньому в 3,49 разу більшу, ніж за використання стандартної методики фіксації пластини.

Обговорення

У результаті експерименту *in vivo* за даними перших двох робіт, усі імпланти добре прижилися без ознак запального або дегенеративного процесу [1, 2]. Проте виявлено різницю між трьома видами цементу. У разі застосування ПММА проникнення кісткової тканини в структуру полімеру не відбувалося. Електронна мікроскопія та мікроаналіз виявили наявність у ньому вуглецю, кисню (у периферичній ділянці, незалежно від терміну дослідження). При цьому в разі використання двох інших типів кісткового цементу з домішкою β -ТКФ, типу CalCemex, виявлено утворення кісткової тканини не лише на поверхні імплантата, а й проростання її у зовнішні (П-цемент) та внутрішні пори (ПГ-цемент). Проте у групі тварин із П-цементом після 2 міс. не відмічено приросту кісткової тканини, а в групі з ПГ-цементом зафіксовано кісткоутворення всередині імплантата протягом усього періоду спостереження з формуванням пластинчастої кісткової тканини з остеонними конструкціями до 12-го місяця. Таку різницю в динаміці кісткоутворення автори пояснюють двома моментами. По-перше, наявністю пор у другому і третьому імпланта-

тах, які уможливають проростання клітинних елементів, кровоносних судин і формування кісткової тканини. По-друге, до складу П-цементу і ПГ-цементу входить β -ТКФ, який резорбується остеокластами, що приводить до вивільнення іонів кальцію та фосфору та, відповідно, спрощення прикріплення новоутвореної кістки до кісткового цементу. Якщо порівняти цю інформацію з матеріалами третьої статті щодо результатів дослідження міцності композитного матеріалу всередині кісткової тканини [3], то можна з високою ймовірністю припустити, що саме композитний цемент типу CalCemex є перспективним матеріалом для лікування різних видів переломів.

Висновки

Проблема виникнення багатоуламкових переломів і їхнього лікування, особливо у людей похилого та старечого віку з остеопорозом, залишається актуальною, що пов'язано зі збільшенням середньої тривалості життя, зменшенням рухомості людей, прийомом ліків, які можуть спричинювати розвиток остеопорозу тощо. Результати експериментальних досліджень надають нам впевненості, що застосування композитних кісткових цементів типу CalCemex є одним з успішних рішень цієї проблеми. Разом із тим, варто зауважити, що дослідження в цьому напрямку тривають і ведеться інтенсивна робота щодо синтезу та вивчення результатів клінічного застосування різновидів композитних кісткових цементів із максимальними біоактивними властивостями, які не лише зміцнюватимуть кісткову тканину, а й виконуватимуть остеоінтегративну функцію.

Конфлікт інтересів. Автори декларують відсутність конфлікту інтересів. Авторами цієї статті отримано схвалення на підготовку публікації з використанням ілюстративного матеріалу від керівника наукового відділу заводу-виробника матеріалу CalCemex — Tecres SpA, Sommacampagna, Italy і від авторів основних трьох експериментальних досліджень, на яких вона базується.

Список літератури

1. The biocompatibility of porous vs non-porous bone cements: a new methodological approach / C. Dall'Oca, T. Maluta, F. Cavani [et al.] // *European Journal of Histochemistry*. — 2014. — Vol. 58 (2). — Article ID: 2255. — DOI: 10.4081/ejh.2014.2255.
2. The biocompatibility of bone cements: progress in methodological approach / C. Dall'Oca, T. Maluta, G. M. Micheloni [et al.] // *European Journal of Histochemistry*. — 2017. — Vol. 61 (2). — Article ID: 2673. — DOI: 10.4081/ejh.2017.2673.
3. Reconstruction of proximal humeral fractures with a reduced number of screws and a reinforced bone substitute / L. Cristofolini, K. Morellato, M. Cavallo, E. Guerra // *Medical Engineering & Physics*. — 2020. — Vol. 82. — P. 97–103. — DOI: 10.1016/j.medengphy.2020.06.002.
4. *In vivo* experiment of porous bioactive bone cement modified

- by bioglass and chitosan / Y. Li, W. Lei, Z. Wang [et al.] // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. — 2013. — Vol. 27 (3). — P. 320–325.
5. Heini P. F. Percutaneous transpedicular vertebroplasty with PMMA: operative technique and early results. A prospective study for the treatment of osteoporotic compression fractures / P. F. Heini, B. Walchli, U. Berlemann // *European spine journal*. — 2000. — Vol. 9 (5). — P. 445–450. — DOI: 10.1007/s005860000182.
 6. Percutaneous vertebroplasty: technique and results in 192 procedures / J. E. Cohen, P. Lylyk, R. Ceratto [et al.] // *Neurological research*. — 2004. — Vol. 26 (1). — P. 41–49. — DOI: 10.1179/016164104773026516.
 7. Bulk properties and bioactivity assessment of porous polymethylmethacrylate cement loaded with calcium phosphates under simulated physiological conditions / M. A. Lopez-Heredia, Y. Sa, P. Salmon [et al.] // *Acta Biomaterialia*. — 2012. — Vol. 8 (8). — P. 3120–3127. — DOI: 10.1016/j.actbio.2012.05.007.
 8. Biocompatibility and bone formation with porous modified PMMA in normal and irradiated mandibular tissue / K. W. Lye, H. Tideman, J. C. Wolke [et al.] // *Clinical Oral Implants Research*. — 2013. — Vol. 24 (Suppl A100). — P. 100–109. — DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02388.x.
 9. Safety, osseointegration, and bone ingrowth analysis of PMMA-based porous cement on animal metaphyseal bone defect model / B. Cimatti, M. A. Santos, M. S. Brassesco [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research. Part B, Applied biomaterials*. — 2018. — Vol. 106 (2). — P. 649–658. — DOI: 10.1002/jbm.b.33870.
 10. Controlling antibiotic release from polymethylmethacrylate bone cement / V. Wall, T. H. Nguyen, N. Nguyen, P. A. Tran // *Biomedicines*. — 2021. — Vol. 9 (1). — Article ID: 26. — DOI: 10.3390/biomedicines9010026.
 11. Bone response to porous poly(methyl methacrylate) cement loaded with hydroxyapatite particles in a rabbit mandibular model / Y. Sa, N. Yu, J. G. Wolke [et al.] // *Mandibular Model. Tissue engineering. Part C, Methods*. — 2017. — Vol. 23 (5). — P. 262–273. — DOI: 10.1089/ten.TEC.2016.0521.

Стаття надійшла до редакції 08.02.2021

COMPARATIVE EVALUATION OF POLYMETHYLMETHACRYLATE AND COMPOSITE BONE CEMENTS. REVIEW OF THE EXPERIMENTAL STUDIES RESULTS

O. Ye. Vyrva¹, O. V. Goncharuk², N. S. Lysenko³¹ Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv² Public Unprofitable Institution «City Outpatient Clinic № 10», Kharkiv, Ukraine³ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine

✉ Oleg Vyrva, MD, Prof. in Traumatology and Orthopaedics: dr.olegvyrva@gmail.com

✉ Olexii Goncharuk: goncharuka77@ukr.net

✉ Natalia Lysenko: lysenkons30@gmail.com