

На правах рукописи

АЛИЕВ ЭЛЬЧИН ИЛЬЯС ОГЛЫ

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ОСТЕОФИКСАТОРОВ С БИОИНЕРТНЫМ
ПОКРЫТИЕМ НИТРИДАМИ ТИТАНА И ГАФНИЯ**

14.01.15 – травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Ахтямов Ильдар Фуатович**

Официальные оппоненты:

Маланин Дмитрий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом травматологии и ортопедии факультета усовершенствования врачей, заведующий кафедрой

Попков Арнольд Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория коррекции деформаций и удлинения конечностей, главный научный сотрудник

Ведущее учреждение: Федеральное бюджетное государственное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____2017 г. в ____ часов на заседании диссертационного Совета Д 208.112.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127299, Москва, ул. Приорова,10)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (127299, Москва, ул. Приорова,10) и на сайте <http://www.cito-priorov.ru/>

Автореферат разослан «____» _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Бухтин К.М.

Общая характеристика работы

Значительный уровень травматизма и патологии костно-суставной системы в Российской Федерации диктует необходимость оптимизации в работе специализированных учреждений, что выражается как в структурной реорганизации, так и материальном их переоснащении. Внедрение совершенных систем остеосинтеза привело к качественному изменению в подходах к лечению в травматологии и ортопедии, связанное в т.ч. с приходом высокотехнологических методов лечения, инструментария и расходных материалов [Миронов С.П., 2014].

Активное развитие хирургических методов лечения в травматологии и ортопедии неразрывно связано с внедрением в клиническую практику новых технологических разработок в изготовлении имплантатов [Лазарев А.Ф. с соавт., 2011; Минасов Б.Ш. с соавт., 2014]. При этом, несомненен акцент на клиническую эффективность, прочностные характеристики устройств, универсальность в применении и экономическую обоснованность. Возможность ранней активизации пациентов после оперативного лечения, малоинвазивность вмешательств, снижение риска развития осложнений стали основанием для все большего использования погружных фиксаторов, в отличии от тенденций конца XX века, где превалировало использование аппаратов внешней фиксации [Набоков А.Ю., 2007, Скороглядов А.В., Атаев Э.А., 2013].

Применение новых сплавов, композитных материалов, различных видов покрытий несомненно изменило в лучшую сторону эффективность остеосинтеза [Маланин Д.А., 2008]. Однако, несмотря на успехи в конструировании имплантатов для травматологии и ортопедии, риски и уровень осложнений остается относительно высоким [Попков А.В., 2011; Zmistowski, В., 2014]. С одной стороны это связано с погрешностями в выборе метода лечения, технике проведения операции, сопутствующей патологией у пациентов, в т.ч. аллергии на металл, а с другой - в остающихся недостатках погружных конструкций, связанных с использованием некачественных сплавов для их изготовления [Горохов В.Ю, 2000; Загородний Н.В. соавт., 2013; Зуммер Б, Томас П., 2014].

Патологическая реакция организма в целом и, окружающих имплантат тканей, в частности, известна. Находясь в достаточно агрессивной среде, каковой являются биологические жидкости, металлические изделия не всегда остаются инертными [Thyssen J.P., 2010, Thomas P, 2013]. Применение некачественных материалов при изготовлении имплантатов, к сожалению, актуально. Термин «металлоз» и сегодня применим к осложнениям

остеосинтеза, а параимплантная инфекция остается бичом хирургии [Соколов В.А., 2008; Ахтямов И.Ф. с соавт., 2016; Davison B.L., 2003].

Одним из решений проблемы получения нового поколения имплантатов является использование схемы «металлическая основа – биопокрытие» – нанесение на их поверхность биосовместимых нерезорбируемых покрытий, механические и биологические свойства которых должны быть оптимальными для формирования быстрой и прочной связи с окружающей тканью [Филлипенко В.А. с соавт., 1998; Шакреев Ю.П., 2007]. В настоящее время в качестве упрочняющих и защитных поверхностей используются покрытия на основе нитридов титана. Покрытия имплантатов, содержащие нитриды титана, привлекательны биосовместимостью, обеспечивают низкий коэффициент трения и адекватную остеоинтеграцию [Sovak G., 2000]. Потенциально перспективными представляются также покрытия, содержащие нитрид гафния, который характеризуется химической инертностью, хорошим сопротивлением к окислению в экстремальных условиях [Абдуллин И.Ш., 2004; Гатина Э.Б., 2015], однако исследования по использованию этого вида покрытий единичны.

Цель исследования: улучшение результатов остеосинтеза путем внедрения в клиническую практику имплантатов с нанотехнологическим покрытием нитридами сверхтвердых металлов.

Задачи исследования:

1. Выявить характер ответной реакции организма экспериментальных животных на имплантацию фиксаторов с вариантами покрытий нитридами титана и гафния, либо титана и циркония на основе клинко-рентгенологических и гематологических показателей.
2. Установить особенности процесса остеорепарации и изменений плотности регенерата при сравнительном использовании имплантатов с покрытиями нитридами сверхтвердых металлов на модели дефекта большой берцовой кости в эксперименте.
3. На основании результатов эксперимента выбрать вариант покрытия имплантатов, безопасный для организма и обладающий оптимальными остеоиндуктивными свойствами.
4. Провести анализ клинко-лабораторных показателей в ходе апробирования остеофиксаторов с исследуемым покрытием при остеосинтезе тазовой и бедренной костей пациентов. Оценить эффективность их первичного внедрения в клиническую практику.

Научная новизна

- На основании комплексного анализа выявлено, что покрытие нитридами сверхтвердых металлов IV группы (титан и гафний) не вызывает отрицательного воздействия в зоне контакта имплантат – кость, способствует развитию регенерата, тем самым снижая риск развития послеоперационных осложнений.
- Доказана безопасность и отсутствие гепатотоксического действия рецензируемого покрытия на организм животных и пациентов, что характеризуется стабильным уровнем биологических маркеров на всех этапах исследования.
- Положительная клинико-лабораторная и морфологическая оценка использования внутрикостных остеофиксаторов с покрытием нитридами титана и гафния в эксперименте явилась основанием для эффективного апробирования их в клинической практике.

Практическая значимость работы

- На основании комплексного методологического подхода, включающего хирургические, клинико-морфологические, лабораторные, инструментальные исследования научно обоснованы положения о возможности прогнозирования репаративной регенерации тканей в области погружного остеосинтеза фиксаторами с покрытием нитридами титана и гафния.
- Результаты морфологических исследований и рентгеновской денситометрии регенерата позволили разработать алгоритм оценки состояния тканей в зоне репарации в целях контроля и прогнозирования консолидации костных фрагментов, позволяющий внести своевременную коррекцию в процесс остеоинтеграции.
- Изучена реакция организма в целом и изменения лабораторных показателей крови, позволяющие судить об отсутствии токсического влияния нитридов титана и гафния на организм животных. Первичное внедрение в клиническую практику позволило исключить патологическую реакцию организма рецензируемой группы пациентов на их использование.
- Полученные данные открывают новые возможности для научно-обоснованного подхода к применению фиксаторов с покрытием нитридами титана и гафния для погружного остеосинтеза в качестве профилактики послеоперационных осложнений.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедрах травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; ветеринарной хирургии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана», кафедре травматологии, ортопедии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

- 87-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 155-летию Л.О. Даршкевича, г. Казань, 21-22 марта 2013 года.
- Международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию КГАВМ имени Н.Э. Баумана «Научное и кадровое обеспечение инновационного развития агропромышленного комплекса», г. Казань, 27-30 мая 2013 года.
- Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Занятия молодых для развития ветеринарной медицины и АПК страны и XXII Международной выставки товаров и услуг для домашних животных «ЗООСФЕРА – 2013», г. Санкт-Петербург, 22-23 ноября 2013 года.
- Presented the poster «A comparative study of experimental implants coated with titanium and hafnium nitrides» at the Southern European Veterinary Conference 48 AVEPA National Congress (Barcelona, Spain. 17-19 October, 2013).
- Межрегиональная научно-практической конференции «Актуальные вопросы дополнительного профессионального образования и здравоохранения», г. Самара, 2013 год.
- I Конгрессе травматологи и ортопедов г. Москвы. 5-6 февраля 2014 года.
- IV Евразийском конгрессе травматологов и ортопедов в г. Бишкек (Кыргызстан), 25-28 августа 2014 год.
- XXVI SICOT Triennial World Congress combined with the 46 the Sbot Annual Meeting, Rio de Janeiro, Brazil, from 19-22 November 2014.
- Междисциплинарной научно-практической конференции «Лечение артрозов крупных суставов. Всё, кроме эндопротезирования», Казань, 13-14 мая 2016 года.

- Конгрессе «Медицина чрезвычайных ситуаций. Современные технологии в травматологии и ортопедии, обучение и подготовка врачей», Москва 23-24 мая 2016 г.

По материалам диссертации опубликованы 28 печатных работ, из них 12 в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Сведения о практическом использовании научных результатов. Материалы диссертационной работы внедрены в учебный процесс на кафедре травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ Минздрава России; кафедре травматологии и ортопедии «Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедре ветеринарной хирургии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» и в практическую деятельность Лечебно-консультативного центра ФГБОУ ВО «Казанская ГАВМ имени Н.Э. Баумана».

Личный вклад автора и выполнение работы. Диссертантом самостоятельно проведен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме, выполнены морфологические, анализ рентгенологических и лабораторных исследований. Проведены экспериментальные исследования, связанные с оперативными вмешательствами и послеоперационным мониторингом животных. Обобщены, проанализированы и статистически обработаны полученные клинические данные. Автор принял участие в подготовке публикаций по теме исследования, а также в конференциях. Обобщены, проанализированы и статистически обработаны полученные клинические данные о лечении пациентов рецензируемыми имплантатами.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 135 страницах текста и состоит из введения, четырех глав, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка использованной литературы, включающего 238 источников (из них 135 – на русском и 103 – на иностранных языках). Работа иллюстрирована 25 рисунками и 6 таблицами.

Положения, выносимые на защиту. Нанотехнологическое покрытие нитридами титана и гафния металлов не оказывает патологического влияния на организм экспериментальных животных и является более предпочтительным для погружных имплантатов по сравнению с нитридами титана и циркония.

Использование остеофиксаторов с покрытием нитридами титана и гафния позволяет создать условия для полноценной регенерации и органотипической перестройки костных структур до их полного функционального восстановления.

Биоинертность покрытия повышает эффективность использования спиц, пластин и винтов для остеосинтеза и снижает риск развития послеоперационных осложнений.

Статистическая обработка материала. Обработка результатов проводилась при помощи статистического пакета программ SPSS (V.13.0). Нормальность распределения данных проверялась при помощи критерия Колмогорова – Смирнова. Сравнения количественных показателей производились при помощи критерия Стьюдента и критерия Манна-Уитни. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего. Результаты считались статистически значимыми при $P < 0,05$.

Все исследования проведены в рамках научно-исследовательской программы кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний ФГБОУ ВО Казанский государственного медицинского университета Минздрава России. Экспериментальные исследования проведены на базе кафедры ветеринарной хирургии при содействии д.в.н., доцента Ф.В. Шакировой, а клинические исследования - на клинической базе ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России под руководством профессора Ахтямова И.Ф., а также клиники ортопедии New Mowasat Hospital (Salmiya, Kuwait) доктором к.м.н. А.И. Юсеф.

Экспериментальные и клинические исследования проведены с разрешения локального этического комитета при ФГБОУ ВО Казанский государственного медицинского университета Минздрава России.

Получены: Протокол технических испытаний и Токсикологическое заключение на комплект медицинских изделий от ФГБУ РНИИИ медицинской техники Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения, Разрешение Росздравнадзора на клинические испытания медицинских изделий с покрытием нитридами титана и гафния.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Исследование было проведено в два этапа: экспериментальном и клиническом. Дизайн экспериментального раздела заключался в клинимоρφологической оценке влияния двух видов покрытий сверхтвердых металлов на организм животного. На основании чего, был проведен выбор варианта биоинертного покрытия имплантатов для на- и внутрикостного остеосинтеза с последующим использованием в травматологии и ортопедии. Клинический раздел исследования был осуществлен на основании последующих разрешительных документов Росздравнадзора и явился частью этапа апробирования имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния при оперативных вмешательствах на тазобедренном суставе.

Экспериментальная часть исследования

Моделью явились 65 нелинейных белых крыс-самцов в возрасте 2-3 месяцев с живой массой $250,0 \pm 30,0$ г, которые были отобраны по принципу аналогов. В зависимости от имплантированного материала, животных разделили на три группы: две опытных и группа сравнения.

1. 1-я группа сравнения состояла из крыс ($n = 20$) с имплантатами из стали 12X18H9T;

2. 2-я группа опытная – крысы ($n = 20$) с имплантатами из стали 12X18H9T с покрытием нитридами титана и гафния (TiN+HfN);

3. 3-я группа опытная - крысы ($n = 20$) с имплантатами из стали 12X18H9T с покрытием нитридами титана и циркония (TiN+ZrN).

Материалом для исследования послужили имплантаты в виде проволоки толщиной 0,5 мм из медицинской стали 12X18H9T, имплантаты из стали 12X18H9T с покрытием нитридами титана и гафния (TiN+HfN) и имплантаты из стали 12X18H9T с покрытием из нитридов титана и циркония (TiN+ZrN), введенные в отверстие диафиза большеберцовой кости после предварительного рассверливания дрелью при малых оборотах. Концы шпилек загибали в виде скобы и погружали под кожу.

В работе использовали комплекс методов, включающих: клиническую оценку состояния животных, лабораторной и лучевой диагностики, гистологический и статистический.

При этом определяли: скорость оседания эритроцитов, концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, морфологический состав лейкоцитов по общепринятой методике.

Рентгенографические исследования проводили на 10-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки после оперативного вмешательства. Томографию выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе на 90-е сутки после операции. Гистологические исследования выполняли по стандартным методикам на 10-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента.

Полученные результаты исследований были обработаны с помощью пакета прикладных программ SPSS (v.13.0). Для определения достоверности отличий применяли критерий Стьюдента с поправкой Bonferroni. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Клинический мониторинг физиологического состояния подопытных животных

В первые сутки после оперативного вмешательства общее состояние животных всех групп было удовлетворительным, пищевая возбудимость сохранена. В группах с имплантатами из стали 12X18H9T и с покрытием нитридами титана и гафния, в течение всего исследования значимых патологических изменений со стороны общего состояния животных не выявлено. В отличие от них, в группе животных с имплантатами покрытыми нитридами титана и циркония, было осложнено патогномичными признаками - волосяной покров характеризовался взъерошенностью, потерей блеска, очаговыми алопециями, которые сохранялись до конца эксперимента. Патологические изменения кожи проявлялись в виде расчесов, локальных очагов эрозии к 10-м суткам наблюдений. Кроме того, в этой же группе (TiN+ZrN) течение послеоперационного периода было осложнено наличием геморрагического отделяемого из носовых ходов и конъюнктивы, изъязвлением слизистых оболочек носовой и ротовой полостей, язвенным орхитом.

На 10-ти дневном сроке в группе сравнения отмечали снижение массы тела животных на 3,9%, а в опытной группе с покрытием нитридами титана и гафния – на 7,8%. У животных с имплантатами покрытыми TiN+ZrN выявлено увеличение массы тела крыс на 5,6% ($p=0,015$). На 30-е сутки эксперимента у животных всех групп обнаружен рост массы тела. Весовые показатели животных группы TiN+HfN статистически значимо отличались в меньшую сторону от параметров животных двух других групп ($p=0,006$). К концу эксперимента, на 60-е и 90-е сутки, тенденции сохранялись, но статистически значимых отличий между группами не выявлено. Таким образом, анализ динамики массы тела показал её возрастание пропорционально срокам наблюдений. При этом наиболее ярко эта закономерность была выражена у представителей группы сравнения.

У животных всех групп температура тела менялась вне зависимости

от имплантированного материала и срока эксперимента, оставаясь в рамках физиологической нормы. Пределы колебаний не превышали 3,5%. Статистически значимых межгрупповых отличий по этому показателю выявлено не было.

Локальные изменения в области операционной раны

Уже к 10-м суткам эксперимента и в дальнейшем у животных в группах с имплантатами из стали 12X18H9T и с покрытием нитридами титана и гафния изменений со стороны тканей, окружающих имплантаты, нами не обнаружено. У крыс в 3-й группы на 10-е сутки был выражен локальный отек мягких тканей без дифференциации его контуров.

Динамика гематологических показателей. Динамика скорости оседания эритроцитов во всех группах была идентична: на 10-е сутки эксперимента наблюдали снижение СОЭ, которое на 30-е и 60-е сутки сменилось его увеличением с последующим восстановлением до исходных значений.

У животных всех групп на 10-е сутки наблюдали незначительную эритроцитопению как следствие сгущения и депонирования крови при оперативном вмешательстве. Снижение составило 10 % в группе 12X18H9T, 12,5 % в группе TiN+HfN и 22 % в группе TiN+ZrN. К 30-м суткам показатели эритроцитов восстанавливались до нормальных значений и сохранялись до конца эксперимента.

Наблюдаемое на 10-е сутки уменьшение количества эритроцитов, как защитно-приспособительная реакция организма на индуцированную костную ткань, повлекло за собой снижение концентрации гемоглобина у животных всех групп. Концентрация его по сравнению с исходными значениями уменьшилась на 14,3 % в группе TiN+HfN и на 10,5% в группе TiN+ZrN. В группе сравнения она практически не изменялась.

К 30-м суткам выявлена положительная динамика уровня гемоглобина у животных каждой из групп и тенденция сохранилась в последующие сроки наблюдений (на 60-е и на 90-е сутки). Полученные данные свидетельствуют об активации насыщения эритроцитов кислородом, поскольку гипоксия тканей является неизбежной в результате костной травмы.

Динамика содержания лейкоцитов в периферической крови у групп с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и гафния претерпевала наименьшие колебания, оставаясь в пределах физиологической нормы. Отклонение в содержании лейкоцитов наблюдали лишь на 30-е сутки, где его увеличение относительно исходного значения составило

27,5%. В последующие сроки наблюдений данный показатель оставался в пределах нормы. Данное состояние может быть связано с проявлением защитно-компенсаторной реакции организма животных, направленной на купирование воспалительного процесса, который инициирован продуктами распада крови, образовавшимися вследствие травмы.

В опытной группе TiN+ZrN на 10-е сутки отмечали снижение содержания лейкоцитов на 41,5% по отношению к исходным. С 30-х по 60-е сутки происходило восстановление количества лейкоцитов, а к концу опыта был выявлен лейкоцитоз, выходящий за пределы нормы на 10,2%. При этом, к завершению эксперимента данный показатель в группе сравнения снизился относительно исходных значений на 46,4%, оставаясь в пределах референтных значений.

На сроке 10 суток было отмечено снижение содержания лимфоцитов относительно дооперационных значений: на 0,9% в группе сравнения, на 5,4% в группе TiN+HfN. Максимальное снижение количества лимфоцитов на 11,2% наблюдали в группе TiN+ZrN. Нельзя исключить, что оно связано с острым периодом травматической болезни, который сопровождается задержанным выходом миелокариоцитов в периферическую кровь и, как следствие, резким снижением и лимфоцитов. Тенденция сохранилась и на 90-е сутки эксперимента, кроме группы с покрытием из нитридов титана и циркония, где их число превысило дооперационное значение на 8,6% с достоверным отличием от групп 12X18H9T ($p=0,003$) и TiN+HfN ($p=0,043$). Вместе с тем, наблюдаемые колебания были в пределах нормы.

При анализе лейкограммы 10-е сутки наблюдений отличались сдвигом ядра влево, характеризующим воспалительный процесс. Повышение количества палочкоядерных нейтрофилов было в 4,6 раза относительно исходных значений в группе TiN+ZrN, соответственно. В последующие сроки значимых изменений не наблюдали. Количество сегментоядерных нейтрофилов на протяжении всего исследования менялось в пределах средних значений.

Не было выявлено значимых отклонений от дооперационных значений в количестве эозинофилов у животных всех групп, причем наблюдаемые сдвиги происходили в пределах нормы.

На 10-е сутки обнаружено снижение количества моноцитов во всех изучаемых группах, однако, оно не выходило за пределы нормы. На 90-е сутки отклонение этого показателя от исходного значения наблюдали только в группе TiN+ZrN. У всех животных на протяжении эксперимента в картине крови отсутствовали базофилы.

Таким образом, в ходе исследования было зарегистрировано восстановление практически всех показателей до исходных значений, что свидетельствует о включении адаптационно-компенсаторных механизмов организма. В структуре лейкограммы на 10-е сутки TiN+ZrN регистрировали сдвиг нейтрофильного ядра влево, что может быть связано с продолжающимся воспалительным процессом в костной и параоссальных тканях. Отклонения от средних значений регистрировали в этой же группе на 90-е сутки по показателям гемоглобина, палочкоядерных нейтрофилов и лейкоцитов.

Результаты обзорной рентгенографии

На 10-е сутки в области контакта кости с имплантатами из стали 12Х18Н9Т отмечали признаки обызвествления надкостницы. На 30-е сутки эксперимента, помимо определившейся ранее периостальной реакции костной ткани, были выражены реактивные преобразования со стороны эндоста. К этому периоду было обнаружено формирование нечеткости контуров костного дефекта. К 60-м суткам наступила консолидация костного дефекта, которая практически оставалась неизменной в дальнейшем.

В группе с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и гафния в целом динамика трансформации костной ткани соответствовала таковой в группе сравнения, что выражалось на 10-е сутки слабовыраженной кальцификацией надкостницы. Уже на этом сроке у ряда животных отсутствовала четкая визуализация костного дефекта, а к 30-м суткам наблюдений, дефекта кости нам выявить не удалось, что свидетельствует об ускорении репаративной активности костной ткани при наличии данного вида имплантатов. Это подтверждается тем, что к 60-м суткам степень консолидации костного дефекта более выражена, нежели у животных других групп. На 90-е сутки у всех животных была выражена полная консолидация дефекта, и рентгенографическая картина в зоне повреждения соответствовала интактной кости. Следует отметить, что у одного из животных этой группы при введении имплантата произошел перелом большеберцовой кости в зоне вмешательства. Несмотря на это, консолидация на фоне нахождения имплантата с покрытием нитридом титана и гафния к окончанию эксперимента не уступала таковой у остальных животных группы, несмотря на возникшую угловую деформацию.

В опытной группе животных, которым были установлены имплантаты из стали с покрытием нитридами титана и циркония, на 10-е сутки в зоне вмешательства тень мягких тканей оказалась более плотной, чем у животных других групп на данный период наблюдения, что отражает характерную

местную реакцию тканей на имплантат в виде мягкотканого компонента. К концу периода эксперимента у животных с имплантатом, покрытым нитридами титана и циркония, наступила консолидация дефекта.

Результаты компьютерной томографии с томоденситометрией

При проведении компьютерной томографии было выявлено, что плотности костной ткани диафиза интактной (неоперированных крыс) большеберцовой кости крысы составляет $1181,4 \pm 67,6$ HU (единиц Хаунсфилда). У животных с группы сравнения визуализировалось отверстие с четкими, ровными краями, без признаков деструктивных изменений. Плотность в зоне непосредственного контакта с костью составила $997,1 \pm 63$ HU. В группе с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и циркония наблюдали незначительные дефекты костной ткани с ярко выраженными признаками разряжения костной субстанции. Плотность в зоне контакта составила $797,3 \pm 26,5$ HU. При оценке костной ткани животных с имплантатами TiN+HfN вокруг зоны имплантации визуализировалась целостность кости, края отверстия были ровными и четкими. Плотность в зоне контакта составила $1126,4 \pm 94,9$ HU, что соответствовало показателям интактной кости.

Рентгенографические исследования показали, что композиция нитридов титана и гафния не вызывает задержку стадийности формирования остеорегенерата, а начало процесса его кальцификации регистрировали на 10-е сутки послеоперационного периода.

Результаты гистологического исследования

На 10-е сутки в области контакта с имплантатами из стали 12X18H9T выявлены соединительнотканые структуры с разрастанием коллагеновых волокон и явлениями остеогенеза. Этот факт согласуется с данными литературы, описывающими результаты исследования процессов остеорегенерации вокруг никелид титановых имплантатов, где в первых 10 суток послеоперационного периода в остеоиде зоны интеграции выявляется сеть коллагеновых волокон с локализацией функционально активных остеобластов. Вновь образованные костные балки имели поперечные перемычки, пространство между которыми было заполнено рыхлой волокнистой соединительной тканью, что отражало формирование ретикулофиброзной кости. Практически во всех случаях на данном этапе не выявлены участки грануляционной и хрящевой ткани, а также очаги некроза. Воспалительная клеточная реакция проявлялась в виде незначительных лимфогистиоцитарных инфильтратов. На 30-е сутки эксперимента грубоволокнистая кость была сформирована. По краям перфоративного

отверстия костные трабекулы резорбировались, что инициировало перестройку ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую кость. В костном мозге формировались новые трабекулы параллельно с заполнением жировой ткани клетками гематогенного происхождения, что согласуется с данными литературы, в которых на данном сроке описана васкуляризация регенерата, окружающего имплантат. На 60-е сутки по границе с имплантатами была сформирована пластинчатая кость с развитой системой гаверсовых каналов и восстановленным костным мозгом. На 90-е сутки картины была сходная с предыдущими сроками.

В группе с имплантатами из стали с покрытием TiN+HfN в целом динамика трансформации костной ткани соответствовала таковой в группе сравнения: на 10-е сутки происходило формирование ретикулофиброзной кости балочного строения, на 30-60 сутки – трансформация ее в пластинчатую кость, регенерация костного мозга и сохранение тенденции на 90-е сутки наблюдений. Отсутствовали грануляционная и хрящевая ткани, очаги некроза и воспаления.

В процессе заживления дефекта на границе с имплантатом из стали с покрытием нитридами титана и циркония выявлено снижение темпов регенераторного процесса с формированием хрящевой ткани, а также наличие воспаления окружающих мягких тканей и деструкции кости.

Таким образом, в группах 12X18H9T и TiN+HfN процессы восстановления травмированного участка кости протекали без осложнений и в более ранние сроки по сравнению с 3-й группой, где процессы остеорегенерации характеризовались прохождением стадии образования хрящевой ткани.

Проведенные исследования показали, что использование имплантатов с покрытием нитридами сверхтвердых металлов не однозначно отражается на состоянии организма животных. Так, использование нитридов титана и циркония оказало негативное влияние на подопытных крыс.

На общем состоянии организма не отразилось использование варианта покрытия имплантата с использованием смеси нитридов титана и гафния, что подчеркивает его биоинертность.

Каких-либо патологических изменений со стороны мягких тканей окружающих имплантаты из стали 12X18H9T и стали с покрытием нитридами титана и гафния не выявлено.

Гематологические исследования выявили, что покрытие из TiN+HfN не оказывает негативного влияния на эритро- и лейкопоз. Введенные имплантаты с покрытием из нитридов титана и циркония привели к незначительному повышению концентрации гемоглобина, количества лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов.

Анализ данных рентгенографии показал, что имплантаты из стали с покрытием из нитридов титана и гафния способствуют процессам консолидации и заживления травмированной кости. Это нашло подтверждение в результатах компьютерной томографии, отражающих характеристику плотности костной ткани в зоне травмы. При использовании подобных имплантатов плотность костной ткани на 90-е сутки после вмешательства практически не отличалась от показателей интактной кости и составила $1126,4 \pm 94,9$ HU. В опытной группе животных, которым были установлены имплантаты из стали с покрытием нитридами титана и циркония, процесс остеорегенерации характеризовался появлением на рентгенограммах выраженной тени мягких тканей, что эквивалентно развитию отека. Известно, что отечные мягкие ткани препятствуют качественной реваскуляризации и, следовательно, качественной остеорегенерации. Плотность кости в зоне имплантации практически в 1,5 раза ниже таковой у животных группы с имплантатами, покрытыми нитридами титана и гафния и интактной кости.

При анализе гистологической картины в зоне повреждения установлено, что процессы восстановления травмированного участка кости протекали без осложнений и в более ранние сроки в группе с имплантатами из стали с покрытием из нитридов титана и гафния, чем в остальных группах. В отличие от неё, в группе с имплантатами с покрытием нитридами титана и циркония остеорегенерация протекала с явлениями некротического воспаления, а репарация – энхондральным путем.

Клиническая часть исследования

Всего прооперировано в двух специализированных клиниках по однотипным методикам 28 пациентов с врожденной патологией тазобедренного сустава. Поскольку три пациентки были прооперированы с обеих сторон, то количество оперированных суставов составило 31. Возраст пациентов разнился от трех до 13 лет. По нозологии были отмечены в большинстве случаев врожденный вывих (58 %) и подвывих (29 %) бедренной кости, кроме того, дистрофическая соха-vara (9,7 %) и болезнь Легга-Кальве-Пертеса (3,3 %).

В основную группу вошли 14 пациентов (16 тазобедренных суставов), оперированных с применением стальных имплантатов, имевших покрытие нитридами титана и гафния, а в группу сравнения – 14 детей (15 оперированных суставов) в возрасте от двух до десяти лет, остеосинтез которым был проведен фиксаторами без покрытия.

Оценивая результаты лечения пациентов с дисплазией тазобедренного сустава следует отметить, что во всех случаях реконструктивные операции закончились положительным исходом лечения. Срок наблюдения составил от трех до 12 месяцев, т.е. итоговой оценки состояния удаленного имплантата и возможности полноценной ходьбы. Было проведено первичное сравнение по ранее выбранным параметрам (Юосеф А.И. и соавт., 2016; Гатина Э.Б. и соавт., 2016).

Общая реакция организма. Оценивался весь стационарный и ранний послеоперационный этапы лечения. Реакция организма детей обеих групп была практически идентична, поскольку они активно реагируют на вмешательство и кровопотерю. Мы не зафиксировали статистической разницы в величине температуры тела. Реакция паховых лимфатических узлов была идентична как в основной, так и группе сравнения. Болевой синдром купировался одинаково эффективно каждому из больных. Разницы в реакции на вариант фиксации не было ни до, ни после удаления конструкции. Следовательно, можно судить об аналогии фиксирующих свойств испытываемых имплантатов в обеих группах.

Оценка области послеоперационной раны. Локально в двух случаях использования спиц без покрытия (12,1 %) наблюдался длительный период заживления верхнего края послеоперационной раны. В этой области располагаются дистальные отделы фиксирующих спиц. Подобное явление удлинит сроки заживления раны. В основной группе в каждом случае заживление проходило первичным натяжением без признаков воспаления и отделяемого из раны. Проблем с фиксацией проксимального отдела бедренной кости пластинами и винтами в обеих группах не наблюдалось.

Данные лучевых методов исследования. Репаративный процесс оценивался по рентгенограммам на сроке 1,5 и 6 месяцев после операции. Существенных различий визуально отмечено не было. Однако по данным рентгеновской денситометрии, проведенной при компьютерной томографии (6 наблюдений) после удаления металлических фиксаторов, плотность кортикального слоя бедренной кости на равных сроках была выше на 9,1 % в основной группе.

После удаления спиц и фиксаторов проксимального отдела бедренной кости не выявило изменений во внешнем виде покрытия. Ложе пластины и костные каналы после удаления винтов не имели явлений металлоза и патологической реакции надкостницы.

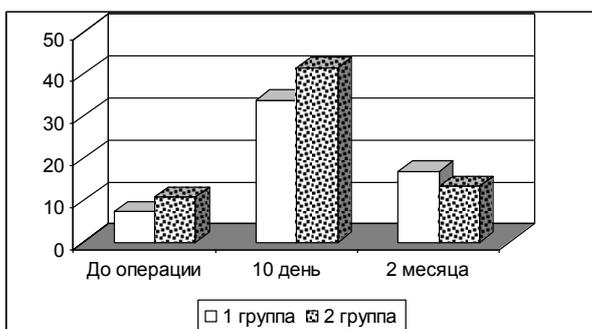
Показатели лабораторных исследований. Естественным явлением при анализе показателей красной крови явилось их снижение на ранних сроках наблюдения за пациентами обеих групп после оперативного вмешательства. В основной группе количество эритроцитов уменьшилось на $0,9 \times 10^{12}$ /л, а гемоглобин (HGB) на 2,3 г/дл. В группе сравнения показатели снизились на $1,2 \times 10^{12}$ /л и 2,14 г/дл соответственно (рис. 1). Естественно, что на двухмесячном, отдаленном в нашем исследовании, сроке наблюдения, каждый из этих показателей достиг нормальных значений.

На первые сутки после операции разница в скорости оседания эритроцитов между группами достигла 14,6 мм в час. Подобное явление характеризует лишь первичную реакцию ребенка на хирургическую агрессию. На 10-е сутки после вмешательства, несмотря на спадение отека в области послеоперационной раны и прохождения периода острого реактивного воспаления, повышенный уровень СОЭ сохранялся, хотя разность показателей составила в среднем 7,8 мм в час с преобладанием в группе сравнения. На двухмесячном сроке наблюдалась тенденция к нормализации и этого показателя с минимальным недостоверным преобладанием в основной группе (в среднем на 3,5 мм в час).

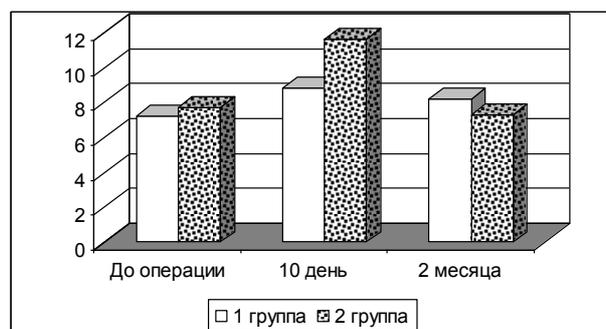
Анализируя данные по гемоглобину и эритроцитам, можно сделать вывод, что токсическое действие на эритропоэз покрытие спиц не оказывает, а минимальные изменения, которые наблюдались в первые дни послеоперационного периода, связаны с естественной кровопотерей во время и после оперативного вмешательства.

В первые сутки после операции рост числа лейкоцитов свойственен для пациентов обеих групп, но в основной на $4,6 \times 10^9$ /л, тогда как в противоположной - на $5,8 \times 10^9$ /л, по сравнению с дооперационными показателями. К 10-м суткам лейкоцитоз снизился и отличался от стартовых показателей лишь на $1,6 \times 10^9$ /л и $3,8 \times 10^9$ /л соответственно. К двум месяцам содержание лейкоцитов в крови пациентов полностью нормализовалось.

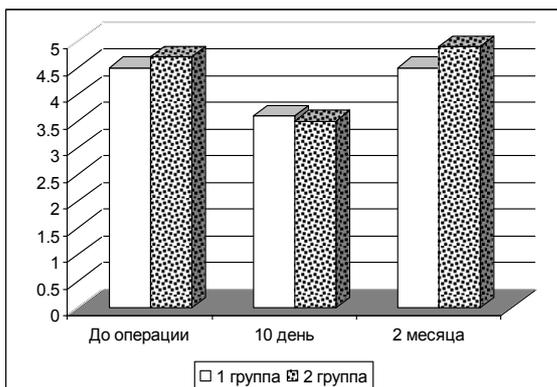
На стационарном этапе лечения изменения в показателях лейкоформулы были минимальны. У каждого из пациентов на первые сутки отмечен рост сегментоядерных нейтрофилов, причем в основной группе в среднем на 30,7 %, а в группе сравнения на 21,2 %. На десятый день, т.е. в период спада реактивного воспаления на операционную агрессию, рост сегментоядерных нейтрофилов снизился вдвое, а к двухмесячному сроку пришёл к норме в обеих группах.



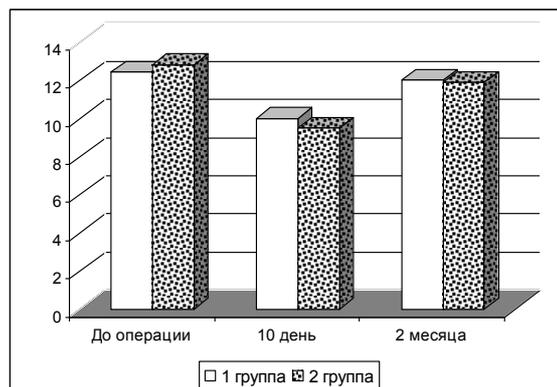
СОЭ



WBC



RBC



HGB

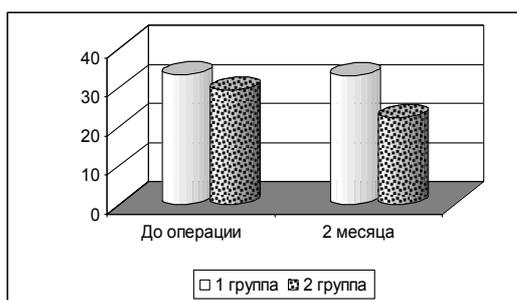
Рисунок. 1 Сравнительная динамика изменений показателей крови пациентов рецензируемых групп, где 1 – пациенты, оперированные имплантатами с покрытием комбинации нитридов титана и гафния, а 2 – группа пациентов, остеосинтез которым был проведен стальными фиксаторами без покрытия.

Следует заметить, что в обеих группах число эозинофилов в ходе всего исследования находилось в пределах нормы, что подтверждает отсутствие сенсibilизации организма пациентов к рецензируемым конструкциям и покрытию из нитридов титана и гафния, в частности.

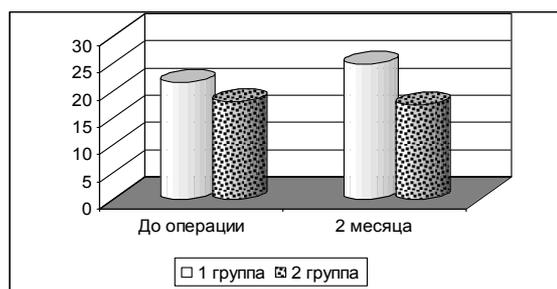
Маркеры острого воспалительного процесса (СОЭ, лейкоцитоз, левый ядерный сдвиг) изменились незначительно. Мобилизация лейкоцитов из костного мозга (депо), а также их утилизация и миграция в ткани (очаг повреждения) минимальны. Колебания цифр, в пределах нормы, такого высоко специфического показателя, как СОЭ свидетельствует об отсутствии активно протекающего воспалительного процесса в послеоперационный период. Анализ подтверждает и отсутствие фагоцитарной активности в отношении рецензируемого покрытия со стороны сегментоядерных нейтрофилов (гранулоцитов), основная задача которых – обнаружить,

захватить и переварить с помощью гидролитических ферментов чужеродный для организма материал.

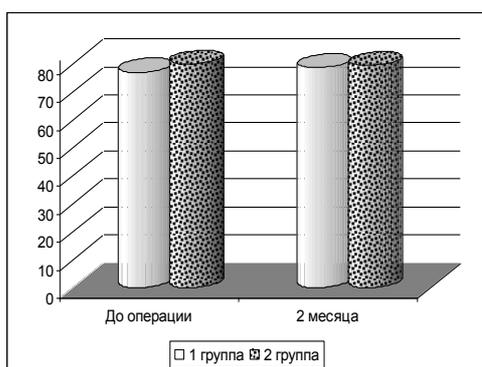
Наряду с выше указанным, нами была проведена оценка биохимических показателей крови до реконструкции тазобедренного сустава и через шесть-восемь недель, т.е. до удаления фиксирующих спиц. Показательными в этом плане были данные по аминотрансферазам и билирубину, характеризующим функциональные возможности гепатобилиарной системы организма. Аспартатаминотрансфераза (АСТ) оказалась на анализируемых сроках в обеих группах в пределах нормы (8-40 u/l). Средняя величина их в основной группе составила 33, а в группе сравнения 22,2 u/l . Аламинаминотрансфераза (АЛТ) не превысила нормы (5-30 u/l), хотя и минимально различалась: для основной он составил в среднем 24,9, а для группы сравнения 17,4 u/l . Уровень общего билирубина (ТВЛ) в основной группе варьировал в пределах 7,3-8,5 мкмоль/л , а в группе сравнения 8,4-11,8 мкмоль/л , что соответствует нормальным показателям (рис. 2).



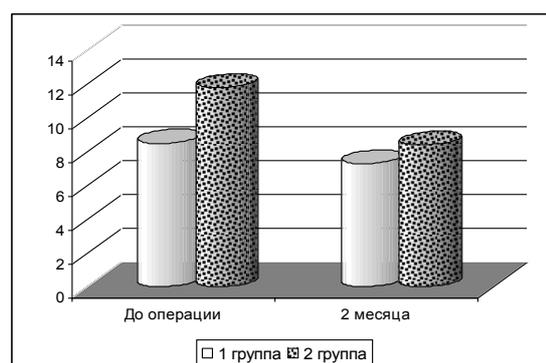
АСТ



АЛТ



T-prot



TBL

Рисунок 2. Сопоставление биохимических показателей крови до вмешательства и на сроке 6-8 недель после остеосинтеза (до удаления спиц из крыла подвздошной кости).

Таким образом, для эффективной сравнительной оценки нового вида покрытия остеофиксаторов удалось подобрать оптимальную группу наблюдения – пациентов с дисплазией тазобедренного сустава, что позволило рассматривать три вида фиксаторов одновременно.

Реакция организма пациента при реконструктивных вмешательствах на подвздошной и бедренных костях выявила существенные различия между фиксаторами из медицинской стали с покрытием нитридами сверхтвердых металлов и без такового. В частности, реакция тканей области операционной раны в послеоперационном периоде в рецензируемой группе показала биоинертность к имплантатам с покрытием нитридами титана и гафния. В группе сравнения было выявлено два (12,5 %) случая развития поверхностной инфекции в местах выхода спиц из стали медицинского назначения.

Стадия реактивного воспаления у детей протекала типично для сложных вмешательств на тазобедренном суставе и была идентична в обеих рецензируемых группах. Аллергизация организма, вплоть до удаления спиц с покрытием, никоим образом не проявилась.

Содержание в крови биохимических показателей на сроке наблюдения до двух месяцев соответствуют нормальным значениям. Это подтверждает отсутствие токсического влияния покрытия, содержащего нитрид титана и гафния на гепатобилиарную систему.

Оценка основных биологических маркеров крови после реконструктивного вмешательства на тазобедренном суставе и остеосинтеза подвздошной и бедренной костей погружными фиксаторами показала, что организм пациента нейтрально реагирует на наличие покрытия имплантатов нитридами титана и гафния. Это дает повод для дальнейшего внедрения рецензируемых конструкций, расширению их спектра применения и видов остеосинтеза с включением интрамедуллярной, накостной и внеочаговой фиксации.

ВЫВОДЫ

1. Результаты клинико-лабораторных исследований подтверждают отсутствие патологической реакции организма, угнетения эритро- и лейкопоза у подопытных животных, при имплантации скоб с покрытием нитридами титана и гафния. Использование фиксаторов с покрытием нитридами титана и циркония сопровождалось выраженными клиническими нарушениями со стороны кожных покровов, наличием в послеоперационном периоде геморрагического отделяемого из носовых ходов и конъюнктивы, изъязвлением слизистых оболочек носовой и ротовой полостей, язвенным орхитом.

2. Установлено, что при использовании имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния периостальная и эндостальная реакции вокруг зоны дефекта кости выражены сильнее, чем в других рецензируемых группах, а плотность костной ткани в конце эксперимента не отличается от таковой интактной кости. У животных с имплантатами, покрытыми нитридами титана и циркония процессы остеорепарации протекали по энхондральному типу с явлениями остеопороза, что выражается в задержке формирования регенерата и вовлечением в воспалительный процесс параоссальных тканей.

3. На основании этапной оценки реакции организма подопытных животных и морфологических исследований зоны регенерата выявлены преимущества в использовании имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния для травматологии и ортопедии.

4. Оценка общей и местной реакции организма, основных биологических маркеров крови при остеосинтезе подвздошной и бедренной костей в ходе реконструктивного вмешательства на тазобедренном суставе подтвердила биоинертность фиксаторов с покрытием нитридами титана и гафния. По данным рентгеновской денситометрии, плотность кортикального слоя бедренной и подвздошной костей после удаления фиксаторов с исследуемым покрытием была выше на 9,1 %.

5. Применение имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния позволило исключить развитие послеоперационных инфекционных осложнений при погружном остеосинтезе, в то время как в группе сравнения наблюдалось 12,5 % случаев патологической реакции на имплантат.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сохраняющийся риск развития инфекционных осложнений в травматологии и ортопедии, а так же аллергии на установленные имплантаты, диктует проведение профилактических мероприятий. Одним из вариантов предотвращения этих осложнений является использование конструкций с биоинертными покрытиями.

2. Для проведения остеосинтеза при травмах опорно-двигательной системы рекомендуется использовать фиксаторы с покрытием смеси нитрида титана и гафния, способствующего активизации репаративного процесса.

3. Следует расширить показания имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния для использования их при интрамедуллярном и накостном вариантах остеосинтеза. Необходимо с осторожностью отнестись к использованию в клинической практике имплантатов с покрытиями на основе нитридов циркония.

4. Полученные в ходе комплексного клинико-экспериментального исследования данные рекомендуется использовать в учебном процессе в профильных вузах при изучении хирургии, травматологии-ортопедии и лучевой диагностики.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ахтямов, И.Ф. Экспериментальная оценка остеointegrации при использовании имплантатов с нанотехнологическим покрытием / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, **Э.И. Алиев**, М.П. Мечов // Вестник травматологии и ортопедии Урала. 2013. - № 3-4. – С. 52.

2. Ахтямов, И.Ф. Оценка изменения ряда биохимических показателей крови на использование биоинертных нанопокровтий имплантатов в эксперименте / И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатина, Ф.В. Шакирова, М.П. Мечов, **Э.И. Алиев** // Травматология және ортопедия. 2013, №3-4. –С. 158-159.

3. Ахтямов, И.Ф. Качественные изменения в лечении патологии опорно-двигательного аппарата на основе анализа инфекционных осложнений / И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатина, М.И. Митронин, **Э.И.О. Алиев** и др. // Травматология және ортопедия. 2013, №3-4. –С. 28-31.

4. Ахтямов, И.Ф. Иммунологические изменения при инфекционных осложнениях после тотального эндопротезирования суставов / И.Ф. Ахтямов Т.А. Кильметов, В.Н. Цибулькина, **Э.И.О. Алиев** и др. // Проблемы диагностики и лечения повреждений и заболеваний тазобедренного сустава. Тезисы Всероссийской науч.-практ. конф. с международным участием. - Казань, 2013 г.-С.57.

5. Ахтямов, И.Ф. Сравнительное изучение ряда сывороточных маркеров при экспериментальном остеосинтезе имплантатами с покрытием нитридами титана и гафния / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, Л.Д. Зубаирова, **Э.И. Алиев** // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2013, №2. –С. 60-64.

6. Akhtiamov, I. A comparative study of experimental implants coated with titanium and hafnium nitrides / I. Akhtiamov, E. Gatina E., F. Shakirova F., Mechov, Aliev E. // Southern European veterinary conference. Barcelona, 17-19.10.2013. <http://www.sevc.info>

7. Ахтямов, И.Ф. Сравнительный анализ антимикробной активности при использовании нанопокровтий имплантатов / И.Ф. Ахтямов, М.П. Шулаева, Э.Б. Гатина, **Э.И. Алиев**, Е.С. Шурова // Актуальные вопросы дополнительного профессионального образования и здравоохранения: Матер. Межрегион. научно-практ. конф. –Самара, 2013. –С.115-117.

8. Ахтямов, И.Ф. Оценка острой фазы при экспериментальном остеосинтезе имплантатами с биоинертным покрытием нитридами сверхтвердых металлов / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Л.Д. Зубаирова,

Э.Б. Гатина, Э.И. Алиев // Гений ортопедии им. академика Г.А. Илизарова 2013, №4, -С. 80-83.

9. Шакирова, Ф.В. Оценка ответа острой фазы при экспериментальном остеосинтезе имплантатами с покрытием нитридами титана и гафния / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, Э.И. Алиев, М.П. Мечов, Н.З. Файзуллина // Ученые записки Государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2013, Т.215. - С. 26-31.

10. Ахтямов, И.Ф. Морфологические аспекты остеорегенерации в условиях применения имплантатов с покрытием на основе сверхтвердых соединений / И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатина, Ф.В. Шакирова, Э.И. Алиев, М.П. Мечов // В сб. Тезисов II Конгресса травматологов ортопедов Москвы. 13-14.02.2014. – С. 26.

11. Ахтямов, И.Ф. Влияние покрытий имплантатов на жизнеспособность условно-патогенных микроорганизмов / И.Ф. Ахтямов, О.К. Поздеев, М.П. Шулаева, Э.Б. Гатина, Е.С. Шурова, Э.И. Алиев // Современные аспекты травматологии, ортопедии и реконструктивной хирургии. Матер. Всеросс. научно-практ. конф. с международным участием, посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Н.П. Демичева.. – Астрахань, 21-22 марта 2014., -С. 204-205.

12. Ахтямов, И.Ф. Жизнеспособность условно-патогенных микроорганизмов при использовании имплантатов с нанотехнологическим покрытием / И.Ф. Ахтямов, О.К. Поздеев, М.П. Шулаева, Э.Б. Гатина, Е.С. Шурова, Э.И. Алиев // Современные аспекты травматологии, ортопедии и реконструктивной хирургии. Матер. Всеросс. научно-практ. конф. с международным участием, посвящ. 85-летию со дня рождения профессора Н.П. Демичева.. – Астрахань, 21-22 марта 2014., -С. 244-345.

13. Ахтямов, И.Ф. Оценка морфофункционального состояния регионарных лимфоузлов при интрамедуллярном остеосинтезе / И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатина, Ф.В. Шакирова, Э.И.О. Алиев, Д.А. Бакланова // Центрально-Азиатский журнал сердечно-сосудистой хирургии. Специальный выпуск. Матер. IV Евразийского конгресса травматологов-ортопедов. 2014, №12. - С. 85.

14. Ахтямов, И.Ф. Локальная антибиотикотерапия при инфекции области эндопротеза сустава / И.Ф., Ахтямов, Т.А. Кильметов, И.Ш. Гильмутдинов, Э.И.О. Алиев и др. // Казанский медицинский журнал, 2014, Т.95, №3, -С. 405-411.

15. Ахтямов, И.Ф. Морфофункциональное состояние регионарных лимфатических узлов в условиях интрамедуллярного

остеосинтеза фиксаторами с покрытием на основе сверхтвердых соединений / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, Э.И. Алиев, Бакланова Д.А. // Травматология и ортопедия России. 2014, №2 (72). – С.78-84.

16. Бакланова, Д.А. Морфофункциональное состояние регионарных лимфатических узлов кроликов в условиях интрамедуллярного остеосинтеза / Д.А. Бакланова, Ф.В. Шакирова, И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатина, Э.И. Алиев, Файзуллина Н.З. // Ученые записки Государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана, 2014, Т.219. - С. 45-49.

17. Ахтямов, И.Ф., Шакирова Ф.В., Зубаирова Л.Д., Гатина Э.Б., Алиев Э.И. Динамика сывороточных реактантов острой фазы при интрамедуллярном остеосинтезе в эксперименте. Казанский медицинский журнал. 2014, Т.95, №3. - С. 395-398.

18. Yousef, A. Effect of hafnium and titanium coated implants on several blood biochemical markers after osteosynthesis in rabbits / A. Yousef, I. Akhtyamov, F. Shakirova, L. Zubairova, I. Aliev // Int J Clin Exp Med 2014;7(10):3473-3477.

19. Akhtyamov, I. Impact assessment of implants with coatings based on superhard compounds on blood morphology and bone density of rats in experimental osteosynthesis / I. Akhtyamov, E. Gatina, J. Minirambona, E. Aliev // Abstracts of XXVI SICOT Triennial World Congress. 46th Brazillian Congress of Orthopedics and Traumatology. – Brazil, Rio de Janeiro, 2014. – P. 184. Abstract no.: 36453.

20. Akhtyamov, I. Assessment of local and systemic effects implants on organism in experimental osteosynthesis / I. Akhtyamov I., E. Gatina, D. Baklanova, E. Aliev // Abstracts of XXVI SICOT Triennial World Congress. 46th Brazillian Congress of Orthopedics and Traumatology. – Brazil, Rio de Janeiro, 2014. Abstract no.: 36489&

21. Yousef, A. Changes of Blood Composition in Rabbits before and after Osteosynthesis Utilizing Coated and Non-Coated Metal Implants / A. Yousef, I. Akhtyamov, F. Shakirova, L. Zubairova, I. Aliev // International Journal of Biomedical and Healthcare Science. Volume 4, Number 1 (2014), pp. 21-27.

22. Ахтямов, И.Ф. Морфологическое исследование локального влияния имплантатов с покрытиями на основе сверхтвердых соединений на костную ткань в условиях индуцированной травмы / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, Ж.К. Минирамбона, Э.И. Алиев // Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова. 2015, №1. – С. 65-70.

23. Ахтямов, И.Ф. КТ-семиотика репаративных процессов в большой берцовой кости при интрамедуллярном остеосинтезе имплантатами с покрытием нитридами титана и гафния в эксперименте / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Э.Б. Гатина, Э.И. Алиев, М.П. Мечов // Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова. 2015, №2. – С. 53-55.

24. Ахтямов, И.Ф. Первый опыт апробирования имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния (предварительное сообщение) / И.Ф. Ахтямов, П.С. Андреев, Э.Б. Гатина, Э.И. Алиев // Практическая медицина, 2015, №4. – С. 21-24.

25. Алиев, Э.И.О. Проблемные вопросы современных типов погружного остеосинтеза (Обзор литературы) / Э.И.О. Алиев, И.Ф. Ахтямов, М.П. Мечов, Э.Б. Гатина, Ф.В. Шакирова // Травматология және ортопедия. 2015, №3-4. –С. 17-24.

26. Ахтямов, И.Ф. Анализ регенеративного процесса в области перелома большеберцовой кости (экспериментальное исследование) / И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Ю.А. Ключкина, Э.Б. Гатина, Э.И.О. Алиев, Д.А. Бакланова // Травматология и ортопедия России. 2016, №1 (79). – С. 100-108.

27. Алиев Э.И.О. Использование спиц с покрытием нитридами сверхтвёрдых металлов для остеосинтеза надацетабулярной остеотомии // Э.И.О. Алиев // Лечение артрозов. Всё, кроме замены сустава. Матер. Междисциплинарной научно-практ. конф. с международным участием. – Казань: Изд-во Казан. Ун-та, 2016. –С. 15-17.

28. Алиев, Э.И.О. Показатели крови на ранних стадиях после остеосинтеза имплантатами с наноструктурированным покрытием / Э.И.О. Алиев, И.Ф. Ахтямов, Р.Г. Кузнецова, П.С. Андреев и др. // Практическая медицина. – 2016. №4 (96) Т.1. – 29-34.