

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

АЛИЕВ
Эльчин Ильяс оглы

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

Специальность 14.01.15 – травматология и ортопедия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Ахтямов Ильдар Фуатович

Казань – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Особенности использования металлических конструкций в травматологии и ортопедии	13
1.2. Перспективные пути снижения негативных последствий в системе «организм-имплантат»	24
1.3. Особенности применения сплавов сверхтвёрдых металлов в травматологии и ортопедии	29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	34
2.1. Экспериментальный раздел исследования	34
2.2. Клинический раздел исследования	38
2.3. Статистическая обработка результатов	44
Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ИМПЛАНТАТОВ С ПОКРЫТИЯМИ НА ОСНОВЕ СВЕРХТВЕРДЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОРГАНИЗМ ПОДОПЫТНОГО ЖИВОТНОГО.....	45
3.1. Динамика общего состояния животных в ходе эксперимента	45
3.2. Изменения показателей крови у экспериментальных животных в ходе использования рецензируемых имплантатов	51
3.3. Результаты рентгенографического исследования	56
3.4. КТ-семиотика денситометрических показателей костной ткани при чрескостном введении имплантатов	Ошибка! Закладка не определена.
3.5. Морфологические исследования локального влияния имплантатов на костную ткань в условиях индуцированной травмы	62
Глава 4. КЛИНИЧЕСКОЕ АПРОБИРОВАНИЕ ВНУТРИКОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ПОКРЫТИЕМ НИТРИДАМИ ГАФНИЯ И ТИТАНА..	68
4.1. Дизайн клинического этапа исследования	68
4.2. Техника оперативного вмешательства и варианты остеосинтеза при различных видах дегенеративно-дистрофических поражениях суставов	70
4.3. Общая и локальная реакция организма пациента на остеосинтез бедренной и подвздошной костей после их реконструкции	74
4.4. Изменения показателей крови при остеосинтезе подвздошной и бедренной костей фиксаторами с покрытием нитридами титана и гафния и без такового	77
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	86
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
Выводы	117
Практические рекомендации	118

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	119
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	120

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Высокие цифры травматизма и инвалидности при лечении патологии костно-суставной системы в Российской Федерации диктуют необходимость оптимизации в работе специализированных учреждений, как в структурной реорганизации, так и материальном их оснащении [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 [Тихилов Р. М., 2016]. 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 [Минасов Б. Ш., 2012; Скороглядов А. В., 2013].

Применение новых сплавов, композитных материалов, различных видов покрытий, несомненно, изменило в лучшую сторону эффективность остеосинтеза [Маланин Д. А., 2010; Попков А. В., 2012]. Однако, несмотря на успехи в конструировании имплантатов для травматологии и ортопедии, риски и уровень осложнений остаются относительно высокими. С одной стороны, это связано с погрешностями в выборе метода лечения, технике проведения операции, сопутствующей патологией у пациентов, в том числе, аллергии на металл, а с другой - в остающихся недостатках погружных конструкций, связанных с использованием некачественных сплавов для их изготовления [Горохов В. Ю., 2000; Shimose S., 2008].

Возможная 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. Термин «металлоз» и сегодня актуален в нашей специальности, а параимплантатная инфекция остается бичом хирургии

[Загородний Н. В., 2012; Zmistowski, B., 2014]. Патологическая реакция тканей на имплантаты из нержавеющей стали достигает 25-52% [Расторгуев Д. Е., 2014].

Вариантом решения проблемы является использование оболочек для металлической основы, т.е. нанесение на их поверхность биосовместимых нерезорбируемых покрытий, механические и биологические свойства которых, должны способствовать формированию оптимальных условий функционирования конструкции. Для упрочнения и защиты поверхностей погружных конструкций активно используется нитрид титана, хорошо зарекомендовавший себя при аллергии на металл [Юосеф А. И., 2016; Thyssen J. P., 2010, Thomas P., 2013]. В этом плане перспективное направление наметилось в применении других вариантов нитридов сверхтвердых металлов, в частности, циркония и гафния [Гатина Э. Б., 2014; Манирамбона Ж. К., 2015; Ахтямов И. Ф., 2016], однако они носят больше экспериментальный характер. Высокие потенциальные возможности применения имплантатов с подобными покрытиями явились основой для исследования, а возможность снижения риска развития послеоперационных осложнений в травматологии и ортопедии – целью квалификационной работы.

Цель исследования: улучшение результатов остеосинтеза путем внедрения в клиническую практику имплантатов с наноструктурированным покрытием комбинацией нитридов сверхтвёрдых 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 клинико-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 клинико-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. Полученные материалы по эффективности наноструктурированного покрытия из комбинации нитридов сверхтвердых металлов легли в основу разработки элементов для «Аппарата внешней фиксации» (Патент Российской Федерации на полезную модель № 170 273).

Положительная клинико-лабораторная и морфологическая оценка использования погружных 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.

На основе результатов морфологических исследований и рентгеновской денситометрии регенерата был разработан алгоритм оценки состояния тканей в зоне репарации в целях контроля и прогнозирования консолидации костных фрагментов, позволяющий внести своевременную коррекцию в процесс остеointеграции.

Изучена реакция организма в целом и изменения лабораторных показателей крови, которые позволяют 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 с целью профилактики послеоперационных осложнений.

Внедрение результатов исследования

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

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 г.;

– 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.;

– VI Евразийском конгрессе травматологов и ортопедов в г. Казань, 26-28.08.2017 г.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 28 печатных научных работ, в которых отражены основные её положения, из них 12 в ведущих рецензируемых

научных журналах, включенных в Перечень ВАК Минобрнауки Российской Федерации и получен Патент РФ на полезную модель.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 146 страницах текста и включает в себя введение, четыре главы, обсуждение результатов исследования, выводы, практические рекомендаций, список литературы (239 источников, из них 135 – на русском и 103 – на иностранных языках). Работа иллюстрирована 27 рисунками и 6 таблицами.

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 государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана».

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.

Личный вклад автора и выполнение работы

Диссертантом самостоятельно проведен аналитический обзор литературы по изучаемой проблеме, выполнены морфологические исследования, анализ рентгенологических и лабораторных данных. 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 по лечению пациентов рецензируемыми имплантатами.

Положения, выносимые на защиту

1. Наноструктурированное покрытие нитридами титана и гафния не оказывает патологического влияния на организм экспериментальных животных и является более предпочтительным для погружных имплантатов по сравнению с нитридами титана и циркония.

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

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

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Все исследования проведены в рамках научно-исследовательской программы кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний ФГБОУ ВО Казанский государственный 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. Юосеф.

Экспериментальные и клинические исследования проведены с разрешения локального этического комитета при ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет 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.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проблема лечения пациентов с патологией опорно-двигательной системы с каждым годом приобретает все большее значение, что связано с ростом травматизма и инвалидности как последствиями повреждений [Соколов В. А., 2008; Котельников Г. П., 2013, Иванов С. Н., 2016]. Кроме того, увеличение продолжительности жизни населения неизбежно приводит к инволютивным поражениям суставов. При этом, развитие вторичных артрозов, обусловленных дисплазиями, системными и другими заболеваниями скелета, не уменьшается [Некачалов В. В., 2000].

Совершенствование медицинской помощи при поражениях опорно-двигательной системы актуально, поскольку касаются они, зачастую, лиц молодого возраста [Лазарев А.Ф. с соавт., 2011; Скороглядов А. В. с соавт., 2013, Серкова Е. В., 2011]. В повышении эффективности лечения приоритетным является хирургическое вмешательство, которое обеспечит раннюю активизацию пациентов и возврат к обычному образу жизни. Разумеется, остеосинтез, реконструктивные вмешательства, эндопротезирование, варианты пластики и т.п. непосредственно связаны с использованием металлических имплантатов [Анкин Л. Н., 2005; Иванов П. А., 2008; Коваленко А. Н., 2015; McEwen Н. М., 2005].

Вместе с тем, количество осложнений и неудовлетворительных исходов лечения патологии опорно-двигательной системы, а особенно переломов, остаётся высоким и достигает 30–35% [Бондаренко А. В., 2004, Десятерник В. И., 2007, Кавалерский Г. М., 2008, Davison В. L., 2003].

Частота осложнений, развивающихся при остеосинтезе, сопряжена с образованием ложных суставов, деформацией костей и т.п. отрицательными явлениями [Некачалов В. В., 2000; Кесян Г. А., 2005; Mangano С., 2003]. Миграция ионов металлов может вызывать воспалительные процессы, дестабилизацию используемых фиксаторов или эндопротезов с последующим отторжением конструкции, с одной стороны, и аллергические явления в организме пациента, с другой. Эти факторы способны затянуть процессы остеорегенерации, повысить временные и материальные затраты на лечение

пациента [Krenn V., 2009; Mazoochian F., 2013; Thomas P., 2013]. Понятно, что производство имплантатов должно быть относительно дешевым, но оно должно обеспечивать остеоиндуктивные возможности конструкций, реально гарантировать консолидацию повреждённой кости в минимальные сроки.

Появление новых технологий, основанных на применении биоактивных имплантатов, призвано сократить сроки, гарантировать положительный результат лечения переломов костей и снизить количество осложнений [Сафаров С. А., 2014; Burlakov E. V., 2008].

1.1. Особенности использования металлических конструкций в травматологии и ортопедии

Эффективность лечения пациентов с повреждениями или заболеваниями костей и суставов во многом зависит от подготовки персонала и технического оснащения клиники. Но даже при идеальной технике вмешательства, осложнения возможны, если фиксация костных фрагментов будет осуществлена некачественной конструкцией [Корнилов Н. В., Аврунин А. С., 2001]. Это может быть наkostная пластина, винты, стержень или спица аппарата внешней фиксации [Карлов А. В., 2002; Григорьян А., Топоркова А., 2007]. Требования к остеосинтезу хорошо известны: «полная репозиция и стабильная фиксация костных фрагментов; сберегательное отношение к окружающим тканям; хорошее кровоснабжение оперированной конечности» [Попков А. В., 2014]; оптимальный темп и ритм distraction (при необходимости удлинения конечности); восстановление функциональных возможностей с первых дней после операции» [Шевцов В. И., 2002] (см. также [Аронов А. М., 2007; Набоков А. Ю., 2007]).

Однако патологическая реакция организма в виде металлоза, достаточно часто отмечается хирургами при удалении конструкций, а воспалительные явления в области проведенного вмешательства даже на самых ранних послеоперационных сроках [Редько К. Г., 2005, Kyu-Hyun Y., 2005]. Так, по мнению S. Shimose с соавт. (2008), последствием неудачного остеосинтеза может быть «инфицирование канала стержня (10–30%), развитие кист (10%), стержневой

остеомиелит (2%) и т.п.»

Метод чрескостного остеосинтеза непосредственно связан с нашей специальностью и, уж тем более, с именем академика Г. А. Илизарова. Широкое его использование для остеосинтеза и лечения заболеваний костно-суставной системы в конце прошлого и начале этого века постепенно незаслуженно сведено к минимуму [Бейдик О. В., 2002, Редько К. Г., Соломин Л. Н., 2005]. В последние годы он применяется в практическом здравоохранении значительно реже, в основном при тяжелых повреждениях (многооскольчатые переломы, открытые сочетанные повреждения, посттравматические дефекты костей и мягких тканей и т.п.). Аппарат внешней фиксации требует контроля и управления специалистом не только в стационаре, но и на амбулаторном этапе лечения. Общий срок лечения переломов длинных костей и, тем более, замещения дефектов растягивается на четыре и более месяцев [Шведовченко И. В., 2010; Voos A. M., 2010]. L. Eralp et al. (2004) приводят индекс 1,65 мес./см при удлинении большеберцовой кости аппаратом Илизарова, а такие сроки являются неудовлетворительными как для пациента и его родственников, так и для государства [Карлов А. В., 2001; Попков А. В., Попков Д. А., 2012]. Потерю должной популярности оригинального отечественного метода связывают с особенностями медико-экономических стандартов и бюджета здравоохранения в целом.

Одной из слабых сторон метода оказалось возможное использование некачественных спиц и стержней, что приводит как к нарушению фиксирующих свойств, так и развитию воспалительных явлений на коже вокруг мест выхода [Илизаров Г. А., 1982; Алимов Д. В., 2008, Гринь А. А. с соавт., 2012]. Спицевой остеомиелит является одним из основных осложнений при внешней фиксации. А. Б. Слободской (2003) отмечал у 49,8% пациентов, прооперированных с помощью спицевой фиксации, различного рода инфекционные осложнения, причиной чему является несоблюдение принципов лечения и несовершенство металлоконструкций [Хелимский А. М., 1976; Родионов И. В. с соавт., 2007; Леонова С. Н. с соавт., 2012].

Основным направлениям развития, наряду с внеочаговым, традиционно

является погружной остеосинтез, причем в последние годы заметно смещение инноваций в сторону интрамедуллярного блокируемого и накостного его вариантов [Мюллер М. Е. с соавт., 1996, Hallab N., 2001]. Каждый из методов непосредственно связан с применением имплантатов и зависит от исходного качества остеофиксаторов, как, с точки зрения биомеханических свойств, так и, используемых для их изготовления, материалов [Горохов В. Ю., 2000; Summer B., 2007; Thomas P. 2008].

Несмотря на внедрение современных вариантов погружного и чрескостного остеосинтеза в клиническую практику, реальные сроки восстановления качества жизни пострадавших остаются длительными, а уровень инвалидизации после травм продолжает расти, о чем свидетельствуют материалы X съезда травматологов-ортопедов России [Миронов С. П. с соавт., 2014]. Среди причин инвалидности при поражении опорно-двигательной системы существенную долю занимает несовершенство существующих методов лечения и используемых конструкций [Шведовченко И. В. с соавт., 2010, Котельников Г. П., 2013].

Применяемые в ортопедии металлы – это высокопрочные, биосовместимые сплавы. В основном их используют для структурных компонентов имплантатов. В зависимости от своего состава они могут быть инертными как нержавеющая сталь и сплавы кобальта и хрома (CoCr) или же притягивать остеогенные клетки как титан (Ti) и титановые сплавы. Для медицинских изделий используют три металла и сплавы с различными рецептурами: сплавы, базирующиеся на железе (нержавеющая сталь), кобальт-хромовые сплавы (твердые сплавы или стеллиты) и титан со своими сплавами [Корж Н. А., 2005; Лукьянченко В. В., 2008]. С начала 70-х годов XX столетия число имплантатов, состоящих из модульных компонентов, постоянно растет, однако в каждой подобной конструкции существуют относительные риски в зоне контакта между двумя компонентами, поскольку в этой зоне в большей степени проявляются трение и коррозия и, следовательно, образование продуктов износа более вероятно [Шехтер А. Б., 1995; Аронов А. М., 2007]. Процесс даже

получил собственное название – фреттинг [Расторгуев Д. Е., 2014; Szolwinski M. P., 1996; Toni P., 2002].

Накопившийся опыт по применению имплантатов свидетельствует о том, что проблемы обусловлены как техническим несоответствием предъявляемым требованиям к конструкции, так и патологическим влиянием металла на состояние тканей и обменных процессов в организме [Вильямс Д. Ф., 1978; Волна А. А., 2009; Корж Н. А., 2008; Shishatskaya E. I., 2008].

В своих публикациях Д. Е. Расторгуев и Н. В. Загородний [2014] разделяют неудачи, связанные с имплантацией в травматологии и ортопедии на два класса. Первый класс – это осложнения вследствие «повреждения имплантируемого материала (коррозия, деформация, разрушение имплантата, биodeградация и т.д.)» [Шубкин Р. Р., 1996; Serhan H., 2004; Schmutz P., 2008; Kutniy K. V., 2009]. Второй класс осложнений возникает как «общие и локальные реакции организма на появление любого инородного тела» [Шехтер А. Б., 1999; Braun A., 2003; Ronold H. J., 2003].

Многочисленные публикации свидетельствуют о том, что «причиной развития большинства осложнений являются негативные реакции, протекающие в зоне контакта имплантатов с биологическими тканями (кровью, лимфой, межклеточной жидкостью, клетками и ферментными системами)» [Расторгуев Д. Е., 2015]. Обладая свойствами электролитов, последние оказывают на погружные конструкции коррозионное воздействие [Калашников С. А., 2003; Плиев Д. Г., 2009; Neo M., 1998; Vercaigne S., 1998]. При этом протекающие анодные процессы характеризуются «ионизацией атомов пластин, винтов, спиц, элементов эндопротезов и т.п., диффузией ионов в окружающие ткани с образованием металлоза. В этой связи, меняются состав и свойства поверхности имплантата, а также происходит нарушение нормальных клеточных процессов в биоструктурах, возникает опасность развития воспалительных явлений и отторжения конструкции» [Гаврюшенко Н. С., 2000; Пахалюк В. И., 2003; Townend M., 2005; Van Cleynenbreugel T., 2006].

Коррозию считают «одним из проявлений процесса биodeградации по

отношению к металлам» [Фигурска М., 2005; Shalaby M. M., 2006; Thomas K. A., 1988]. По мнению большинства исследователей, металлоз при синтезе фиксаторами из медицинской стали может достигать 52,2%, а коррозия – 18–21% [Kroese-Deutman H. C., 2005; Witte F., 2006].

Классифицируют нескольких типов коррозии, начиная от общей, характеризующейся неизбежным влиянием электролитных растворов на все виды металлов, заканчивая коррозионным растрескиванием при различного рода нагрузках в определенной среде [Петровская Т. С., 2011]. Ряд исследователей пришли к выводу, что «металлические материалы после деформаций свыше 0,5%, когда появляется пластическая составляющая, активно корродируют в средах, к которыми до этого они были индифферентны» [Лукьянченко В. В., 2008; Петровская Т. С., 2011; Witte F., 2009]. Дальнейший ход процесса известен – «наступает разрушение имплантата, смещение костных фрагментов, замедляется процесс консолидации, формируется ложный сустав и все заканчивается инвалидностью для пациента» [Попков А. В., 2014; Sluga M., 2003].

Цитируя доктора Р. Шрейхера [2013]: поскольку воспрепятствовать коррозии нельзя [Black J., 1988; Witte F., 2006], нужно постараться свести её к минимуму.

Так же, как и износ, коррозия зависит от конкретной системы и вызывается многими факторами. Она зависит от материала (состав, структура, потенциал репассивирования, гомогенность, загрязнения, дефекты, электрический потенциал, и т.п.), от процесса изготовления, состояния наружной поверхности (особенно её шероховатости), от конструкции (габаритные размеры и допуски, в частности, при модульных соединениях, как например, у конуса Морзе), от окружающей среды (в основном от нагрузок, подвижности, показателя кислотности и от комплексного взаимодействия металлургических, химических и трибологических факторов [Миасов Б. Ш., 2014; Бут-Гусаим А. Б., 2016; Szolwinski M. P., 1996; Jacobs J. J., 2001].

Благодаря высокой устойчивости металлов и сплавов, используемых в ортопедии, многие типы коррозии здесь практически не встречаются. При

использовании имплантатов здесь наблюдаются две ведущие формы коррозии: щелевая, вызванная трением, и коррозия при трении. Точечная коррозия наблюдалась только у высокосортных сталей, это стало причиной полировки конструкций, поскольку шероховатость поверхности также влияет на скорость коррозии [Попков А. В., 2014; Скороглядов А. В., 2015].

Усталость при взаимодействии фиксатора с биологической средой, протекает с участием механизмов биодеградации и коррозии, что в конечном счёте приводит к нарушению его работы [Шехтер А. Б., Серов В. В., 1991; Мюллер М. Е., 1996; Tonesma R., 2003]. Продукты, выделяемые в течении этого процесса, оказывают весьма значительное воздействие на уровень биосовместимости материала. Использование подходящих материалов и соразмерных конструкций, а также тщательное соединение избранных компонентов – это наилучший метод противодействия возникновению обширной коррозии с её возможными последствиями [Горохов В. Ю., 2000; Шишацкая Е. И., 2007; Шотурсунов Ш. Ш., 2008]. «Успех лечения при использовании имплантатов в значительной степени зависит от их биомеханической совместимости с тканями организма» [Васин С. Л., 1999; Бейдик О. В., 2002; Карлов А. В., 2001, Ильин А. А., 2002].

Титан и его сплавы чувствительны к износу, вызванному трением, но их электродинамический потенциал относительно высок, поэтому они коррозионно устойчивы. Композиции CoCr тверже и не так чувствительны к трению и износу, однако их коррозионный потенциал, составляющий около 400 мВ, намного ниже. Варианты нержавеющей стали в общем имеют похожие параметры, но более низкую коррозионную устойчивость, для стали ISO 5832-1 около 350 мВ и 800 мВ для стали ISO 5832-9 [Gilbert J. L., 1997].

При взаимодействии между имплантатом и организмом развиваются «механизмы отторжения на фоне неблагоприятных электрохимических, иммунологических и биологических реакций, вызванных введением инородного тела» [Расторгуев Д. Е., 2015] (см. также [Лаврищева Г. И., Оноприенко Г. А., 1996; Карлов А. В., Шахов В. П., 2001]). «Материал для изготовления

имплантатов следует оценивать с учётом основных характеристик. К ним относятся биосовместимость, биоактивность, биорезистентность» [Расторгуев Д. Е., 2015] (см. также [Бурьянов А. А., 2008; Hing K. A., 2004, Nuss K. M. R., 2008]).

«Все реакции на имплантацию биоматериалов можно классифицировать: по характеру биологического отклика на специфические и неспецифические» [Расторгуев Д. Е., 2015] (см. также [Волошин А. И., 1998; Попов В. П., 2012]); «по уровню включения биологических реакций- на общие и локальные; по времени развития- на ранние и поздние. Имплантаты, при внедрении в организм, включают естественные механизмы защиты от проникновения чужеродных тел, к которым относятся: свёртывающая система крови; активация гуморальных и клеточных медиаторов воспаления систем арахидоновой кислоты, комплемента, калликреин-кинина, гистамина, цитокинов; активация системы иммунитета; пролиферация и миграция фибробластов, рост сосудов, грануляционной ткани; развитие воспалительного и репарационного процессов; фиброз, формирование капсулы; реорганизация и инволюция рубца или капсулы» [Расторгуев Д. Е., 2015] (см. также [Севастьянов В. И., 1997; Хлусов И. А., 2005; Расторгуев Д. Е., 2014]).

Биоматериалы могут активировать иммунную систему через следующие основные механизмы [Van Cleynenbreugel T., 1998; Rodriguez A., 2010]. Во-первых: «повлияв на процессы пролиферации и дифференцировки иммунокомпетентных клеток через адгезины, ростовые факторы, интегрины, хемокины, цитокины и другие макромолекулы, адсорбирующиеся на поверхности имплантата. Во-вторых, трансформацией биомолекул в антигены из-за реакций с продуктами, которые выделяются из материала в процессе коррозии, биодеградации и выщелачивания или электрохимических реакций и вызвав конформационные изменения абсорбированных биомacroмолекул в электрическом поле поверхности с изменением в третичной, четвертичной структуре, происходящим под действием изменения водородных связей, сил электростатических и (или) Ван-дер-Ваальса» [Расторгуев Д. Е., 2014].

«Важно, чтобы биомолекулы, адсорбированные на поверхности имплантата,

не подвергались конформации и не становились бы в результате этого невосприимчивыми для иммунной и других гомеостатических систем макроорганизма» [Севастьянов В. И., 2004; Thull R., 1994].

Несомненно, что «коррозия металлических фиксаторов ведет к концентрации железа, хрома, никеля, титана в окружающих тканях. Усиливает коррозию и сочетание различных марок стали в конструкции. Неблагоприятно сочетание в металлических сплавах хрома и кобальта, ванадия и титана, высоких концентраций никеля в нержавеющей стали» [Kim H. M., 2003; Krischak G. D., 2004].

«Токсические агенты, входящие в состав сплавов, могут поступать в окружающие ткани не только в результате коррозии, но и механического разрушения имплантата (особенно при трении металла с костью и другими поверхностями). В этих случаях, выброс вредных веществ может увеличиваться многократно по сравнению с обычной коррозией» [Yoshimitsu O., 2004].

Ряд исследователей в своих работах дает описание «аллергических реакций на компоненты металлических конструкций медицинского назначения, с развитием индивидуальной непереносимости имплантатов» [Kaiser W., 1992; Thomas P., 2008; Landgraeber S., 2009]. «Аллергия на металл развивается, как правило, в виде реакции гиперчувствительности замедленного типа с преобладанием местных проявлений отторжения конструкции. Это явление может развиваться и через несколько лет, что зачастую расценивается как *непонятное позднее нагноение*» [Расторгуев Д. Е., 2015] (см. также [Richards B. S., 1995; Viola R. W., 1997; Richards B. R., 2001; Soultanis K., 2003]).

По информации Н. В. Загороднего с соавт. [2013] случаи реакции организма на металл были достоверно зарегистрированы в ряде зарубежных исследований [Schäfer T., 2001; Thyssen J. P., 2010; Zmistowski B., 2014]. Проявления аллергии носят многогранный характер, начиная от экземы, местной гиперемии, ложной рожи, заканчивая асептическим расшатыванием имплантата, остеолитом, образованием ложных опухолей, фиброзом и формированием свищей [Schalock P. C., 2012; Kulichova D., 2014].

«Алюминий, ванадий, кобальт, хром и никель относят к наиболее аллергенным компонентам металлоконструкций» [Tang L., 1998]. В. Summer и Р. Thomas в 2014 году опубликовали сведения «о наличии контактной аллергии на никель (Ni) у 13%, на кобальт — 3%, а на хром — у 1% населения» [Summer, 2014].

Необходимо учитывать, что «аллергическая реакция может быть спровоцирована не только фиксатором, но и отломившимся сверлом, металлической стружкой, кусочками инструментов и т.п.» [Расторгуев Д. Е., 2015].

Последнее десятилетие характеризуется интенсивными исследованиями, которые нацелены на разработку нового поколения металлических материалов для имплантатов, включающих в себя титан (Ti), тантал (Ta), ниобий (Nb), цирконий (Zr) и молибден (Mo), оказывающим меньшее воздействие на ткани организма [Горохов В. Ю., 2000; Кулаков О. Б., 2005, Валиев Р. З., 2010, Юосеф А. И., 2016]. При этом, появились публикации о возможном патологическом влиянии циркония на организм экспериментальных животных [Гатина Э. Б., 2013]. В этом плане «материалом выбора» считается титан, аллергия на который является редкостью, тем не менее, и на него не исключена индивидуальная непереносимость [Загородний Н. В., 2000; Корж Н. А., 2008; Мухаметов Ф. Ф., 2008,]. Из указанных материалов значительный интерес «представляют β -метастабильные титановые сплавы, обладающие наименьшими модулями упругости, близкими к соответствующим костной ткани. Вышеупомянутые сплавы обладают более высокими показателями износостойкости, в том числе в условиях биологических сред» [Расторгуев Д. Е., 2015].

Вопросы, касающиеся проблемы отдельных случаев гиперчувствительности организма к компонентам имплантатов, периодически поднимались среди специалистов в области разработки биологически совместимых материалов для изготовления имплантатов. Тем не менее, данная проблема так и не получила широкого обсуждения среди хирургов [Thull R. et al., 2007; Reich J. et al., 2010].

«Изучение общих закономерностей процессов взаимодействия

биологических тканей и имплантата показало, что все они протекают на поверхности имплантата. Их взаимодействие характеризуется воспалительной реакцией вокруг имплантатов различного характера и интенсивности, выраженностью процессов резорбции костной ткани; скоростью и выраженностью новообразования и вторичной перестройки костного вещества вокруг имплантатов» [Расторгуев Д. Е., 2015] (см. также [Хлусов И. А., 2003, 2006; Anselme K., 2000]).

Различают ряд типов локальных реакций на введение имплантата. Токсическая – в виде прямого или опосредованного повреждения тканей и клеток. Некроз, деструктивное воспаление, дистрофии и атрофии, дегенерация, что характерно для Ni, Co, хлора и т.п. Ткань образует вокруг имплантата тонкую не прилипающую фиброзную капсулу при биоинертной форме. В основном она свойственна оксидам титана, циркония, тантала, алюминия и т.п. Биоактивная реакция характеризуется образованием биологической связи ткани с имплантатом на границе их раздела (гидроксиапатит, фторапатит и т.п.). Для трикальцийфосфата, биостекла, кораллов свойственно растворение или замещение имплантата [Расторгуев Д. Е., 2014; Попков А. В., 2014; Манирамбона Ж. К., 2015].

«Имплантация в организм любого чужеродного материала, в том числе биологических тканей, вызывает воспалительную реакцию, которая является выражением защитной и репаративной функций соединительной ткани» [Илизаров Г. А., 1979, Балберкин А. В., 1998]. Этот процесс «в окружающей ткани ведёт к пролиферации фибробластов, которые продуцируют коллагеновые волокна и другие компоненты экстрацеллюлярного матрикса. Формируется соединительнотканная (фиброзная) капсула, изолирующая инородное тело» [Лукомский Г. И., 1997; Корж Н. А., 2005; Григоровский В. В., 2008]. Зрелая капсула после завершения процессов перестройки с частичной инволюцией «может существовать неопределённо долгое время. Вместе с тем, не исключено обострение воспалительного (вплоть до гнойного) процесса при возникновении неблагоприятных условий (травмировании имплантата, присоединении

эндогенной инфекции и др.)» [Сампиев М. Т., 2007; Robertson P. A., 1993].

«Активность острого, подострого и хронического воспаления, связанных с имплантируемым образцом, зависит от химического состава материала, низкомолекулярных примесей, добавок, продуктов деструкции» [Карлов А. В., 2010].

Другая группа факторов представлена физическими и физико- химическими свойствами материала: «морфологические особенности, степень гидрофильности, степень полимеризации, степень сшивки, поверхностный заряд, биологические свойства, иммуногенность» [Расторгуев Д. Е., 2015].

Факторы, которые определяются самим изделием, также являются значимым: дефекты изготовления и конфигурация его, возникновение микротрещин во время эксплуатации, место имплантации.

«Природа материала имплантата влияет на количество макрофагов и гигантских клеток инородных тел в месте имплантации, так же, как и на соотношение этих клеток, что определяет развитие воспалительного процесса и капсулообразование» [Као W.J., 1994; Gauthier O., 1998].

Установлено, что «тонкий фиброзный слой (до 50 мкм) практически не влияет на биомеханические свойства материала» [Расторгуев Д. Е., 2015]. При превышении толщины капсулы вокруг имплантата значения 200 мкм, происходит потеря функциональных свойств имплантата, поскольку ухудшается его сцепление с костной тканью и микродвижения могут привести к расшатыванию имплантата при механических нагрузках.

«Развитие локальных инфекционных осложнений зависит от структуры биоматериала. На грубых поверхностях инфекция развивается значительно чаще, чем на гладких. Пористые материалы склонны к более ранней инфекции, а прорастание их соединительной тканью снижает риск инфекционных осложнений в поздние сроки после имплантации. Установлено, что риск появления инфекции возрастает с увеличением размеров имплантированного устройства» [Шевченко О. П., 1996, Хэнч Л., 2007].

1.2. Перспективные пути снижения негативных последствий в системе «организм-имплантат»

В настоящее время прослеживается тенденция к широкому применению малотравматичных методик установки фиксирующих металлоконструкций. Одной из разновидностей являются «имплантаты малой площади контакта с костью, применение которых позволяет снизить количество осложнений, связанных с нарушением репаративного процесса в области установки» [Анкин Л. Н., 1998; Гайко Г. В., 2000; Лоскутов А. Е., 2002; Ахмедов Б.А ., 2007; Набоков А. Ю., 2007].

Разработаны методы профилактики коррозии имплантатов и металлоза тканей: «строгое соблюдение технологии изготовления сплавов, тщательная обработка поверхности имплантатов (шлифовка, полировка), исключение их деформаций, бережное отношение к поверхностному слою конструкции, так как его повреждение является одной из причин электрохимической коррозии» [Расторгуев Д. Е., 2015] Хирургические имплантаты не должны использоваться повторно» [Анкин Л. Н., Анкин Н. Л., 2005; Spoerke E. D., 2005].

Изучение процессов взаимодействия костной ткани и имплантатов показало, что все они протекают на поверхности погружаемой конструкции. В соответствии с описанием, данным Kasemo и Lausmaa [1986], биологические ткани взаимодействуют с атомами внешних слоев поверхности имплантата. Даже если появляются вторичные продукты взаимодействия, первичная зона взаимодействий имеет толщину приблизительно от 0,1 до 1 нм. Следовательно, «важным путём уменьшения негативного влияния имплантата на окружающие ткани является модификация его поверхности и биосовместимых свойств» [Расторгуев Д. Е., 2015] (см. также [Карлов А. В., 2003; Калита В. И., 2005; Деревянко И. В., 2009; Kim H. M., 2003; Le Guehennec L., 2008].

Использование остеофиксаторов даёт «определенные лечебно-реабилитационные результаты в условиях проявления их биоактивности» [Маланин Д. А., 2008, 2010; Kolobov, Yu. R., 2009; Гнеденков С. В., 2011; Shimaoka H., 2004,]. Между поверхностью имплантата и тканью происходит

биоэлектрохимическое взаимодействие, что, при наличии поверхностного рельефа и микронеровностей, ведет к прорастают в них клеток биоструктур с образованием высокоэффективной биотехнической системы «имплантат-костная ткань» [Родионов И. В., 2009; Мамаев А. И., 2010, Hench L. L., 1998, Kim H. M., 2003, Kokubo T., 2006].

«Металлы, используемые в медицине, по влиянию на живые ткани делят на три основные группы: токсические металлы (ванадий, никель, хром, кобальт); промежуточные металлы (железо, золото, алюминий) и инертные металлы (титан, цирконий). Основываясь на результатах изучения электрохимических реакций, М. Pourbaix (1984) пришел к выводу, что теоретически, в качестве имплантатов можно использовать либо благородные металлы (с чисто металлической поверхностью), либо пять металлов, которые покрыты слоем защитных оксидов» [Попков А. В., 2014] (Ti, Zr, Cr, Ta, Nb).

По активности влияния на репаративный остеогенез «металлы можно отнести к биотолерантным (нержавеющая сталь и кобальтохромовые сплавы) или к биоинертным (оксиды титана и алюминия) материалам. Биоактивных металлов, которые бы ускоряли репаративный остеогенез, не существует» [Попков А. В., 2014].

Косвенное изменение биоактивных свойств возможно по нескольким направлениям: «улучшение геометрии покрытий имплантатов, стимулирующей процесс костеобразования; изменение химического состава покрытий, в том числе использование композитных материалов, совершенствование технологий формирования покрытий, создание покрытий с бактерицидными свойствами» и т.д. [Калита В. И., 2009; Ланцов Ю. А., 2009; Sudesh, K., 2004; Song W-H., 2009,].

«Основное требование к покрытиям - создание благоприятных условий для новообразования костной ткани на границе раздела с имплантатом за счет определённой формы и структурной организации (геометрии), а также оптимизация этого процесса в качественном и количественном отношении. Выполнение его позволяет относить покрытия к категории биоактивных» [Попков А. В., 2014]. Так, Макарова Э. Б. и соавт. (2012) сообщают о возможной

модификации поверхности титана алмазоподобными пленками, имеющими структурные особенности в виде пирамидальных выступов, что создает лучшие условия для адгезии прилипающих клеток костного мозга, их пролиферации и дифференцировки в остеогенном направлении.

Состав покрытий имеет «особое значение для формирования прочной связи имплантатов с костной тканью» [Карлов А. В., 1999, Ланцов Ю. А., 2008]. «Керамика на основе гидроксиапатита (ГА) и фосфатов кальция является перспективной вследствие её биосовместимости и близости по составу к костной ткани» [Крайнов Е. А., 2009; Ланцов Ю. А., 2010; Yuan H., 2002]. Химические и физические свойства гидроксиапатита обеспечивают биосовместимость, активно стимулируют остеогенез и восстановление костной ткани [Шишацкая Е. И., 2006; Миланов Д. А., 2010; Coskun S., 2005; Furuzono T., 2009].

«Основное биологическое достоинство гидроксиапатита – это усиление образования кости, ускоренное связывание между поверхностью имплантата и окружающей тканью и снижение потенциально вредного высвобождения ионов металлов» [Попков А. В., 2014]. Он создает устойчивые связи на границе раздела с титановыми имплантатами, что происходит, вероятно, из-за наличия определенной химической взаимосвязи между гидроксиапатитом и титановой подложкой [Jansen J. A., 1991].

Нанесение биоапатитов на имплантаты из титана показывает хорошую фиксацию на костной ткани и увеличивает врастание костной ткани на имплантат. Таким образом, помимо биосовместимости, имплантаты с покрытием также демонстрируют высокие показатели по механическим свойствам за счет комбинации твердой поверхности с пластическим субстратом. «Одной из причин биоактивности керамических материалов является электрический заряд их свободной поверхности, определяющий направленность осаждения ионов Са и Р из биологических жидкостей» [Щепеткин И. А., 1995; Шишацкая Е. И., 2005; Попков А. В., 2014].

«По мере постепенной резорбции керамических покрытий происходит высвобождение ионов кальция и фосфора, стимулирующих первичное

костеобразование и принимающих участие в минерализации очагов хондрогенеза с последующим их замещением костной тканью» [Clemens J. A. M., 1998; Barrere F., 2003; Narayanan R., 2008].

«В связи с хрупкостью современной керамики, ею покрывают металлическую подложку (титан, нержавеющая сталь). Это покрытие призвано индуцировать репаративный остеогенез вокруг имплантата, способствуя тем самым заполнению обширных дефектов кости. Муфта, созданная таким образом вокруг имплантата, обеспечивает оптимальные условия для сращения переломов костей или ложных суставов, формирование дистракционного регенерата (при необходимости удлинения конечности) в самые короткие сроки» [Маланин Д. А., 2010; Попков А. В., 2014].

Недостаткам подобных имплантатов являются: «необходимость повторной операции для их удаления через 3–6 месяцев после консолидации перелома. Напрашивается решение данной проблемы путем создания имплантата из прочного композиционного материала, который по мере заполнения дефекта собственной костью, постепенно подвергается резорбции. При этом производство имплантатов должно быть достаточно дешевым, а клиническое использование реально гарантировать консолидацию повреждённой кости в самые короткие сроки» [Десятерик В. И., 2007, Деревянко И. В., 2009].

Явление разложения материалов при контакте с живыми тканями, получил название биодegradация. Они могут «частично и полностью растворяться, поглощаться макрофагами, включаться в метаболические и биохимические процессы, замещаться живой тканью» [Расторгуев Д. Е., 2015] (см. также [Барыш А. Е., Дедух Н. В., 2009; Volova T. G., 2004; Papirov I. I., 2008; Revell P.A., 2008].

В последние два десятилетия ряд авторов исследовали вопросы «включения биорезорбируемых материалов нового поколения в состав покрытий имплантатов композитных» [Гринь А. А., 2012; Попков А. В., 2012; Щербовских А. Е., 2013; Muschik M., 2001; Fromstein J. D., 2002]. К таковым, «стимулирующим своими физико-химическими и биологическими свойствами образование костной ткани, относятся: “коллаген-гидроксиапатит”, “хитозан-гидроксиапатит”, “коллаген-

хитозан-гидроксиапатит”, “коллаген-биостекло”, “хитозан-желатин”, “коллаген-фибрин”, “гидроксиапатит-протеин”, “волластонит-коллаген”, “фибрин-апатит” и др. При объединении материалов в композит появляется выраженный остеиндуктивный эффект» [Расторгуев Д. Е., 2015] (см. также [Филлипенко В. А., 1998; Иванов С. Ю., 2003; Шишацкая Е. И., 2008; Gosain A. K., 2002]).

Конечно же, «существующий риск микробной контаминации поверхности имплантатов медицинского назначения является основанием для разработки покрытий обладающих и бактерицидными свойствами» [Абдуллин И. Ш. с соавт., 2004; Поздеев О. К., 2014]. При этом в качестве антимикробных агентов в экспериментальных и клинических исследованиях используются как составляющие из благородных металлов, так и меди, $\text{Ca}_8\text{La}(\text{PO}_4)_6\text{O}_2$ гидроксиапатит+5%AgO, TiO_2 , гидроксиапатит+ TiO_2 [Илизаров Г. А.; 1982, Маланин Д. А., 2010, Загородний Н. В., 2011].

Анализ литературных источников свидетельствует о том, что «с помощью ряда технологий на поверхности имплантатов формируют широкий ассортимент покрытий, отличающихся между собой различными биологическими свойствами от нейтральных или биоинертных до остеокондуктивных и остеиндуктивных» [Абдуллин И. Ш., 2004].

Подводя итог вышесказанному, существует комплекс факторов, влияющих на благоприятное течение взаимодействий имплантата с костью:

- связанных с имплантатом: природа материала, форма, топография, поверхностная химия;
- общих, таких как механическое напряжение, хирургическая техника имплантации;
- связанных с качеством костной ткани.

В области имплантологии перспективны на сегодня исследования, направленные на разработку конструкций, которые могут вызвать контролируемое и быстрое заживление. Конструкции должны быть окружены покрытием, имеющим структуру и состав близкие к кости, но также сохраняющие свои биомеханические свойства. Успешное использование имплантата

определяется непосредственно его поверхностью, которая должна быть способна индуцировать остеоинтеграцию, независимо от области расположения, количества или качества кости [Попков А. В., 2012; Расторгуев Д. Е., 2014]. Большинство исследований проводится в направлении модификации поверхностей существующих металлических биоматериалов для достижения желаемых биологических реакций. Прослеживается дефицит, несмотря на широкий спектр исследований в этой области, клинических наблюдений, направленных на оптимизацию процессов взаимодействия имплантатов с биологическими тканями и снижения риска развития осложнений.

1.3. Особенности применения сплавов сверхтвёрдых металлов в травматологии и ортопедии

Биоматериалом считается «нежизнеспособный материал, предназначенный для контакта с живой тканью для выполнения функций медицинского назначения» (ISO (ISO/TR 9966); ГОСТ Р 51148-98)

Сегодня используется множество типов имплантатов. Как было сказано выше, для их изготовления применяют в основном металлы, реже биокерамику, из-за её высокой хрупкости. Металлы должны обладать антикоррозийностью, поэтому выбор ограничен металлами четвертой и пятой групп системы элементов: Ti, Hf, Nb, Ta, Zr, за счет оксидных поверхностных пленок, имеющих высокую сплошность, адгезионную и механическую прочность. «Титан и его сплавы более устойчивы к коррозии, чем другие металлы, включая нержавеющую сталь, кобальт-хром-молибденовые и кобальт-хром-никелевые сплавы» [Kovacs P., 1996; Thelen S., 2004]. «Имплантаты, изготовленные из титана и его сплавов, после введения в ткани корродируют только до тех пор, пока оксидный слой, образовавшийся на его поверхности, не остановит дальнейшие реакции с водным электролитом» [Hong L., 1998; Giavaresi G., 2003].

«Повышенной коррозионной стойкостью обладают тантал и ниобий, принадлежащие вместе с титаном к группе *вентильных металлов* из-за специфических электретных свойств собственных оксидных плёнок» [Barrere F.,

2003; Bobyn D., 2004; Staiger M. P. et al., 2006].

Титан и его сплавы, первоначально используемые в авиации, привлекли к себе внимание медиков в связи с их биосовместимостью, низким модулем упругости и хорошей коррозионной стойкостью. Остеоинтеграция, возникающая благодаря формированию естественного оксидного слоя на поверхности титана, вызвала развитие и использование титана в ортопедии [Григорьян А., Топоркова А., 2007; Ronold H. J., 2003; Schmutz P., 2008].

Механические свойства титановых сплавов близки к модулю эластичности кортикальной кости. Это позволило разработать безвредные титановые сплавы низкой жесткости, такие как Ti-13Nb-13Zr, Ti-12Mo-6Zr-2Fe, Ti-15Mo-5Zr-3Al, Ti-15Mo, Ti-35Nb-7Zr-5Ta и Ti-29Nb-13Ta-4.6Zr. Они оказались эффективными в предотвращении атрофии и повышении регенерации костной ткани. При этом, низкая усталостная прочность делает их нежелательными в качестве имплантационного материала и варианты сплава Ti-6Al-4V и технически чистый Ti на сегодня являются наиболее популярными материалами для имплантации [Васин С. Л., 1999; Бурьянов А. А., 2008; Тихилов Р. М., 2016]. Вместе с тем, в ходе испытаний у чистого титана была обнаружена заниженная прочность на разрыв, в то время как алюминий и ванадий, входящие в состав сплава Ti-6Al-4V, были признаны небезопасными для организма. Исследователи все еще пытаются развивать другие виды сплавов [Вильямс Д. Ф., Рауф Р., 1978].

Отличная коррозионная стойкость и способность пластически деформироваться делает сплав титана Ti6Al4V предпочтительнее для замены твердых тканей с комплексной формой, тем не менее, как имплантируемый продукт, он не может в полной мере удовлетворить требования по биосовместимости. «Легирующие добавки ухудшают биологические свойства чистого титана, создают неблагоприятные электрохимические реакции, влияют на биосовместимость с окружающими тканями» [Li J.P., 2006, 2007]. Определено, что титан попадая в организм подвергается частичной коррозии, а механизмы её изучены недостаточно [Родионов И. В. с соавт., 2006, 2007]. Поступление титана в окружающие ткани в значительной степени происходит в результате процессов

коррозионной ионизации [McGarry S., 2008]. Это может развивать неблагоприятные реакции в организме на титановые имплантаты, в виде фиброза и воспаления, которые влияют на долгосрочные функциональные характеристики [Гнеденков С. В., 2011].

Сформировались определенные руководящие принципы, которые влияют на окончательную эффективность имплантата. Конструкция его должна учитывать биомеханические и биологические факторы, которые в дальнейшем повлияют на его успех. Соответствие анатомии кости, физические свойства материала и механическая прочность в соответствии с будущей функцией имплантата и окружающая среда – факторы, которые должны быть приняты во внимание при дизайне и производстве конструкций на титановой основе. «По сравнению со сталью сплавы Ti, применяемые для лечения переломов длинных костей, показали более высокую устойчивость к изнашиванию» [Расторгуев Д. Е., 2015].

Несмотря на преимущества и успешное применение имплантатов на основе титана, их использование не лишено риска побочных эффектов [Манирамбона Ж. К., 2015]. В ряде случаев на титановых имплантатах проявлялась местная коррозия пятнами, которая была связана с коррозией из-за механического изнашивания и растрескивания. «Воспаления окружающих тканей с возможным отторжением имплантата в значительной степени связаны с фазово-структурным состоянием и коррозионным поведением материала покрытия» [Хелимский А. М., 1976; Шерепо К. М., 2000, 2006; Шакреев Ю. П., 2007; Hanson B., 2008].

Следует отметить, что морфология и шероховатость поверхности, погружаемой в ткани конструкции, также определяют устойчивость имплантата к коррозии, характеризуя его поведение по высвобождению ионов металлов. В этой связи, использование экономически выгодных технологий защиты организма от имплантата в виде создания «оболочки» или покрытия, является высокоэффективным вариантом выбора. Технология нанесения покрытий, а также подготовка субстрата, имеют важное значение для получения оптимальных результатов [Григорьян А., 2007].

Новые возможности металл приобретает при модификация поверхности имплантата методами электрополировки, пескоструйной обработки или дробеструйного упрочнения как способами, повышающими коррозионную стойкость имплантата [Карлов А. В., 2003; Калита В. И., 2005, 2009]. Чтобы уменьшить процесс высвобождения ионов металла из имплантата, разрабатываются разного рода покрытия. Нанесение на CoCrMo сплавы покрытия из ионов азота позволяет изменить наружный слой сплава путем формирования защитного слоя на поверхности [Sovak G., 2000]. Существует много методов нанесения биоактивного покрытия на имплантаты. Наиболее часто используют базовые технологии:

- формирование композитных полимерных покрытий;
- магнетронное напыление;
- «вакуумно-дуговое напыление в условиях короткоимпульсного высокочастотного плазменно-иммерсионного ионного ассистирования» [Попков А. В., 2014];
- микродуговое оксидирование.

Особенности определяют механические свойства покрытия и определяют успех работы хирурга в травматологии и ортопедии, наряду с физико-химическими характеристиками поверхности имплантата [Аронов А. М., 2007; Агаджанян В. В., 011; Thomas K. A., 1989; Thull R., 1992; Zinger O., 2004].

У покрытия из нитрида титана обнаружена отличная биосовместимость, и формирование твердого поверхностного слоя предотвращает выход ионов с металлических имплантатов в окружающую биологическую среду, кроме того обеспечивает биоинтеграцию [Берченко Г. Н., 2002]. Этот вид покрытий используют на сплавах титана и кобальта, в т.ч. с применением метода плазменного напыления [Yoshinari M., 2001]. Спектр внедрения его в повседневную практику простирается от стоматологии до защиты куполов храмов.

Выбор нитридов переходных металлов обусловлен их химическими и физическими свойствами, как то прочностью при воздействии высоких

температур, давления и низкой степенью окисляемости [Скороглядов А. В. с соавт., 2014]. Следует подчеркнуть, что потенциально перспективными представляются покрытия, которые содержат нитрид гафния, характеризующийся низкой окисляемостью в экстремальных условиях, химической инертностью, а также высокой биологической совместимостью с тканями организма, однако исследования этого вида покрытий больше связаны с экспериментальной медициной и ветеринарией [Мечов М. П., 2015, Бакланова Д. А., 2015; Yousef A., 2014]. Клинические исследования единичны [Ахтямов И. Ф. с соавт., 2015; Юосеф А. И., 2016; Алиев Э. И., 2016]. Доказаны отсутствие токсичности, его безопасность, но принципиальным моментом является повышение прочностных свойств покрытия имплантатов [Манирамбона Ж. К., 2015; Chen Y., 2008]. Таким образом, разработка и внедрение в клиническую практику биологически инертных и гипоаллергенных покрытий для имплантируемых материалов остается актуальным вопросом травматологии и ортопедии. Потенциальная эффективность наноструктурированных покрытий комбинации нитрида титана и гафния в травматологии и ортопедии, определила суть данной квалификационной работы.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование было проведено в два этапа: экспериментальном и клиническом. Дизайн экспериментального раздела заключался в клинорентгенологической оценке влияния двух видов покрытий сверхтвердых металлов на организм животного. На основании полученных данных 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.

2.1. Экспериментальный раздел исследования

Данный раздел исследования проведен в 2012–2015 гг. на базе кафедры ветеринарной хирургии ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э. Баумана» в рамках доклинических испытаний Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 года» по теме «Проведение научных исследований коллективами НОЦ в области разработок биостойких и биоактивных покрытий для медицинских целей» (ГК 02.740.11.0497).

2.1.1. Нормативное и правовое обеспечение для проведения эксперимента

Эксперименты на животных были проведены согласно ГОСТ: ИСО (Р) 10993 (П. 11,12) и одобрены Локальным Этическим Комитетом при ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России (протокол № 5 от 25 июня 2013 г.). Все исследования, уход и эвтаназию проводили согласно требованиям «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, Франция, 1986).

Содержание и кормление и лабораторных животных выполнено согласно рекомендациям по кормлению и содержанию лабораторных животных, а также Приказу Минздрава СССР от 12. 08. 1977 № 755.

Моделью служили 65 нелинейных белых крыс- самцов в возрасте 2-3 месяцев массой $250,0 \pm 35,0$ г, отобранных по принципу аналогов. В зависимости от имплантированного материала, животных разделили на три группы: группа сравнения и две опытных.

I группа (сравнения) состояла из крыс ($n = 20$) с имплантатами из медицинской стали 12X18H9T;

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

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

Материалом 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) (рис. 1).

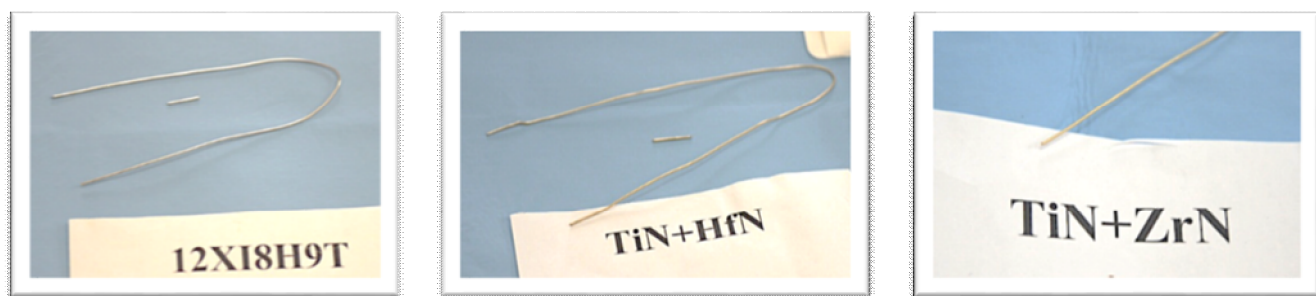


Рисунок 1 – Имплантаты, использованные в эксперименте

Все имплантаты для экспериментального раздела исследования были изготовлены на базе НПО «Мединструмент» (г. Казань). Образцы обезжировали и подвергали сушке, затем фиксировали внутри рабочей камеры установки ННВ 6.6-И1 с давлением в камере в $1,6 \times 10^{-2}$ Па. Нанесение наноструктурированного покрытия комбинацией нитридов сверхтвердых металлов осуществляли «путем ионной бомбардировки при следующих параметрах: давление в камере – $1,6 \times 10^{-2}$

Па, энергия ионов металла – 0,8-1 кЭв, температура подложки – 500 °С, частота вращения карусели – 2 об/мин. Перед нанесением покрытия в рабочую камеру подавали реакционный газ (азот) для формирования нитридного покрытия. Толщина нанотехнологического покрытия – 5μм» [Манирамбона Ж. К., 2015], размер структурных частиц – 20–100 нм.

Имплантаты оперативно устанавливались в сформированные отверстия в большеберцовой кости животных. Все вмешательства проводились под общим потенцированным обезболиванием с соблюдением правил асептики и антисептики.

Для дальнейших исследований через десять, тридцать, шестьдесят и девяносто дней после оперативного вмешательства по пять животных каждой группы выводились из опыта.

Денситометрию проводили на девяностые сутки эксперимента после удаления имплантатов. Их количество составило 15 (по 5 крыс из каждой группы). Для сравнительного анализа данных компьютерной томографии дополнительно была сформирована группа интактных крыс ($n = 5$), служившая эталоном при томоденситометрии кости.

2.1.2 Методы исследования в эксперименте

В исследовании использовали комплекс методов, включающих: клинический, лабораторный, гистологический, методы лучевой диагностики (рентгенографию и компьютерную рентгеновскую томографию) и статистическую обработку полученного цифрового материала.

Клинические исследования выполняли по стандартным методикам. Суть их заключалась в ежедневном наблюдении за поведением экспериментальных животных и регистрации основных физиологических показателей тела в динамике. Наряду с измерением температуры и веса тела крыс, обращали внимание на состояние кожи и волосяного покрова, слизистых оболочек глаз, носа, рта, анального отверстия. Обращали внимание на наличие или отсутствие

воспалительных процессов кожи, подкожной клетчатки, отеков в области имплантации, истечения из области раны, ротовой и других полостей.

Лабораторная диагностика. Кровь объемом 1-2 мл бралась у крыс из хвостовой вены (v. cossugea). Процедура осуществлялась до начала опыта и на десятые, тридцатые, шестидесятые и девяностые сутки после оперативного вмешательства с помощью вакуумных пробирок Improve (Дания). Анализировали: концентрацию гемоглобина, морфологический состав лейкоцитов, количество эритроцитов и лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

Рентгенографические исследования проводили в послеоперационном периоде (на десятые, тридцатые, шестидесятые и девяностые сутки) на аппарате 9Л5У2 при фокусном расстоянии 70 см и мощности тока 20 мА. Технически процедура производилась после выведения крысы из опыта на конкретном сроке наблюдения

Компьютерную томографию выполняли на девяностые сутки после операции. Перед проведением исследования имплантаты удаляли. Поперечное сканирование на мультиспиральном компьютерном томографе Brilliance 64 (Philips) у интактных и подопытных крыс проводили при следующих параметрах: шаг спирали 1 мм, толщина среза 1 мм, 120 кВ, 200 мА, фильтр Bone. Обработка изображений проводилась на дополнительной рабочей станции с программным обеспечением пакетом программ DICOM в режиме мультипланарной реконструкции в сагиттальной плоскости. Оценку плотности костной ткани проводили в единицах Хаунсфилда (HU) [Гатина Э. Б., с соавт. 2015; Ахтямов И. Ф., 2015].

Гистологические исследования проведены на базе ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России по стандартным методикам. Микропрепараты отбирали из зоны контакта имплантатов с костью на указанных сроках эксперимента. Материал фиксировали в 10%-м нейтральном формалине, декальцинировали препаратом «BIODEC» (Италия), т.е. смесью из 100 мл 90%-й муравьиной кислоты, 80 мл 40%-й соляной кислоты и 820 мл

физиологического раствора и заливали в парафин. Микропрепараты в виде срезов толщиной 5–7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван Гизон. Изучение проводили на световом микроскопе «Axioscope», с последующим фотографированием с помощью фотонасадки «S/N:K 5000 176 5.OMP2.

2.2. Клинический раздел исследования

В основу клинического раздела исследования положен «анализ реакции организма детей с патологией тазобедренного сустава на использование погружных остеофиксаторов в виде спиц, углообразных пластин и винтов с нанотехнологическим покрытием нитридами сверхтвердых металлов» [Юосеф А. И., 2016].

Основанием для апробирования явился «комплекс доклинических исследований фиксаторов с рецензируемым покрытием в эксперименте и анализ их токсикологической безопасности» (Заключение ФГБУ «Всероссийский НИИИМТ ФС по надзору в сфере здравоохранения» №155-12 от 26.12.2012). Итогом этих исследований явилось Разрешение Росздравнадзора на проведение клинических испытаний набора имплантатов с покрытием из нитридов гафния и титана для остеосинтеза № 421/2014 от 06.05.2014). Все работы проведены в соответствии с Приказом Минздрава России от 09.01.2014 №2н «Порядок проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий».

Одним из важных критериев клинического этапа исследования являлась возможность визуального и инструментального контроля состояния покрытия после временного пребывания в организме пациента имплантата, достижения сращения костных фрагментов и последующего его удаления.

2.2.1. Материалы клинического раздела исследования

Наиболее подходящими с точки зрения динамического контроля, оказались пациенты с патологией тазобедренного сустава, которым необходимо было

проводить реконструктивные вмешательства с последующим удалением фиксирующих конструкций. «При проведении оперативных вмешательств у детей, в частности с врожденным вывихом бедра, основными этапами восстановления правильных биомеханических параметров, наряду с вправлением головки бедра в вертлужную впадину, являются корригирующие остеотомии проксимального отдела бедра и таза» [Юосеф А. И., 2016]. Синтез фрагментов подвздошной кости у детей младшего возраста обычно осуществляется двумя-тремя спицами, что позволяет одновременно фиксировать и головку бедра во вправленном состоянии на сроке 1,5–2 месяца. «После чего возможно удаление спиц без дополнительной операции. В свою очередь, фиксация фрагментов проксимального отдела бедренной кости производится углообразными пластинами и винтами, которые на сроке 6–12 месяцев удаляются при повторном вмешательстве» [Юосеф А. И., 2016].

Таким образом в ходе исследования мы имели возможность:

- оценить общую и местную реакцию организма пациента на рецензируемые имплантаты в сравнительном аспекте;
- провести оценку трех видов фиксаторов: спиц, винтов и наkostных пластин;
- оценить эффективность синтеза плоской (подвздошной) и трубчатой (бедренной) костей;
- выявить изменения во внешнем виде имплантатов, состояния покрытия на сроках шесть – восемь недель и шесть месяцев после остеосинтеза [Ахтямов И. Ф., 2015].

Исследование проводилось при получении информированного согласия родителей ребенка в соответствии со ст. 32 «Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан гарантией соблюдения врачебной тайны».

В отделении детской ортопедии и травматологии клинической базы ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России наблюдались 14 пациентов с врожденной патологией тазобедренного сустава (ТБС). Они составили группу сравнения. Поскольку одна пациентка была

прооперирована с обеих сторон, то количество оперированных суставов составило 15. Опытная группа пациентов, также в количестве 14 детей и подростков (16 суставов), была составлена по материалам, представленным в публикациях к. м. н. Юсефа А. И. [2016] (ортопедическое отделение New Mowasat Hospital, Salmiya, Kuwait). В совокупности обеих групп по нозологии был в большинстве случаев выставлен диагноз врожденного вывиха (58%) и подвывиха (29%) бедренной кости, а также дистрофическая соха-вага (9,7%) и болезнь Легга – Кальве – Пертеса (3,3%).

Пациентам обеих групп было проведено оперативное вмешательство на тазобедренном суставе, заключавшееся в деторсионно-варизирующей остеотомии бедренной кости (31 случай), которые в 27 случаях (87%) сочетались с одним из вариантов остеотомии таза. При врожденном вывихе реконструкция элементов сустава проводилась с открытым вправлением головки бедренной кости в вертлужную впадину (18 наблюдений).

После коррекции элементов сустава, фрагменты бедренной кости фиксировали углообразной платиной и тремя винтами из медицинской стали, а остеосинтез в надвертлужной области подвздошной кости производили двумя-тремя спицами, также из медицинской стали (рис. 2).



А**Б**

Рисунок 2 – А – Рентгенограмма правого тазобедренного сустава после остеосинтеза подвздошной и бедренной костей, **Б** – внешний вид спиц с покрытием нитридами титана и гафния

Отличительной особенностью остеосинтеза у пациентов основной группы явилось применение конструкций (спицы, винты и пластины) с наноструктурированным покрытием комбинации нитридов сверхтвёрдых металлов титана и гафния, нанесенным с помощью высокочастотной плазмы.

Основную группу составили 14 пациентов, которым были произведены корригирующие операции на 16 тазобедренных суставах с применением остеофиксаторов с рецензируемым покрытием. Оперативное лечение этой группы пациентов проходило в 2014 – 2015 годах. Возрастной состав 10 девочек и четверо мальчиков был в пределах от трех до тринадцати лет. Виды патологий тазобедренного сустава, явившейся основанием для вмешательства, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Количество оперированных суставов в зависимости от патологии и пола

<i>Патология</i>	<i>Основная</i>		<i>Сравнения</i>		<i>Всего</i>
	М	Ж	М	Ж	
Врожденный вывих бедра	1	9	2	6	18
Подвывих бедренной кости	–	5	3	1	9
Врожденная соха-вага	1	-	2	–	3
Болезнь Легга – Кальве – Пертеса	-	-	1	–	1
Всего	2	14	8	7	31

В свою очередь, в **группу сравнения** были включены 14 пациентов (15 суставов) 8 девочек и 6 мальчиков, оперированных в 2010–2013 гг. остеосинтез им производился идентичными фиксаторами (спицы, винты и пластины) из медицинской стали без покрытия. Возраст этих пациентов не отличался от такового в основной группе. В обеих группах преобладали дети шести – семи лет.

Таким образом, по возрастному и половому составу пациенты с патологией ТБС соответствовали критериям репрезентативности.

Диагноз заболевания тазобедренных суставов ставился на основании общепринятого комплекса ортопедического обследования, который включал в себя: клинический осмотр, лабораторные методы исследования, рентгенографию. В ряде случаев использовались компьютерные томограммы для верификации изменений и оценки взаимоотношений элементов в тазобедренных суставах. Подобный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования проводился всем пациентам до начала лечения, на стационарном этапе, а также через 3-6 месяцев после оперативного лечения.

Скрининг пациентов, первичный осмотр и клиническое обследование включали в себя: сбор анамнеза, определение общего статуса опорно-двигательной системы, нарушения походки и объема движений в тазобедренных суставах. Важным критерием отбора пациентов в группы исследования явился неотягощенный аллергологический анамнез.

2.2.2. Методы исследования в клиническом разделе

Общая реакция организма оценивалась по:

- температуре тела;
- состоянию кожных покровов;
- частоте дыхания и сердечных сокращений;
- выраженности, продолжительности болевого синдрома (в послеоперационном периоде);
- лабораторной диагностике (гематология, биохимия крови).

Местные проявления фиксировались по:

- характеру заживления послеоперационной раны,
- состоянию кожных покровов, окружающих рану,
- динамике изменений репаративного процесса в области остеотомии (рентгенография),
- состоянию «костного ложа» и окружающих тканей после удаления пластины, винтов и спиц.

Реакцию «агрессивной среды» организма пациента оценивали после удаления фиксаторов: по их внешнему виду, возможным изменениям цвета, наличию царапин, отслойки покрытия.

Контрольный осмотр через три, шесть и двенадцать месяцев демонстрировал соответствующий результат оперативного лечения: остеорепарацию, восстановление конгруэнтности элементов, и опорности тазобедренного сустава. В дальнейшем пациенты находились на диспансерном учете у ортопеда.

Рентгенологический метод обследования пациентов

Рентгенографию тазобедренных суставов у детей выполняли в передне-задней и аксиальной проекциях. Исследование проводилось с использованием рентгенологического цифровых аппаратов «ApelemDX-90» или СД-РА – «ТМО» при напряжении 48-50 кВ и фокусном расстоянии до изучаемого объекта 80 см, время экспозиции – 12 mAS. Для диагностики патологии тазобедренных суставов и уточнения степени тяжести использовались схемы Хильгенрейнера, Омбредана и Шентона с дополнительным измерением шейечно-диафизарного угла и угла Виберга.

Компьютерную томографию, в т.ч. томоденситометрию, выполняли на мультиспиральном томографе Brilliance 64 (Philips) в режиме поперечного сканирования у пациентов после удаления фиксирующих конструкций. Сканирование производилось при параметрах: шаг спирали и толщина среза в 1 мм, 120 кВ, 200 мА, фильтр Bone. Обработка изображений осуществлялась на дополнительной рабочей станции с программным обеспечением пакетом программ DICOM в режиме мультипланарной реконструкции в сагиттальной плоскости. Оценку плотности костной ткани проводили в единицах Хаунсфилда (HU).

Лабораторные методы исследования пациентов

Для оценки реакции организма на оперативное вмешательство и остеосинтез имплантатами двух видов, был проведен комплексный гематологический и биохимический анализы крови пациента в сравнительном

аспекте до операции, на первый и десятый день после её проведения (первичный стационарный этап лечения). Показательными оказались данные подобных исследований на сроке более двух месяцев после вмешательства (амбулаторный этап лечения), поскольку в этот период реабилитации пациента практически исключался фактор стрессовой реакции организма ребенка на операцию.

Оценивали клеточный состав, количество лейкоцитов, уровень гемоглобина, протеинемию, а также СОЭ. Забор крови выполняли из кубитальной вены вакуумными системами в соответствии с типом исследования:

- для проведения гематологических исследований – в пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой;
- для получения сыворотки крови и исследования биохимических показателей – с активатором свертывания;
- для определения СОЭ – с натрия цитратом.

Общий анализ крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Beckman&Coulter LH 500 (Beckman Coulter Inc., США) с использованием реактивов Beckman Coulter Inc., США. По методу Вестергрена проводили измерение реакции агглютинации красных кровяных клеток при стимулировании их белковыми реагентами в острой фазе.

Тестовыми системами Roche Inc. (США) на биохимическом анализаторе Roche Cobas INTEGRA-800, (Roche Inc., США) проводили оценку показателей крови по следующим параметрам: аспаратаминотрансфераза (АСТ), аламинаминотрансфераза (АЛТ), уровни общего билирубина (TBL), глюкозы (GLU) и мочевины (UREA).

2.3. Статистическая обработка результатов

С помощью пакета программ SPSS (v. 13.0) осуществляли статистическую обработку полученных цифровых данных. Дисперсионный анализ и критерий Стьюдента (с поправкой Бонферони) применяли для оценки отличий показателей на различных сроках. Результаты представляли в виде суммы $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего значения. Статистически значимыми принимались отличия в случае $P < 0,05$.

Глава 3. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ИМПЛАНТАТОВ С ПОКРЫТИЯМИ НА ОСНОВЕ СВЕРХТВЕРДЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОРГАНИЗМ ПОДОПЫТНОГО ЖИВОТНОГО

3.1. Динамика общего состояния животных в ходе эксперимента

Эксперименты выполнены крысах- самцах согласно ГОСТ ИСО 10993(P). Вид животных был выбран в связи с возможностью использования в опытах так называемой «чистой линии». В экспериментальном разделе были использованы имплантаты, которые представляли собой фрагменты проволоки из медицинской стали длиной 8–10 мм и диаметром 0,5 мм.

Каждому животному имплантацию проводили с соблюдением правил асептики и антисептики в условиях общей анестезии (0,2% раствор «Рометара» в дозе 0,1 мл/100 г массы тела, «Золетил 100» в дозе 10 мг/ кг массы тела животного соответственно).

Техника операции заключалась в следующем. Оперативный доступ выполняли с дорсальной стороны в средней трети большеберцовой кости, линейным разрезом кожи длиной 1-2 см. Послойно выполняли доступ к кости. Сверлом диаметром 0,5 мм перпендикулярно оси кости формировали сквозное отверстие на низких оборотах дрели. Один из видов имплантата вводили в отверстие, оба конца его загибали в виде скобы. Рану послойно ушивали наглухо [Манирамбона Ж. К., 2015].

Разработанная модель, позволила оценить реакцию на инородное тело всего организма, непосредственно кости и окружающих мягких тканей.

В зависимости от материала имплантата, подопытных разделили на три группы по 20 особей: группу сравнения (I группа), в которой использованы имплантаты из медицинской стали 12X18H9T, не имевших покрытия, и две опытные группы с имплантатами из медицинской стали 12X18H9T с наноструктурированными покрытиями комбинацией нитридов титана и гафния TiN+NHf (II группа) и нитридов титана и циркония TiN+ZrN (III группа). Пять

крыс оставались интактными для эталонной оценки плотности костной ткани на компьютерном томографе.

Влияние имплантатов на состояние организма крыс оценивали на основании изменения массы и температуры тела экспериментальных животных на сроках 10, 30, 60 и 90 суток после имплантации, а также внешнего вида волосяного покрова, глаз, слизистых носа и ротовой полости [Гатина Э. Б. с соавт., 2014; Манирамбона Ж. К., 2015].

В первую неделю послеоперационного периода состояние животных всех групп было удовлетворительным, однотипным, пищевая возбудимость сохранена. Дальнейшее наблюдение выявило следующую динамику.

Внешний вид и общее состояние подопытных животных. В I группе-сравнения и II группе-опытной на всём сроке исследования значимых клинических изменений в общем состоянии животных, внешнем виде шерсти, слизистых, гениталий не выявлено (рис. 3).



А



Б

Примечание: А – I группа-сравнения с имплантатами из медицинской стали 12X18H9T без заметных клинических изменений; Б – опытная II группа с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и гафния (TiN+HfN) без патологических изменений шерсти и гениталий.

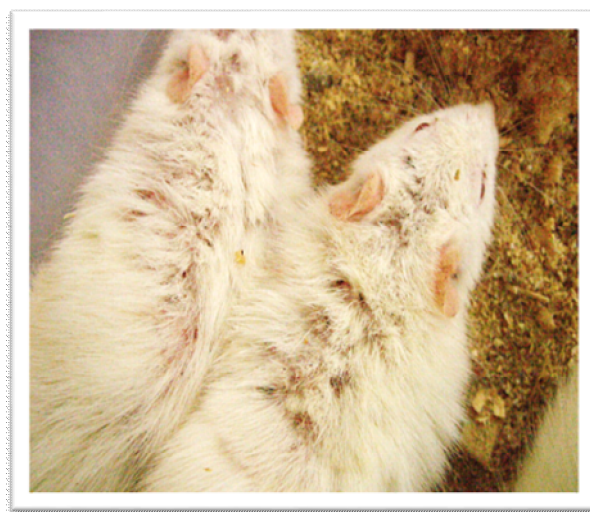
Рисунок 3 – Внешний вид оперированной конечности крыс

В III группе животных с имплантатами, покрытыми нитридами титана и циркония, изменения кожи проявлялись расчесами, локальными очагами эрозии уже к десятым суткам после вмешательства. Шерстяной покров характеризовался

неравномерностью, взъерошенностью, отсутствием блеска, наличием очаговых alopecий, которые сохранялись до конца эксперимента. (рис. 4). У этой группы животных течение послеоперационного периода было осложнено появлением геморрагического отделяемого из носовых ходов и глаз, изъязвлением слизистых оболочек носа и ротовой полости, язвенным орхитом (рис. 5).



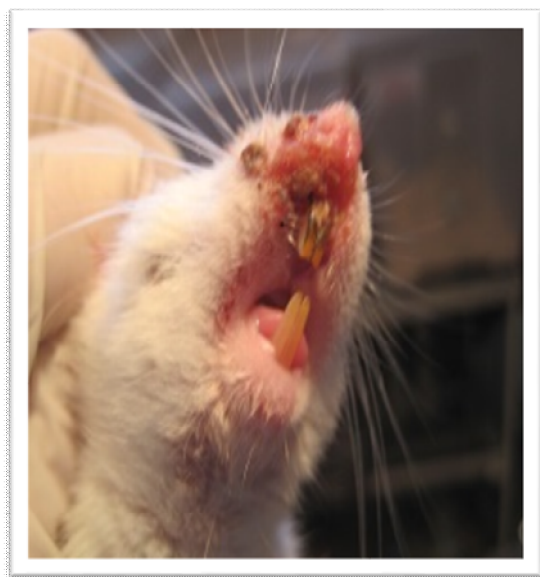
А



Б

Примечание: А – расчесы и эрозии на коже; Б – очаговые алопеции.

Рисунок 4 – Внешний вид крыс опытной III группы с имплантатами из стали и покрытием нитридами титана и циркония (TiN+ZrN)



А



Б

Примечание: А – изъязвление слизистых носовой и ротовой полостей; Б – язвенный орхит.

Рисунок 5 – Внешний вид крыс опытной III группы с имплантатами из стали и покрытием TiN+ZrN

Изменения массы тела. С целью объективизации, нами использована оценка динамики массы тела крыс в относительных величинах (%).

В группе сравнения на десятые сутки было отмечено снижение массы тела животных на 3,9%, а в опытной III группе – повышение на 5,6%. Потери массы тела животных опытной II группы составили 7,8% ($p=0,015$). Следует заметить, что на тридцатые сутки наблюдений все животные прибавили в весе: в группе сравнения на 12,2% относительно исходного состояния, в III группе – на 15,9%. Во II группе, несмотря на положительную динамику, масса тела оставалась на 2,3% ниже, чем до начала эксперимента и статистически значимо отличалась от параметров животных I ($p=0,031$) и III ($p=0,006$) групп. Шестидесятые сутки эксперимента характеризовались сохранением тенденций к росту: в I группе повышение массы тела составило 27,6%, в III группе - 28,6%. Меньше всех масса тела животных изменилась в основной II группе, что составило соответственно 22,4%. К концу срока наблюдения в группе сравнения масса тела увеличилась на 44,6%, в третьей – на 38,1%, а во второй - лишь на 28,4%. На этом сроке статистически значимых отличий между группами не выявлено.

Результаты показали, что животные всех групп в послеоперационном периоде набирали массу тела, однако у крыс с имплантатами из медицинской стали 12X18H9T с наноструктурированным покрытием нитридами титана и гафния этапные показатели были стабильнее (рис. 6).

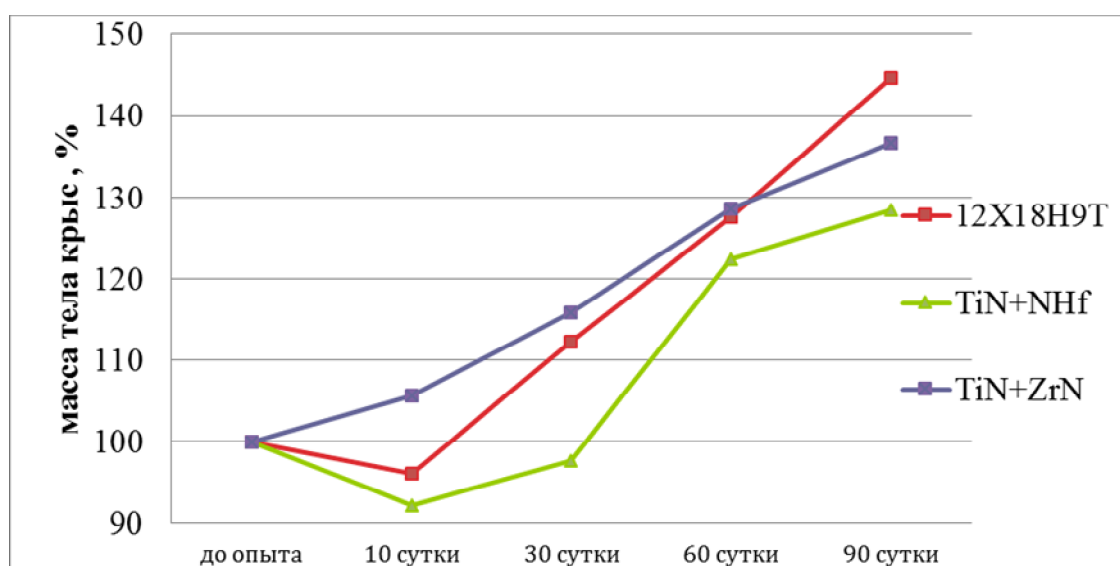


Рисунок 6 – Динамика массы тела экспериментальных крыс по группам

Динамика изменения температура тела. Зафиксированные пределы колебаний температуры тела у животных каждой из групп не превышали 3,5% и находились в период наблюдения в рамках физиологической нормы.

Статистически значимых межгрупповых отличий по данному показателю [Гатина Э. Б., 2014] не установлено (рис. 7).

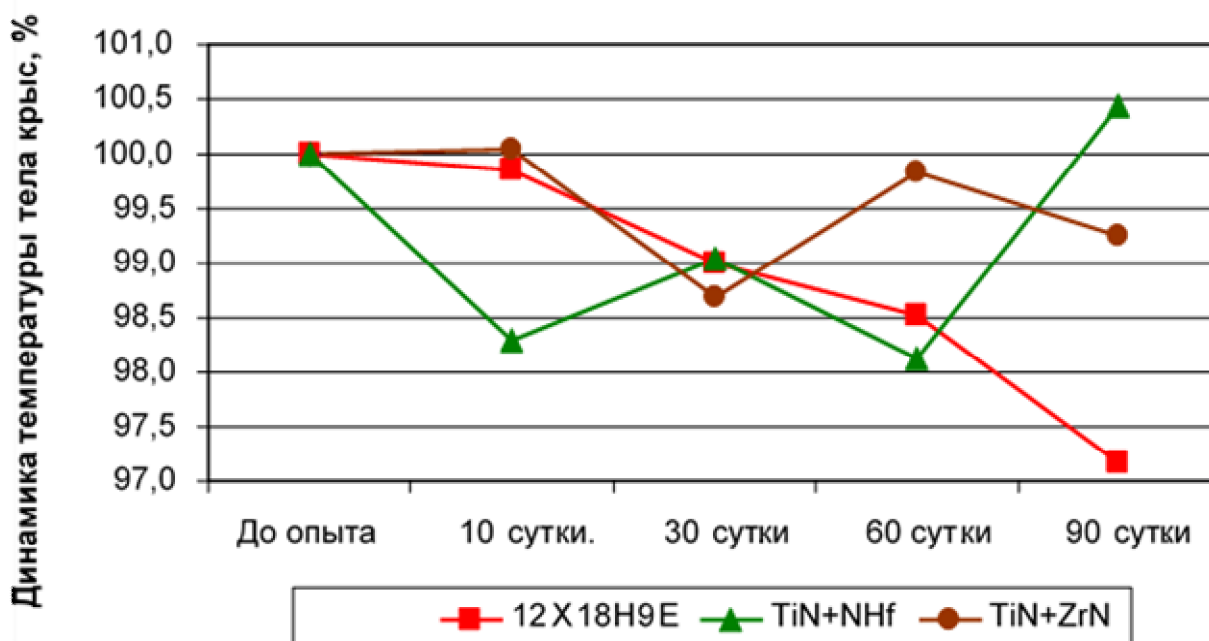
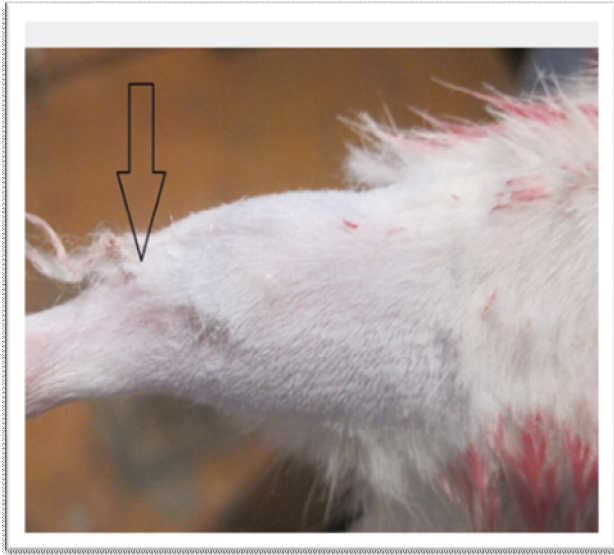


Рисунок 7– Динамика температуры тела экспериментальных крыс по группам на этапах наблюдения.

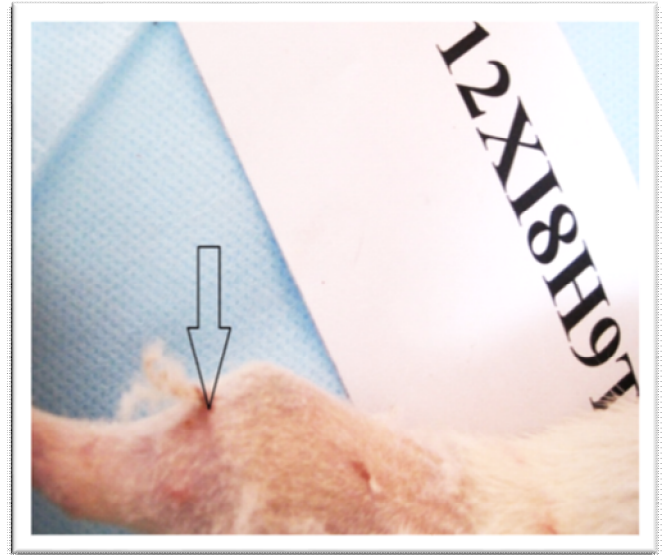
Изменения тканей области операционной раны. В первой и второй группах какие-либо изменения со стороны тканей, окружающих имплантаты, отсутствовали (рис. 8).

У крыс опытной III группы уже на десятые сутки наблюдался локальный отек мягких тканей без дифференциации контуров погруженных в них изогнутых концов имплантата (рис. 9).

В дальнейшем патологические изменения лишь нарастали. Покрытие с нитридом титана и циркония оказало негативное влияние как на системном, так и локальном уровне, что было несколько неожиданным, поскольку данный вид покрытия часто используется в медицине.



А



Б

Примечание: А – зона послеоперационного рубца на оперированных конечностях животных II группы (с имплантатами (TiN+NHf); Б – I группы (из медицинской стали 12X18H9T) соответственно.

Рисунок 8 – Внешний вид оперированной конечности крыс. Отсутствуют локальные патологические изменения на кожном покрове в области оперативного вмешательства

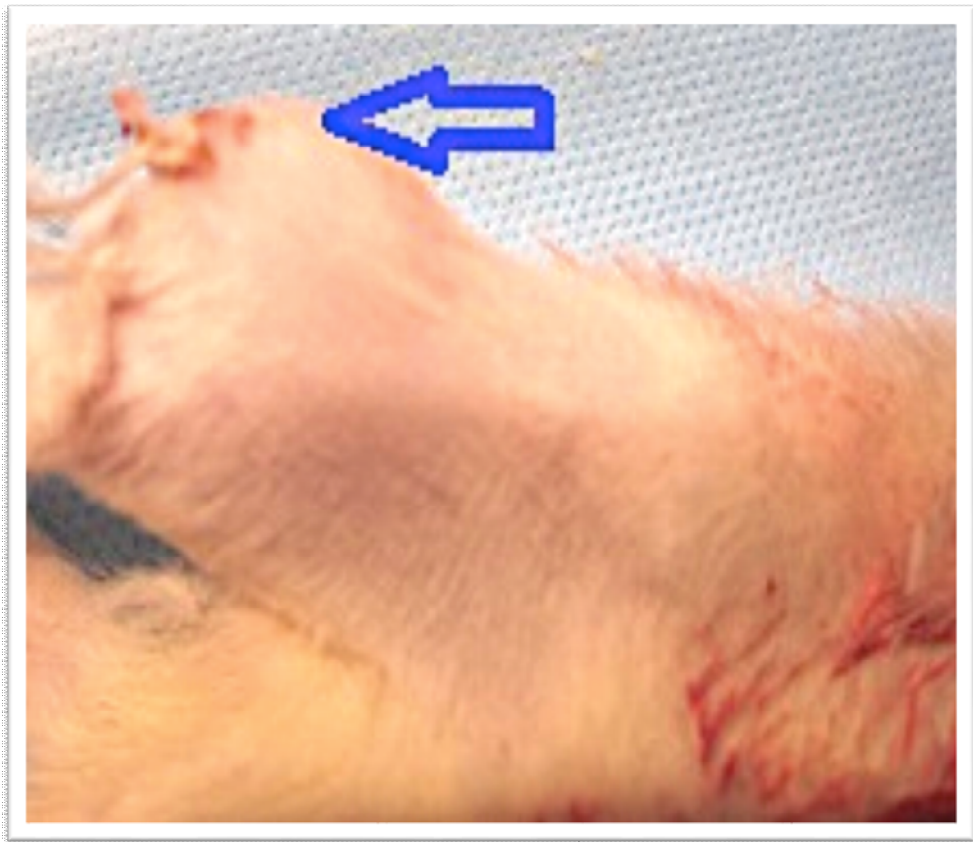


Рисунок 9 – Внешний вид зоны оперативного вмешательства животного опытной III группы. Локальный отек мягких тканей без дифференцировки контуров имплантата (TiN+ZrN). 10-е сутки эксперимента

В то же время установка имплантатов с покрытием смеси нитридов титана и гафния сопровождалась минимально выраженными изменениями общего состояния и в области послеоперационной раны [Манирамбона Ж. К., 2015].

3.2. Изменения показателей крови у экспериментальных животных в ходе использования рецензируемых имплантатов

Наиболее объективным методом оценки механизмов адаптации при воздействии различных факторов является мониторинг биологических маркеров – показателей крови.

Гематологические исследований показали на десятые сутки после вмешательства снижение скорости оседания эритроцитов в пределах средних значений у крыс в каждой из групп. Идентична оказалась динамика показателя на тридцатые и шестидесятые сутки в виде роста с последующим восстановлением до начальных значений. К концу срока наблюдения СОЭ во всех группах значимо не отличалась от фоновых (табл. 4-6).

Таблица 2 – Динамика показателей крови экспериментальных крыс I группы-сравнения с имплантатами из медицинской стали (12X18H9T) (n=20, M±m)

Показатель, ед. изм.	Норма	До начала опыта	10-е сутки	30-е сутки	60-е сутки	90-е сутки
СОЭ, мм/ ч	0,5-2	1,2±0,1	1,1±0,1	0,9±0,2	1,3±0,1	1,3±0,1
Гемоглобин, г/дл	10,6-18,6	16,3±0,5	16,7±0,7	18,3±0,9	17,2±0,5	16,3±0,7
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	6,5-8,7	7,0±0,3	6,3±0,2	7,4±0,3	6,2±0,7	7,5±0,3
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,6-20,5	13,8±1,7	12,4±1,8	12,1±1,5	16,1±2,2	7,5±1,6
Эозинофилы, %	0-2	0,9±0,4	1,2±0,6	0,8±0,4	0,8±0,4	0,8±0,4
Палочкоядерные, %	0,5-2,0	0,7±0,4	1,8±0,4	0,8±0,4	0,8±0,6	1,8±0,9
Сегментоядерные, %	5-20	6,1±1,2	7,4±3,8	10,8±2,8	8,0±0,6	17,8±1,5
Моноциты, %	0-4	2,6±0,6	1,2±0,6	1,2±0,4	1,4±0,2	1,6±0,7
Лимфоциты, %	73,5-98	86,6±1,8	85,8±3,3	86,4±2,9	89,0±1,1	77,8±1,8
Базофилы, %	0-1	0,2±0,05	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,2±0,2

В показателях общего анализа крови животных всех групп на десятые сутки наблюдалась незначительная эритроцитопения, как следствие сгущения и

депонирования крови при оперативном вмешательстве. Снижение составило 10% в группе сравнения, 12,5% в опытной II группе (TiN+HfN) и 22% - в III группе (TiN+ZrN). На тридцатые сутки показатели эритроцитов восстанавливались до исходных значений. На шестидесятые сутки тенденция сохранилась за исключением животных группы сравнения, где снижение эритроцитов продолжилось. К концу эксперимента этот показатель вернулся к пределам нормы (табл. 2-4).

Уменьшение числа эритроцитов на десятые сутки после вмешательства, как защитно-приспособительная реакция организма на индуцированную травму, повлекло за собой соответствующее снижение концентрации гемоглобина у животных всех групп. По сравнению с исходными значениями уменьшение составило во II группе 14,3%, а в III группе - 10,5 %. В группе сравнения гемоглобин практически не изменился (табл. 2-4).

Таблица 3 – Динамика гематологических показателей экспериментальных крыс опытной II группы с имплантатами покрытыми нитридами титана и гафния (TiN+HfN) (n=20, M $\pm$ m)

Показатель, ед. изм.	Норма	До начала опыта	10-е сутки	30-е сутки	60-е сутки	90-е сутки
СОЭ, мм/ ч	0,5-2	1,1 $\pm$ 0,0	0,9 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,2	1,4 $\pm$ 0,1	1,4 $\pm$ 0,2
Гемоглобин, г/дл	10,6-18,6	17,4 $\pm$ 0,6	14,9 $\pm$ 0,7	16,4 $\pm$ 0,8	16,9 $\pm$ 0,7	18,0 $\pm$ 0,3
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	6,5-8,7	7,2 $\pm$ 0,2	6,3 $\pm$ 0,2	7,1 $\pm$ 0,6	7,2 $\pm$ 0,6	8,0 $\pm$ 0,5
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,6-20,5	13,8 $\pm$ 1,6	10,2 $\pm$ 1,0	17,6 $\pm$ 1,7	13,1 $\pm$ 1,7	10,27 $\pm$ 1,1
Эозинофилы, %	0-2	1,4 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,4	1,6 $\pm$ 0,5	0,5 $\pm$ 0,3	0,8 $\pm$ 0,4
Палочкоядерные, %	0,5-2	1,2 $\pm$ 0,4	1,4 $\pm$ 0,6	0,8 $\pm$ 0,4	1,5 $\pm$ 0,6	0,4 $\pm$ 0,2
Сегментоядерные, %	5-20	7,8 $\pm$ 1,4	12,2 $\pm$ 3,7	10,6 $\pm$ 1,6	7,0 $\pm$ 2,7	13,2 $\pm$ 3,2
Моноциты, %	0-4	1,4 $\pm$ 0,5	0,8 $\pm$ 0,4	1,0 $\pm$ 0,8	0,3 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,7
Лимфоциты, %	73,5-98	87,8 $\pm$ 1,8	83,0 $\pm$ 4,1	87,0 $\pm$ 1,3	90,8 $\pm$ 3,3	83,0 $\pm$ 3,0
Базофилы, %	0-1	0,3 $\pm$ 0,02	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0	0,0 $\pm$ 0,0

На тридцатые сутки зафиксирован рост уровня гемоглобина у животных каждой из групп, и эта тенденция сохранилась в последующие сроки наблюдений.

Подобные изменения свидетельствуют об активации насыщения эритроцитов кислородом, поскольку гипоксия тканей является неизбежной в результате костной травмы.

Содержание лейкоцитов в периферической крови у животных опытной II группы претерпевало наименьшие колебания в ходе всего исследования, оставаясь в пределах физиологической нормы. Отклонение наблюдали лишь на тридцатые сутки, где лейкоцитоз (не выходя за пределы нормы) составил 27,5% от исходного значения. «Подобное состояние может быть связано с проявлением защитно-компенсаторной реакции организма, направленной на купирование воспалительного процесса, который инициирован продуктами распада крови, образовавшимися вследствие травмы» [Манирамбона Ж. К., 2015].

В последующие сроки наблюдений этот показатель оставался в пределах нормы. Вместе с тем у животных I группы-сравнения к девяностому дню количество лейкоцитов значимо снизилось на 46,4% относительно исходных, хотя и оставалось в пределах референтных значений.

В опытной III группе (TiN+ZrN) на десятые сутки отмечалась выраженная лейкопения (на 41,5 %) по отношению к исходным значениям. С тридцатых по шестидесятые сутки число лейкоцитов восстановилось, а к концу наблюдения даже выявлен лейкоцитоз, превысивший норму на 10,2%.

Таким образом, в первых двух группах исследования зафиксирована аналогичная динамика, а в третьей группе с покрытием комбинацией нитридов титана и циркония, количество лейкоцитов выходило за пределы средних дооперационных значений (табл. 4).

На десятые сутки во всех группах отмечали незначительное снижение содержания количества лимфоцитов относительно дооперационных значений. Максимально оно снизилось в III группе (TiN+ZrN) на 11,2%. «Возможно явление связано с острым периодом травматической болезни, который сопровождается задержанным выходом миелокариоцитов в периферическую кровь и, как следствие, резким снижением лимфоцитов» [Манирамбона Ж. К., 2015].

Таблица 4 – Динамика гематологических показателей экспериментальных крыс опытной III группы с имплантатами из медицинской стали с покрытием нитридами титана и циркония (TiN+ZrN) (n=20, M±m)

Показатель, ед. изм.	Норма	До начала опыта	10-е сутки	30-е сутки	60-е сутки	90-е сутки
СОЭ, мм/ ч	0,5-2	1,3±0,2	1,2±0,1	1,3±0,1	1,0±0,0	1,1±0,1
Гемоглобин, г/дл	10,6-18,6	16,1±0,4	14,4±1,2	18,3±0,6	17,3±0,3	18,7±0,3
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	6,5-8,7	6,8±0,5	5,3±0,6	7,7±0,7	7,9±0,3	7,4±0,3
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,6-20,5	13,7±1,2	8,1±1,7	10,6±0,9	16,0±1,9	22,6±2,77
Эозинофилы, %	0-2	0,8±0,2	1,0±0,4	0,2±0,2	1,4±0,9	0,2±0,2
Палочкоядерные, %	0,5-2	0,6±0,3	2,8±1,2	1,0±0,4	0,8±0,4	1,0±0,8
Сегментоядерные, %	5-20	9,1±1,7	12,2±3,1	7,4±1,4	8,8±1,1	3,4±1,0
Моноциты, %	0-4	1,9±0,4	1,0±0,4	1,4±0,2	0,6±0,2	0,4±0,2
Лимфоциты, %	73,5-98	87,4±1,7	77,6±6,2	90,0±1,7	88,4±1,7	95,0±1,6
Базофилы, %	0-1	0,1±0,1	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0	0,0±0,0

К концу эксперимента наметилась лимфопения в группе сравнения, а в III группе – лимфоцитоз с достоверным отличием, как от I группы (12X18H9T) ($p = 0,003$), так и опытной II группы (TiN+HfN) ($p = 0,043$).

Таким образом, динамика изменения числа лимфоцитов у животных каждой из групп характеризовалась сменой темпа снижения и последующего увеличения концентрации. При этом, значительные колебания показателя относительно дооперационных значений выявлены в опытной III группе, в то время как наименьшие изменения были отмечены во II группе. Следует отметить, что все колебания происходили в пределах нормальных значений [Akhtiamov I., 2014].

Десятые сутки наблюдений характеризовались сдвигом ядра влево при анализе лейкограммы, свойственного воспалительному процессу. Повышение количества палочкоядерных нейтрофилов было 4,6 раза относительно исходных значений в опытной III группе. В дальнейшем значимых изменений не наблюдалось.

На ранних сроках не было выявлено значимых отклонений числа эозинофилов относительно дооперационных значений ни в одной из групп. На

тридцатые сутки установлено снижение их на 57% по сравнению с дооперационным в III группе, причем оно сохранилось без изменений до конца исследования. На шестидесятые сутки подобное явление зарегистрировано и в опытной II группе (64,2%). Статистически значимых различий между группами не выявлено, а наблюдаемые сдвиги происходили в пределах нормы.

Количества моноцитов на десятые сутки снизилось у животных всех групп, однако, не выходило за пределы нормы. К тридцатым суткам выявлена обратная тенденция, а далее количество моноцитов вновь уменьшилось относительно дооперационных в обеих опытных группах: II (TiN+HfN) на 78,5% и III (TiN+ZrN) на 68,4%, соответственно. На девяностые сутки отклонение этого показателя от исходного значения сохранилось в III группе, хотя и не превысило пределов нормы.

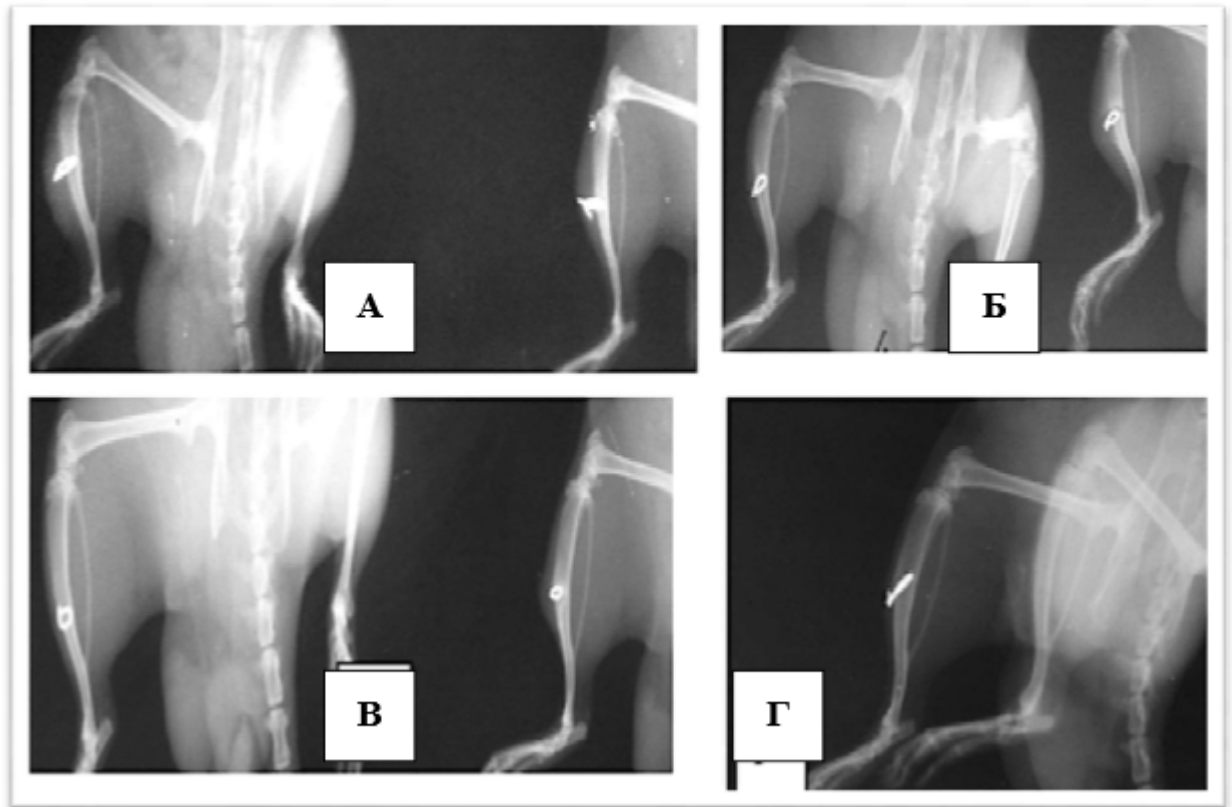
На протяжении эксперимента у животных всех групп в картине крови отсутствовали базофилы.

Сравнительный анализ гематологических показателей в первой и второй исследуемых группах показал сходную динамику: на десятые сутки было выявлено их снижение относительно дооперационных значений, что свидетельствует о реакции организма на травму и развитии травматической болезни.

На тридцатые сутки зафиксировано восстановление всех показателей до фоновых значений и тенденция сохранялась до конца эксперимента, что свидетельствует о включении адаптационно-компенсаторных механизмов организма. Следует заметить, что наблюдаемые сдвиги показателей не выходили за пределы нормальных показателей. Отклонения от средних значений регистрировали в опытной третьей группе на девяностые сутки по показателям гемоглобина, палочкоядерных нейтрофилов и лейкоцитов. В структуре лейкограммы на десятые сутки в этой группе наблюдался сдвиг нейтрофильного ядра влево, что может быть связано с продолжающимся воспалительным процессом в костной и параоссальных тканях [Манирамбона Ж.К., 2015; Kabirov G, F. et al., 2015].

3.3. Результаты рентгенографического исследования

На десятые сутки в области контакта кости и имплантата у животных I группы-сравнения отмечены признаки обызвествления надкостницы (рис. 10).



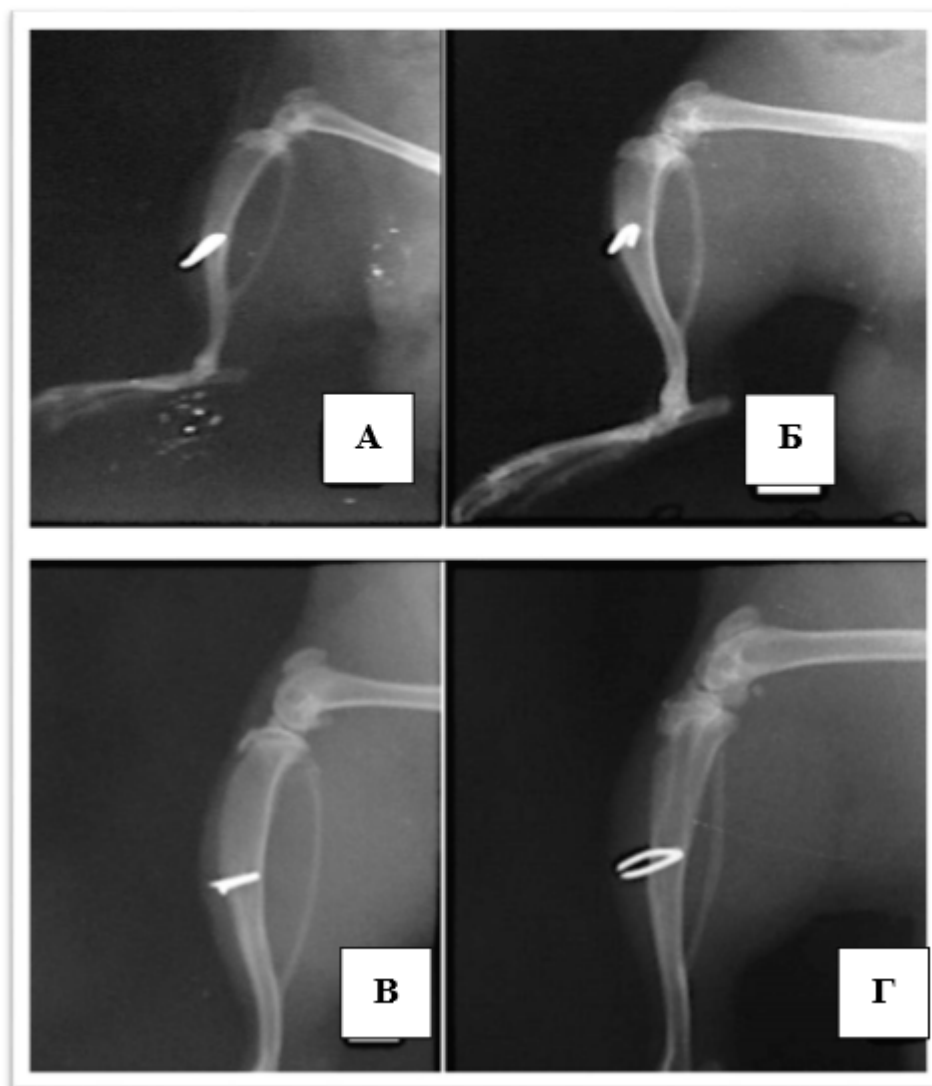
Примечание: А – десятые сутки наблюдений, процесс обызвествления периоста; Б – тридцатые сутки наблюдений, процесс обызвествления эндоста и нечеткие контуры костного дефекта; В – шестидесятые и Г – девяностые сутки наблюдений, консолидация костного дефекта.

Рисунок 10 – Этапные обзорные рентгенограммы правой тазовой конечности крыс с имплантатами из медицинской стали 12Х18Н9Т (I группа исследования)

На тридцатые сутки эксперимента, помимо этого, проявились выраженные реактивные преобразования со стороны эндоста и снизилась четкость контуров костного дефекта. К шестидесятым суткам наступила костная консолидация, которая практически оставалась неизменной до конца срока наблюдений.

В опытной II группе с имплантатами из медицинской стали с покрытием нитридами титана и гафния динамика трансформации костной ткани была подобна группе сравнения. На десятые сутки отмечена слабовыраженная кальцификация надкостницы и уже на этом сроке у ряда животных отсутствовала четкая визуализация костного дефекта.

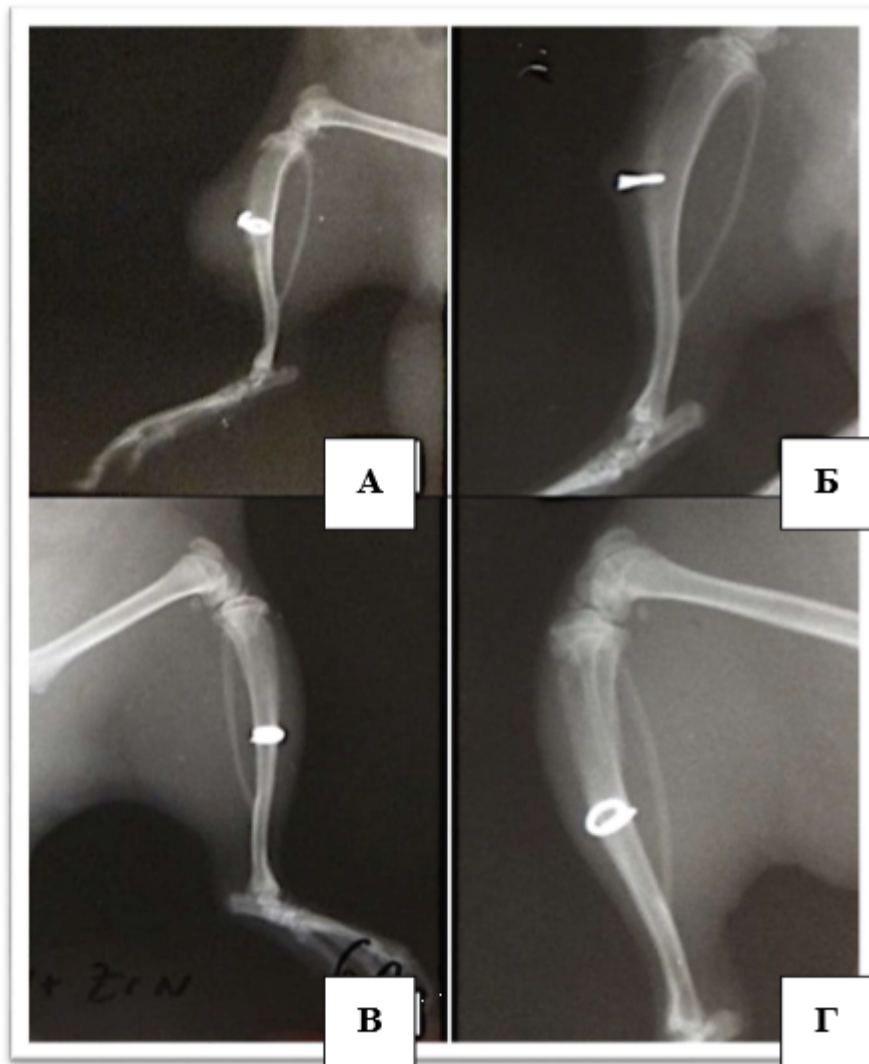
К тридцатым суткам у всех крыс II группы дефект кости не визуализировался, что свидетельствует об ускорении репаративной активности костной ткани при наличии данного вида имплантатов по сравнению с другими рецензируемыми. Тенденция подтверждается тем, что к шестидесятым суткам степень консолидации была выражена сильнее, чем у животных двух других групп. К концу эксперимента у всех животных опытной II группы рентгенографическая картина в зоне повреждения соответствовала интактной кости (рис. 11).



Примечание: А - десятые сутки наблюдений, формирование слабовыраженного нежного обызвествления надкостницы; Б - тридцатые сутки, у одного из животных выраженная краевая деформация периоста; В – шестидесятые сутки, процессы консолидации костного дефекта; Г - девяностые сутки наблюдений, полная консолидация перелома.

Рисунок 11 – Этапные обзорные рентгенограммы правой тазовой конечности крыс опытной II группы с имплантатами из медицинской стали с покрытием нитридами титана и гафния

В опытной III группе животных (имплантаты из стали с покрытием нитридами титана и циркония), на десятые сутки в зоне вмешательства ткань мягких тканей оказалась уплотненной, что отражает характерную местную реакцию на имплантат в виде мягкотканого отека. На этом сроке в одном наблюдении выявлен периостальный компонент, который лишь к тридцатым суткам проявился у остальных животных этой группы.



Примечание: **А** - десятые сутки наблюдений, выраженное затемнение зоны вмешательства мягкотканым компонентом; **Б** - тридцатые сутки наблюдений, периостальная реакция; **В** - шестидесятые сутки наблюдений, начальные процессы консолидации костного дефекта; **Г** - девяностые сутки наблюдений, полная консолидация костного дефекта.

Рисунок 12 – Этапные обзорные рентгенограммы правой тазовой конечности крыс опытной III группы с имплантатами из медицинской стали, покрытыми нитридами титана и циркония (TiN+ZrN)

На шестидесятые сутки у половины животных периостальная реакция сохранилась, а у другой констатирована консолидация зоны дефекта. К концу

эксперимента у всех животных с имплантатом, покрытым нитридами титана и циркония, наступила консолидация (рис. 12).

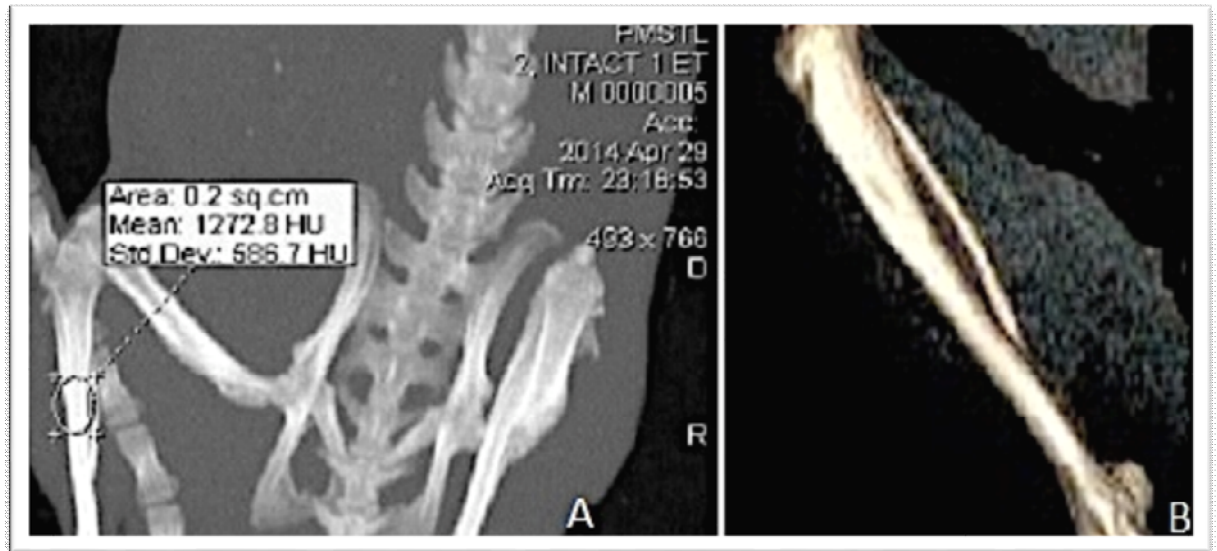
Таким образом, этапная рентгенография выявили особенности формирования костной мозоли у животных рецензируемых групп. Уже на десятые сутки эксперимента наблюдалась периостальная реакция у животных I и II групп, тогда как в III группе (TiN+ZrN) она отмечена лишь к следующему сроку наблюдения.

Идентичная картина складывалась и в отношении эндостальной реакции костной ткани в зоне дефекта. У животных первых двух групп она отмечена уже на тридцатые сутки и консолидация костного дефекта зафиксирована к шестидесятым. В же то время, в опытной III группе развитие остеорепарации оказалось замедленной, выявлена была лишь к шестидесятым суткам и то у половины животных, а к концу срока в ряде наблюдений просматривались лишь начальные процессы консолидации костного дефекта [Манирамбона Ж. К., 2015].

3.4. КТ-семиотика денситометрических показателей костной ткани при чрескостном введении имплантатов

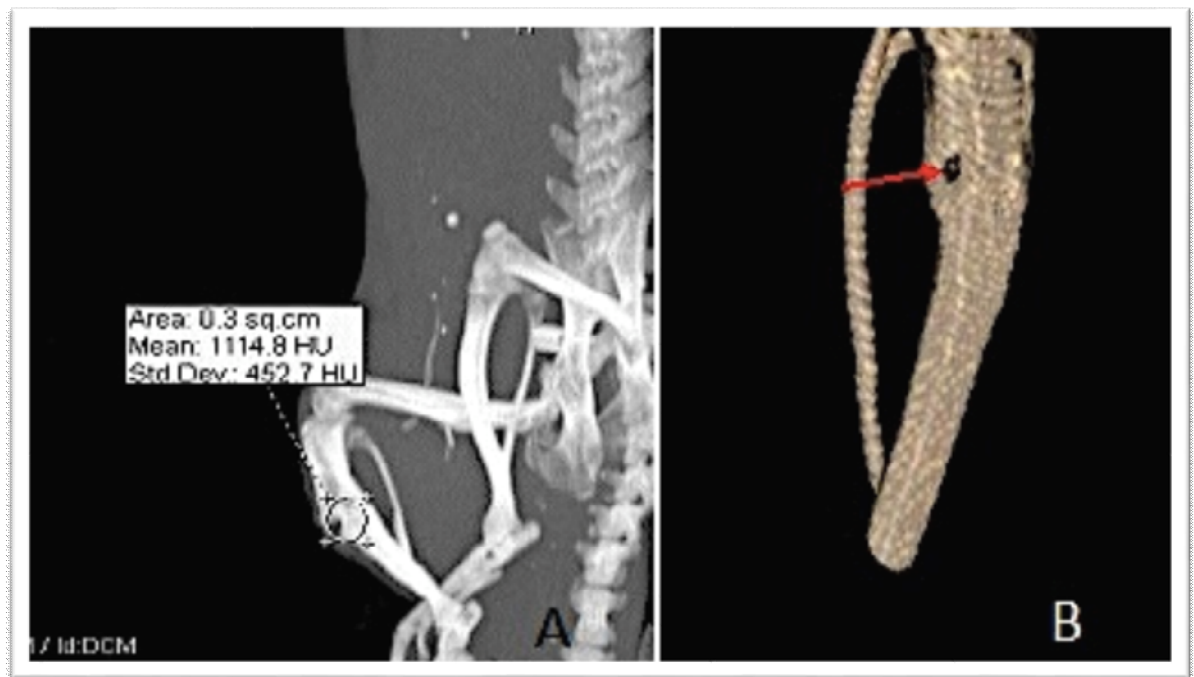
Целью этапа исследования явилось сравнительное изучение влияния имплантатов из медицинской стали 12X18H9T с вариантами покрытий нитридами титана и гафния (TiN+NHf), а так же нитридами титана и циркония (TiN+ZrN) на плотностные характеристики костей экспериментальных животных методом компьютерной томографии.

Компьютерная рентгеновская томография позволяет объективно расценить полученные параметры при обследовании, сопоставить между собой и составить представление о пространственных взаимоотношениях костей, особенно это показательно при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Этот вид лучевой диагностики имеет высокую точность, информативность и достоверность как при двухмерном, так и трехмерном изображениях [Kabirov G., 2015].



Примечание: А - измерение плотности большой берцовой кости по MPR. Группа интактных крыс; В - 3-D моделирование большой берцовой кости интактных крыс.

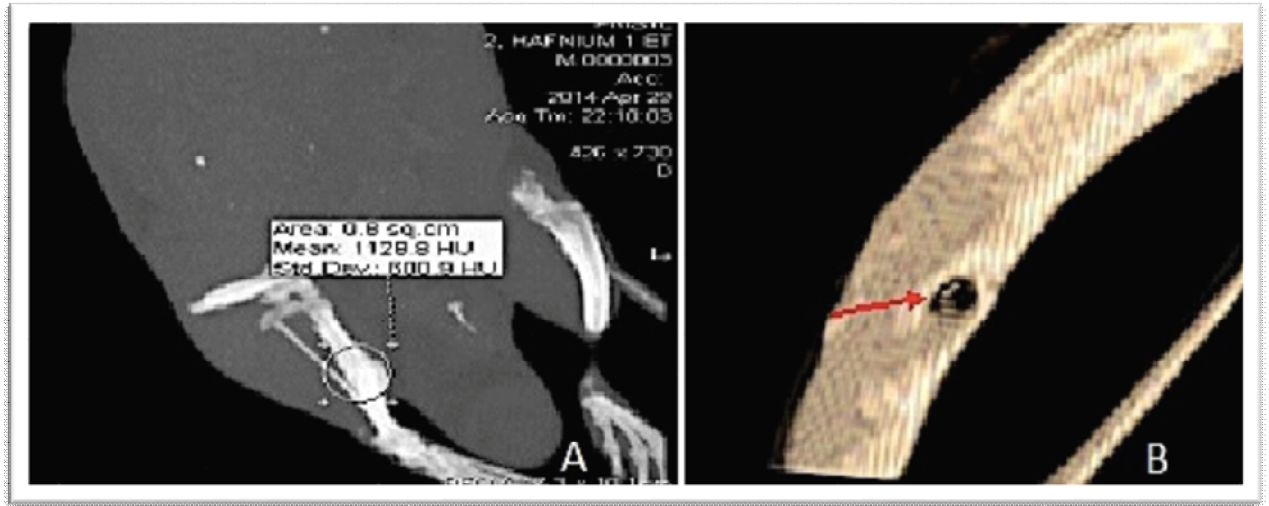
Рисунок 13 – Компьютерная томограмма задней конечности крысы



Примечание: А - измерение плотности большой берцовой кости по MPR. I группа сравнения - крысы с имплантатами из стали 12Х18Н9Т; В - 3-D моделирование большой берцовой кости крысы группы сравнения. без заметных патологических локальных изменений (стрелка).

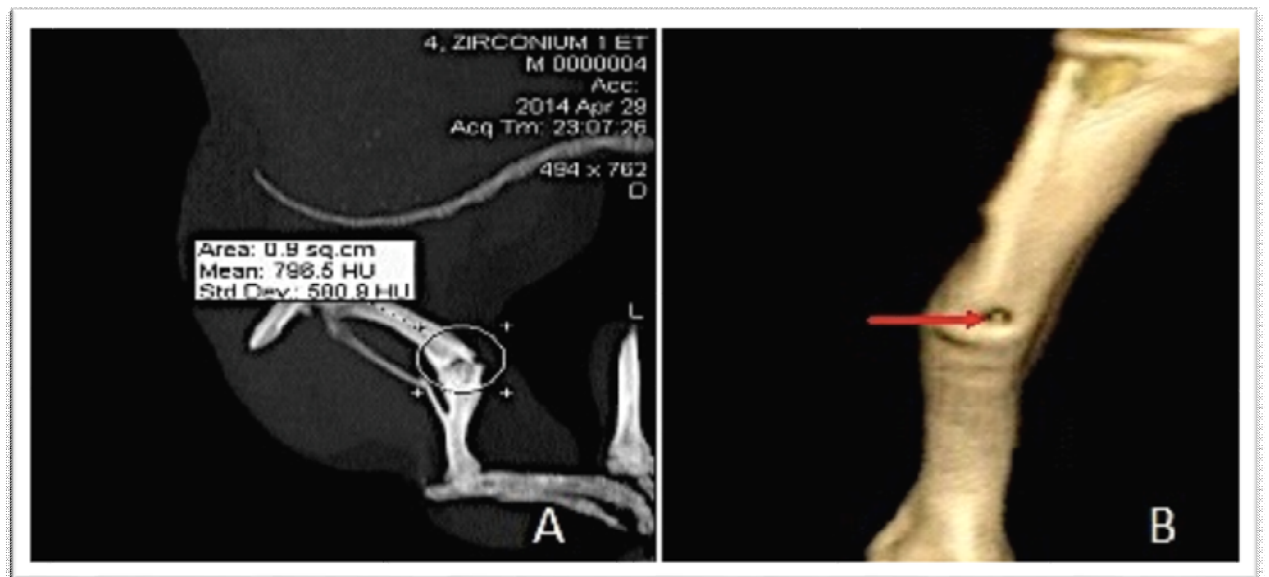
Рисунок 14 – Компьютерная томограмма задней конечности крысы

С целью оценки воздействия вариантов покрытий на костную ткань были проведены томоденситометрические исследования зоны имплантации в средней трети большеберцовых костей крыс на сроке в девяносто дней. Для снижения фоновых помех, имплантаты перед исследованием удалялась.



Примечание: **A** - измерение плотности большой берцовой кости по MPR; **B** - 3D моделирование большой берцовой кости крысы опытной II группы (стрелка).

Рисунок 15 – Томограмма задней конечности крысы



Примечание: **A** - измерение плотности большой берцовой кости по MPR. Опытная III группа крыс с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и циркония; **B** - 3D моделирование большой берцовой кости.

Рисунок 16 – Компьютерная томограмма задней конечности крысы

Контрольной группой послужили пять интактных животных. Результаты исследований показали, что плотность диафизов больших берцовых костей этих крыс составила $1181,4 \pm 67,6$ HU (единиц Хаунсфилда).

У животных I группы-сравнения с имплантатами из медицинской стали без покрытия визуализировалось отверстие с четкими, ровными краями, без признаков деструктивного изменения (рис. 13). Плотность в зоне

непосредственного контакта была приближена к показателям интактной кости и составила $997,1 \pm 63$ HU (рис. 14).

У животных II группы (имплантаты из медицинской стали с покрытием из нитридов титана и гафния), как и в I группе-сравнения, вокруг зоны расположения проволоки визуализировались ровные, четкие края отверстия. Плотность кости в зоне контакта составила $1126,4 \pm 94,9$ HU (рис. 14), что соответствовало показателям интактной кости.

У животных в опытной III группе (с имплантатами из медицинской стали с покрытием TiN+ZrN) наблюдались незначительные дефекты костной ткани с признаками её разряжения. Плотность костной ткани в зоне контакта в среднем составила $797,3 \pm 26,5$ HU (рис. 15).

В итоге, по данным МСКТ имплантаты из стали с покрытием нитридами титана и циркония вызывают формирование регенерата, менее плотного на 32,6% чем показатели интактной кости. «Дальнейшее их нахождение в костной ткани может сопровождаться патологическим переломом. При использовании имплантатов из стали с покрытием нитридами титана и гафния плотность костной ткани в итоге не отличалась от таковой у интактной кости, что свидетельствует о биологической совместимости данного вида материала» [Гатина Э. Б. с соавт., 2015].

3.5. Морфологические исследования локального влияния имплантатов на костную ткань в условиях индуцированной травмы

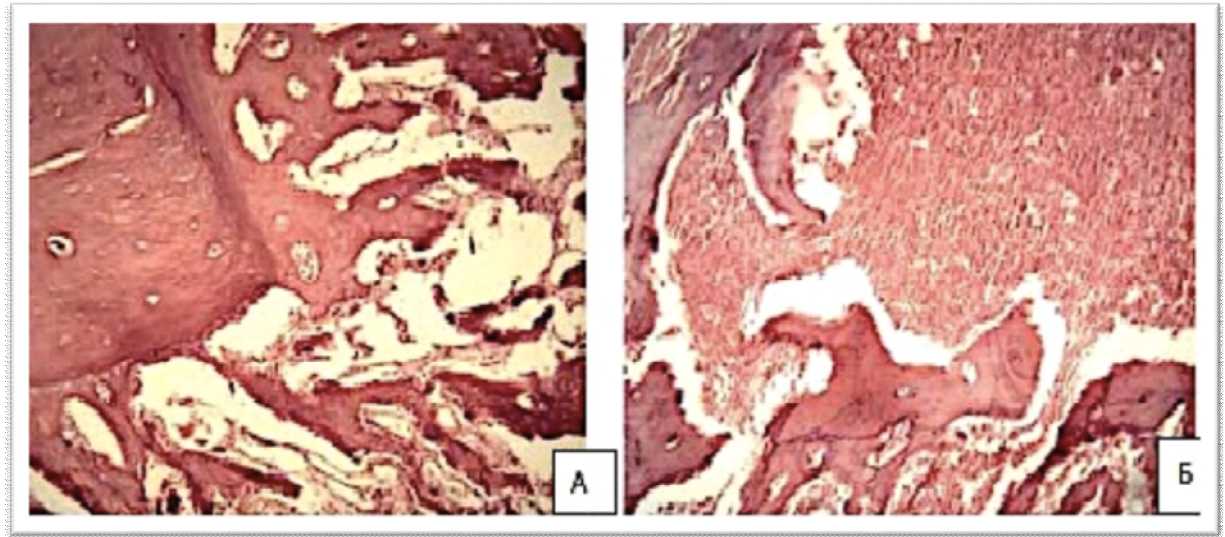
Для оценки непосредственного воздействия рецензируемых имплантатов на тканевые структуры крыс были проведены гистологические исследования костной ткани большеберцовых костей на каждом сроке наблюдения. По окончании очередного этапа, животных выводили из эксперимента путем декапитации, изымали участки большеберцовых костей, включающих зону непосредственного контакта с имплантатами. На микротоме изготавливались гистологические срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивались по методу Ван Гизон или гематоксилином и эозином.

Повреждение и введение инородного материала в ткани, в т.ч. костную, сопровождается стадийным ответом, включающим реактивную воспалительную фазу и развитие грануляций, занимающую дни; репаративную фазу, длящуюся неделями, и фазу ремоделирования костной ткани продолжительностью до нескольких месяцев или лет [Ирьянов Ю. М., Ирьянова Т. Ю., 2012].

На ранних сроках наблюдения (десятые сутки) в области контакта с имплантатами из медицинской стали (12X18H9T) выявлены соединительнотканые структуры с разрастанием коллагеновых волокон и явлениями остеогенеза. Формировались костные балки с поперечными перемычками, а пространство между ними заполняла рыхлая волокнистая соединительная ткань, что свидетельствовало о формировании ретикулофиброзной кости. «На данном этапе, практически во всех случаях отсутствовали участки грануляционной и хрящевой ткани, а также очаги некроза» [Ахтямов И. Ф., 2015; Манирамбона Ж. К., 2015].

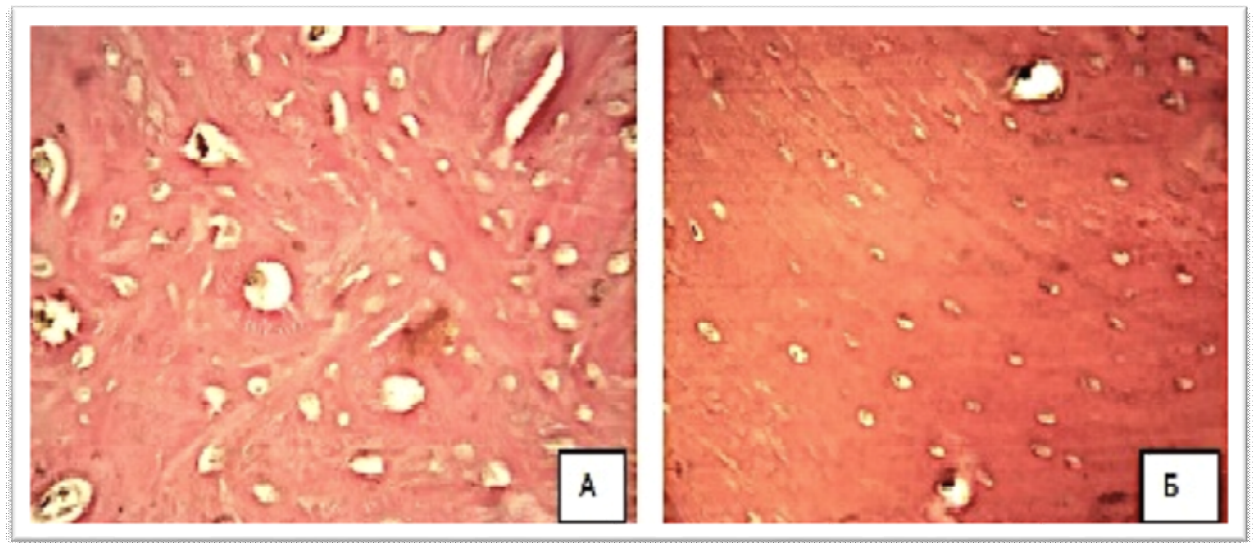
Воспалительная клеточная реакция либо не проявлялась, либо была представлена отдельными небольшими лимфогистиоцитарными инфильтратами. Полученные результаты согласуются с данными литературы, описывающими исследования процессов «остеорегенерации вокруг никелидтитановых имплантатов, где в первых десять суток послеоперационного периода в остеоиде зоны остеоинтеграции выявляется сеть коллагеновых волокон с локализацией функционально активных остеобластов» [Ильин А. А., 2002; Мухаметов Ф. Ф., 2008].

На тридцатые сутки эксперимента в исследуемых образцах присутствовала сформированная грубоволокнистая кость (рис. 17). Костные трабекулы по краям перфоративного отверстия резорбировались с началом перестройки грубоволокнистой кости в пластинчатую (рис. 18). Новые трабекулы в костном мозге развивались параллельно с заполнением жировой ткани клетками гематогенного происхождения. Это согласуется с результатами, приведенными в [Манирамбона Ж. К., 2015], где на подобном сроке происходила васкуляризация регенерата, который окружает имплантат.



Примечание: А – перестройка ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую кость. Гематоксилин и эозин. Об. 10, Ок. 20; Б – костный мозг: развитие трабекул и заполнение жировой ткани клетками гематогенного происхождения. Гематоксилин и эозин. Об. 10. Ок. 20.

Рисунок 17 – Микроморфология зоны имплантации. Тридцатые сутки. I группа сравнения (имплантаты из стали 12Х18Н9Т)

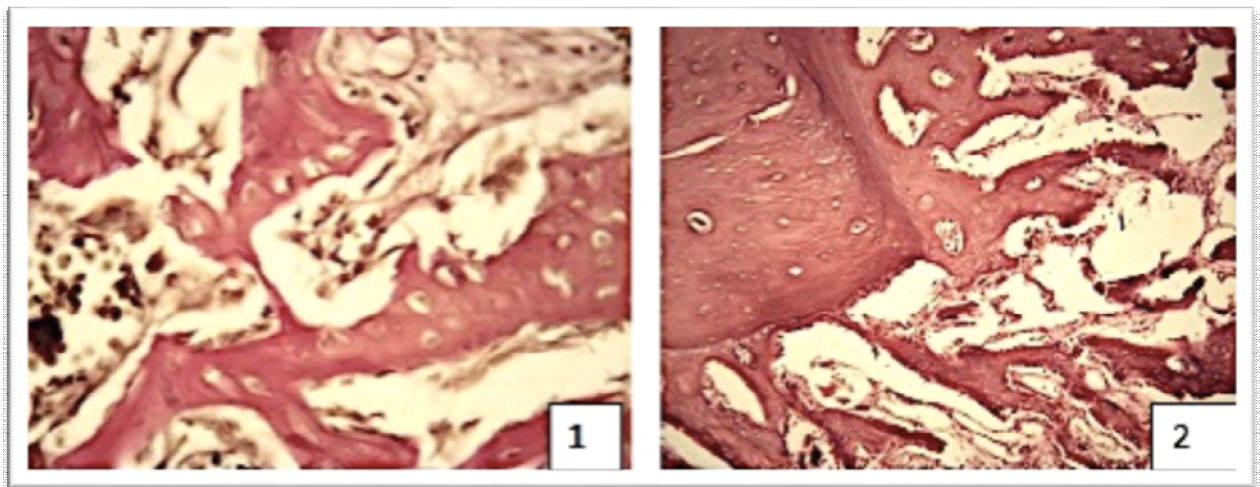


Примечание: А и Б – пластинчатая кость с развитой системой гаверсовых каналов. По Ван Гизон. Об.10, Ок.40.

Рисунок 18 – Микроморфология зоны имплантации. Шестидесятые сутки. I группа сравнения (имплантаты из стали 12Х18Н9Т)

По границе с имплантатами на шестидесятые сутки была сформирована пластинчатая кость с развитой системой гаверсовых каналов и восстановленным костным мозгом. К концу исследования картина оставалась аналогичной [Kabirov G. et al., 2015].

В опытной II группе (TiN+HfN) динамика трансформации костной ткани в целом была подобна изменениям у животных группы сравнения. На десятые сутки отмечено формирование грубоволокнистой (ретикулофиброзной) кости балочного строения, а в последующие периоды эксперимента – трансформация её в пластинчатую кость (рис. 19). На девяностые сутки определялась выраженная картина регенерации костного мозга и отсутствие каких-либо изменений по сравнению с шестидесятыми сутками наблюдений. Участки грануляционной и хрящевой ткани, очаги некроза и воспаления отсутствовали (рис. 20).



Примечание: 1 – ретикулофиброзная кость балочного строения. 10-е сутки эксперимента. Ван Гизон Об. 10, ок. 40. 2 – перестройка грубоволокнистой кости в пластинчатую кость. Окраска гематоксилином и эозином. х 200.

Рисунок 19 –микроморфология зоны имплантации. Опытная II группа. Тридцатые сутки эксперимента.

Для процесса заживления дефекта на границе с имплантатом из медицинской стали с покрытием нитридами титана и циркония (опытная III группа) характерна задержка регенерации, как кости, так и костного мозга. Снижение темпов регенерации связано с прохождением фазы формирования хрящевой ткани и воспаления с деструкцией кости (рис. 21).

Таким образом, в I и II группах наблюдения процессы регенерации поврежденного участка кости протекали без осложнений и в более ранние сроки. Воспалительная клеточная реакция либо отсутствовала, либо была представлена отдельными небольшими лимфогистиоцитарными инфильтратами.

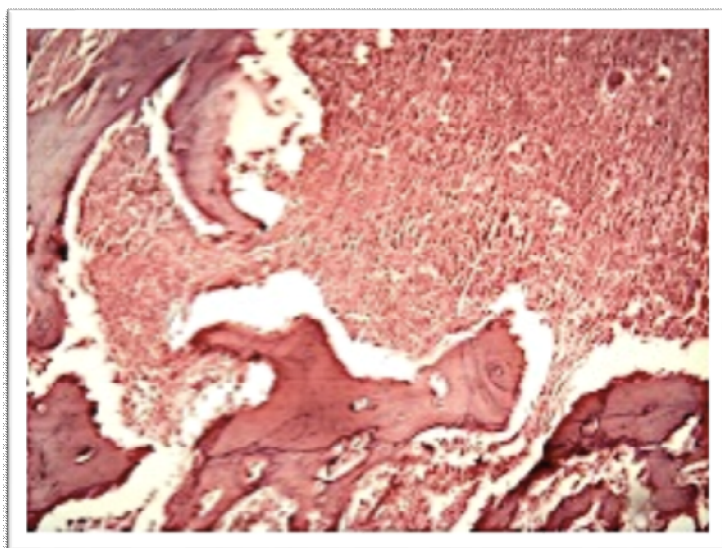
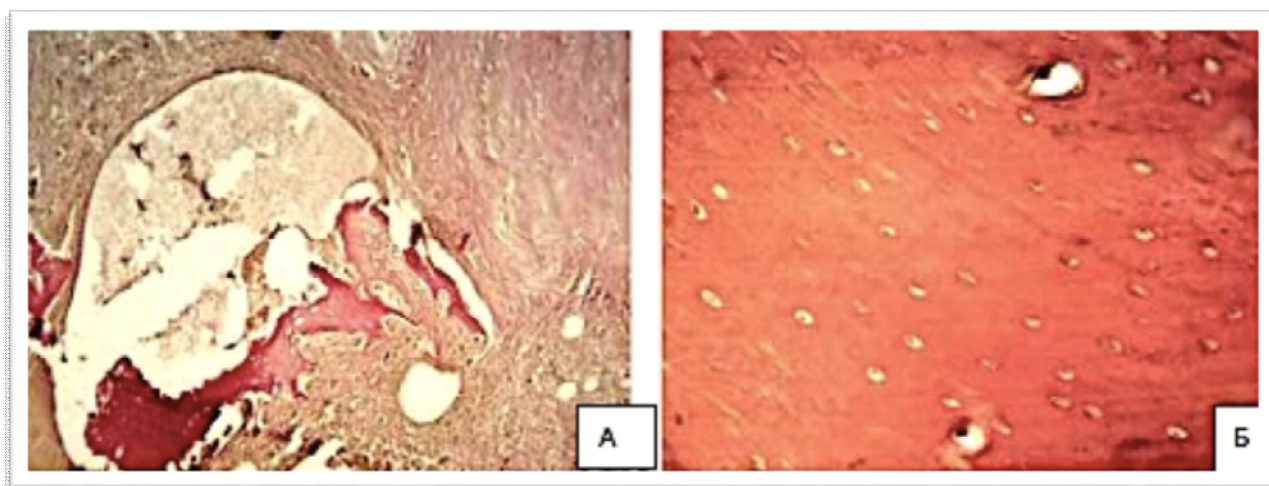


Рисунок 20 – Микроморфология зоны имплантации животных основной группы II (имплантаты с покрытием нитридами титана и гафния). 13-е сутки эксперимента. Костный мозг: развитие трабекул и заполнение жировой ткани клетками гематогенного происхождения. Окраска гематоксилином и эозином. х 200



Примечание: А – материал животных основной группы III (TiN+ZrN). Деструкция, некроз и лизис костной ткани. По Ван Гизон. Об. 10, Ок. 20. Б – основная группа II (TiN+HfN). Зрелая пластинчатая кость с гаверсовыми каналами. По Ван Гизон. Об. 10, Ок. 40.

Рисунок 21 – Микроморфология зоны имплантации. Девяностые сутки эксперимента

На тридцатые сутки эксперимента в этих группах фиксировалась сформированная грубоволокнистая кость, регистрировалась перестройка грубоволокнистой кости в пластинчатую, а жировая ткань костного мозга уже заполняется клетками гематогенного происхождения. Уже на шестидесятые сутки на границе с имплантатами была сформирована пластинчатая кость с развитой системой гаверсовых каналов и восстановлением костного мозга. Таким образом,

в вышеуказанных группах процессы восстановления поврежденной кости протекали без осложнений и на ранних сроках. В отличие от них в группе с покрытием нитридами титана и циркония процессы остеорегенерации характеризовались явлениями воспаления, некроза, и образования хрящевой ткани.

Результаты комплексных исследований свидетельствуют, что «использование имплантатов с покрытием нитридами сверхтвердых металлов неоднозначно отражается на состоянии организма животных. Так, наноструктурированное покрытие из нитридов титана и циркония оказывает негативное влияние на подопытных крыс» [Манирамбона Ж. К., 2015], хотя этот вариант часто используют в других отраслях медицины, в т. ч. стоматологии. Во всех отношениях «нейтральное воздействие на общее состояние организма и положительные локальные проявления в области послеоперационной раны вызвал вариант покрытия имплантата с использованием смеси нитридов титана и гафния» [Манирамбона Ж. К., 2015].

Как и приведенные выше исследования, так и морфологический анализ, подтвердил, что восстановление кости и костного мозга происходило «в более ранние сроки и без осложнений в группе с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и гафния» [Манирамбона Ж. К., 2015], что обосновывает целесообразность их применения в травматологии и ортопедии.

Глава 4. КЛИНИЧЕСКОЕ АПРОБИРОВАНИЕ ВНУТРИКОСТНЫХ ИМПЛАНТАТОВ С ПОКРЫТИЕМ НИТРИДАМИ ГАФНИЯ И ТИТАНА

4.1. Дизайн клинического этапа исследования

После проведения успешных доклинических испытаний и получения разрешения Росздравнадзора на клиническую фазу исследования было принято решение о предварительном апробирования имплантатов с рецензируемым покрытием. Для решения этой задачи были выбраны три варианта погружных конструкций: спицы, Г-образные пластины и винты.

На этом этапе исследования необходимо было решить ряд вопросов:

1. Исследования должны быть проведены в сравнительном аспекте. Для этого имплантация проводилась двум группам пациентов однотипными фиксаторами из медицинской стали: с испытуемым покрытием нитридами титана и гафния в основной и без такового – в группе сравнения.

2. Группы должны быть равнозначны и сопоставимы по патологии, возрасту и половой принадлежности. Число пациентов должно быть репрезентативно для статистической обработки.

3. Патология костно-суставной системы была подобрана по следующим критериям: вмешательства должны быть однотипны, должны предусматривать остеосинтез фрагментов перечисленными вариантами внутрикостных фиксаторов, с возможностью клинико-лабораторного, рентгенологического контроля на сроке не менее трех месяцев и необходимости удаления фиксаторов с оценкой их внешнего вида [Ахтямов И. Ф., 2015].

Этим критериям отвечают пациенты с дегенеративно-дистрофическими поражениями тазобедренного сустава: врожденный вывих ВВБ) и подвывих бедра (ПВБ), врожденная соха-вага, болезнь Легга-Кальве-Пертеса. 28-ми пациентам произведена реконструкция тазобедренного сустава, включавшая корригирующую межвертельную остеотомию (КОБ) бедренной кости (31 вмешательство, поскольку у трех пациентов – на обоих бедренных костях). Деторсионно-варизирующая остеотомия была произведена на 28 суставах, а деторсионно-вальгизирующая – на трёх. Основную группу составили 14

пациентов (15 оперированных суставов) в возрасте трёх – тринадцати лет. Средний возраст составил 6,7 лет. В группу сравнения вошли 14 пациентов (16 оперированных суставов), того же возраста.

Таблица 5 – Виды оперативных вмешательств, выполненных в ходе апробирования рецензируемых остеофиксаторов

Контингент	КОБ	КОБ+ОТ по Солтеру	КОБ+ОТ тройная	КОБ+ОТ+ОВ ВВБ	Всего
Основная группа	1	2	2	10	15
Группа сравнения	2	2	4	8	16
Всего	3	4	6	18	31

В 28 случаях вмешательство включало и один из вариантов остеотомии таза (ОТ): либо остеотомия таза по Солтеру (8 случаев), либо тройная остеотомия таза (20 случаев). В 18 случаях было произведено сочетанное с коррекцией элементов сустава открытое вправление (ОВ) головки бедренной кости в вертлужную впадину (таблица 5). В итоге, при 31 остеотомии бедренной кости были установлены пластины и фиксирующие её винты (15 случаев в основной группе и 16 случаев в группе сравнения), а в 28-ми случаях использованы по 2-3 спицы для фиксации фрагментов надацетабулярной области (по 14 вмешательств в каждой группе).

По завершении стационарного этапа лечения (10–14 дней), пациенты выписывались из стационара в кокситной гипсовой повязке.

Через шесть-восемь недель после реконструктивной операции, гипсовая повязка снималась и проводилась контрольная рентгенография тазобедренных суставов с оценкой корректности формы и взаимоориентации элементов сустава. Для исследования важным фактором являлась оценка плотности костного регенерата между фрагментами подвздошной кости в месте её остеотомии. Поскольку к этому периоду, как правило, достигалось формирование костной мозоли между фрагментами костей таза и первичная фиксация головки бедра в вертлужной впадине, спицы удалялись из крыла подвздошной кости. Пациенту назначалась реабилитация с ограничением нагрузки на оперированную

конечность. Через шесть месяцев амбулаторного лечения удалялись пластина и винты, фиксировавшие фрагменты бедренной кости. Таким образом, имелась реальная возможность проводить наблюдение и клинико-лабораторный контроль за пациентами на этапах стационарного и амбулаторного лечения.

Удаленные конструкции оценивались на степень сохранности рецензируемого покрытия.

4.2. Техника оперативного вмешательства и варианты остеосинтеза при различных видах дегенеративно-дистрофических поражениях суставов

Оперативные вмешательства заключались в следующем:

1. При варусной деформации проксимального отдела бедренной кости производилась межвертельная деторсионно-вальгизирующая остеотомия бедренной кости с фиксацией фрагментов Г-образной пластиной и тремя внутрикостными винтами.

2. При подвывихе бедренной кости проводилась деторсионно-варизирующая остеотомия бедра с последующей фиксацией Г-образной пластиной и тремя внутрикостными винтами. Во всех наблюдениях коррекция бедра при его врожденном подвывихе проводилась в сочетании с коррекцией тазового компонента.

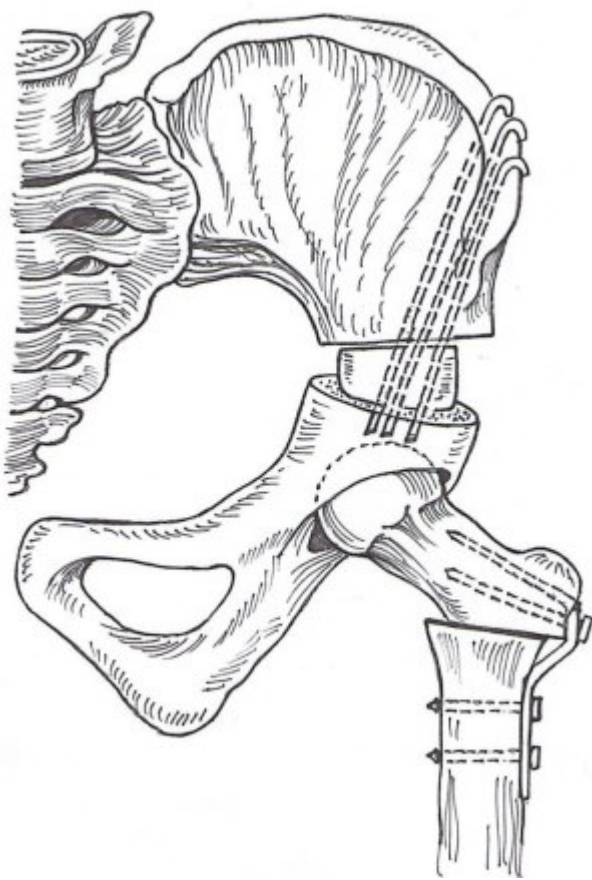
3. При необходимости коррекции тазового компонента, производилась остеотомия надытабуглярной области по Солтеру или тройная остеотомия таза. В этом случае фиксация фрагментов подвздошной кости производилась двумя-тремя спицами внесуставно.

4. В случаях врожденного вывиха бедренной кости реконструкция бедренного и тазового компонентов сустава завершалась открытым вправлением головки бедренной кости с одновременной фиксацией фрагментов подвздошной и головки бедренной костей.

Корректирующая межвертельная остеотомия бедренной кости

Показания: вальгусно-варусная и ротационная деформация проксимального отдела бедренной кости.

Техника оперативного вмешательства. В положении пациента на боку, наружным доступом обнажали вертельную область бедренной кости. В межвертельной области бедренной кости внесуставно производили механической пилой поперечную остеотомию. В зависимости от величины вальгусной или варусной деформации проксимального отдела, иссекали клина нужного размера из межвертельной области бедренной кости. Относительно друг друга ориентировали фрагменты бедренной кости с формированием шейчно-диафизарного угла величиной $120\text{--}125^\circ$ и угла антеторсии в $10\text{--}15^\circ$. В шейку бедренной кости со стороны большого вертела вводили клинок Г-образной пластины и фиксировали её накладную часть к дистальному фрагменту бедренной кости тремя внутрикостными винтами (рис. 22). Рану дренировали и ушивали послойно наглухо. На шесть недель накладывали фиксирующую кокситную гипсовую повязку.



А



Б

Рисунок 22 – А - схема корригирующей остеотомии бедренной кости с фиксацией Г-образной пластиной и внутрикостными винтами и остеотомии таза

по Солтеру с остеосинтезом спицами; **Б** – рентгенограмма левого тазобедренного сустава после межвертельной деторсионно-варизирующей остеотомии бедра и остеотомии таза по Солтеру

Подвздошная остеотомия таза по Солтеру (Salter)

Показания: дисплазия крыши вертлужной впадины у пациентов до 6-7 летнего возраста с величиной ацетабулярного индекса не выше 35° – 40° .

Техника операции. Положение больного – на противоположном боку. Наружно-боковой доступ к тазобедренному суставу. Поднадкостнично выделялся перешеек подвздошной кости. Пилой Джильи выполнялась его остеотомия. Однозубым крючком или костодержателем ацетабулярный фрагмент таза ротировался кнаружи и кпереди. Полученное положение фиксировалось двумя - тремя спицами Киршнера, проведёнными в расходящихся направлениях через крыло подвздошной кости и ацетабулярный фрагмент таза. Рана дренировалась и послойно ушивалась Производилась контрольная рентгенография.

Тройной остеотомии таза

Показания: дисплазия тазобедренного сустава при скошенности крыши вертлужной впадины более 35° – 40° .

Техника операции. Положение больного – на противоположном боку. Под противоположную ягодицу пациента подкладывался валик, что придавало тазу косое положение и облегчало доступ к лонной кости. Наружно-боковым доступом выделяли перешеек подвздошной кости и пилой Джильи выполняли (аналогично выше описанной технологии) подвздошную остеотомию таза.

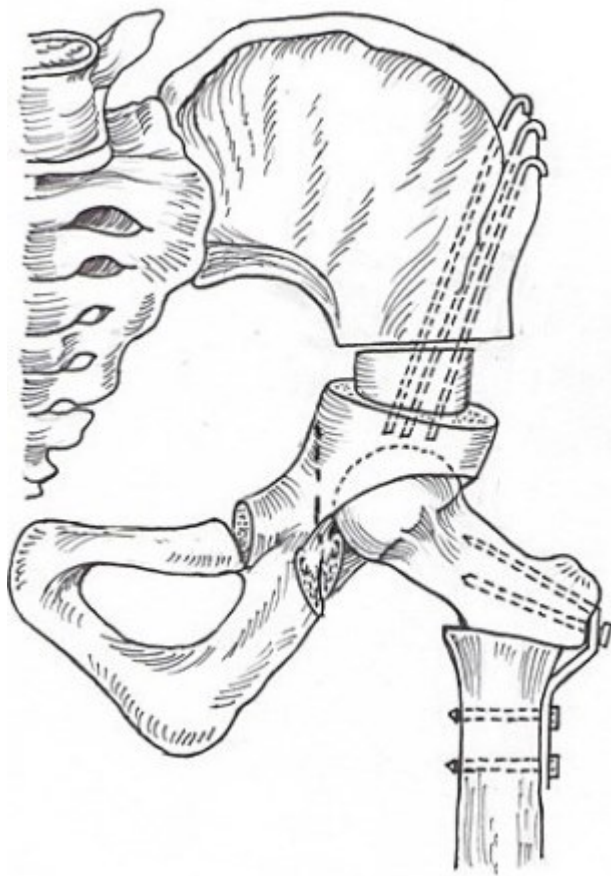
Далее поднадкостнично выделяли и пересекали верхнюю ветвь лонной кости. Для облегчения доступа, оперируемую нижнюю конечность сгибали в тазобедренном суставе на 10° - 15° .

Поднадкостнично выделяли место слияния вертлужной впадины с лонной костью с обязательной идентификацией лонного гребня. Долотом или механической пилой выполняли остеотомию лонной кости.

Следующим этапом выполняли выделение и пересечение седалищной кости.

Убедившись в достаточной лабильности сформированного фрагмента таза, производили транспозицию вертлужной впадины.

Операция осуществлялась из одного наружно-бокового доступа и в зависимости от конкретной анатомической ситуации сочеталась с артротомией, открытым вправлением и остеотомией бедренной кости. Костные фрагменты фиксировали двумя-тремя спицами, проведенными от передней верхней ости подвздошной кости в сторону надацетабулярной области (рис. 23).



А



Б

Рисунок 23 – А – схема тройной остеотомии таза с фиксацией фрагментов тремя спицами в сочетании с корригирующей остеотомией проксимального отдела бедренной кости и остеосинтезом Г-образной пластиной и внутрикостными винтами; Б – рентгенограмма левого тазобедренного сустава после проведения корригирующей тройной остеотомии таза и межвертельной остеотомии бедренной кости с остеосинтезом фрагментов погружными фиксаторами

В случаях вправления врожденного вывиха бедренной кости, производили артротомию, удаляли рубцы из вертлужной впадины и вправляли головку бедра.

В этом случае, головка бедренной кости фиксировалась одной из спиц, проходящих через надацетабулярную область.

Рана дренировалась и послойно ушивалась. Накладывали полуторную тазовую гипсовую повязку на шесть недель.

4.3. Общая и локальная реакция организма пациента на остеосинтез бедренной и подвздошной костей после их реконструкции

Как было сказано выше, все пациенты были разделены на две равные группы. В основную группу вошли пациенты с фиксаторами из медицинской стали с покрытием нитридами титана и гафния. В адекватную группу сравнения были включены пациенты, зоны остеотомий которых фиксировали имплантатами из медицинской стали без покрытия.

При повторной госпитализации, снималась гипсовая повязка и обязательно удалялась спица, фиксирующая головку бедренной кости (при первичном вправлении врожденного вывиха бедра). После рентгенографии тазобедренного сустава и оценки репаративного процесса в зоне остеотомий таза, показано было и удаление спиц, фиксирующих фрагменты таза. Каждому пациенту проводилась начальная разработка движений в суставах оперированной конечности, однако в случаях первичной остеотомии таза, пациентам разрешалось садиться лишь с четвертого месяца. На сроке шесть месяцев после реконструкции сустава удалялись пластина и винты из бедренной кости. Полноценная нагрузка после остеотомии бедра разрешалась через четыре – шесть месяцев.

Общая реакция организма оценивалась по:

- температуре тела,
- выраженности, продолжительности послеоперационного болевого синдрома;
- результатам лабораторной диагностики (гематология, биохимия крови).

Местные проявления фиксировались по:

- характеру заживления послеоперационной раны;
- состоянию кожных покровов, окружающих рану;

- динамике изменений репаративного процесса в области проведенной остеотомии (рентгенография);

- состоянию «костного ложа» и окружающих тканей после удаления пластины, винтов и спиц;

Реакцию «агрессивной среды» организма пациента оценивали после удаления спиц, пластин и винтов по их внешнему виду, возможным изменениям цвета, наличия царапин, отслойки покрытия [Юосеф А. И., 2016].

Этапами наблюдения явились:

- стационарный этап лечения;
- шести-восьми недельный срок после операции для оценки общего состояния пациента и внешнего вида, удалённых из крыла подвздошной кости, спиц;

- шесть и двенадцать месяцев для итоговой оценки возможности полноценной ходьбы, результатов лечения и состояния удаленных фиксаторов проксимального отдела бедренной кости.

Оценивая исходы лечения пациентов с патологией тазобедренного сустава (хотя это не являлось задачей конкретного исследования) следует отметить, что все реконструктивные операции завершились положительно.

Наблюдения проводились в течение всего стационарного и раннего послеоперационного этапов лечения. **Общая реакция организма детей на оперативное вмешательство** была практически идентична, поскольку они активно реагируют на боль и кровопотерю, которая в среднем составляла в зависимости от объема реконструкции сустава от 150 до 200 мл., что суммировалось с кровопотерей по дренажам.

В ходе наблюдения мы не отметили значимой разницы в величине послеоперационного подъема (в среднем - $38,1 \pm 0,4$ °C) температуры тела, причем продолжительность гипертермии обычно не превышала 3-5 дней. Реакция паховых лимфатических узлов была идентична как в основной, так и группе сравнения. В этот период болевой синдром купировался каждому из больных на протяжении трёх дней опиоидами, а далее нестероидными

противовоспалительными препаратами. Разницы в общей реакции организма на вариант фиксации не было ни до, ни после удаления конструкции. Это позволило судить об аналогии фиксирующих свойств испытуемых имплантатов в обеих группах.

Местная реакция тканей зоны оперативного вмешательства

Заживление послеоперационной раны показательно для оценки биоинертности имплантата, что и доказали наши наблюдения. В двух случаях (12,5%) использования спиц из медицинской стали без покрытия наблюдался длительный период заживления верхнего края раны. Именно в этой области располагаются дистальные отделы спиц фиксирующих кость. Отделяемое из раны не носило гнойный характер, но явно определялась локальная зона воспаления. Инфицирование было поверхностным и не распространялось на параартикулярные ткани. Несомненно, что постоянно существовал риск инфицирования и возможного нагноения послеоперационной раны. Это вынудило нас продлить срок антибиотикопрофилактики цефалоспорины первого поколения до пяти дней. Возросли сроки заживления раны в целом, а так же сроки нахождения пациентов в стационаре на три и пять дней соответственно. В основной группе в каждом случае заживление проходило первичным натяжением. Отсутствовали признаки воспаления и отделяемого из раны. Ни в одном случае исхода лечения мы не имели проблем с фиксацией проксимального отдела бедренной кости пластинами и винтами как в основной, так группе сравнения [Ахтямов И.Ф., 2015].

Оценка остеорепаративного процесса методами лучевой диагностики

Срастание мест остеоклазии таза и бедра оценивалось по рентгенограммам на сроке 1,5 и 6 месяцев после операции. Положительные результаты анализа рентгенограмм в передней и аксиальной проекциях, являлись основанием для госпитализации пациента и удаления фиксирующих конструкций на бедренной кости.

Восьмерым пациентам группы сравнения и каждому в основной группе было проведена компьютерная томография тазобедренных суставов после

удаления пластины и винтов из проксимального отдела бедренной кости. Учитывая, что спицы удалялись из крыла подвздошной кости ранее, мы обеспечивали полноценную визуализацию места остеотомии таза и бедра без возможных фоновых помех от металлических конструкций.

По данным рентгеновской томоденситометрии, проведенной на рентгеновском томографе после удаления металлических фиксаторов, плотность регенерата бедренной и тазовой костей на равных сроках (в среднем 6,5 месяцев) оказалась значимо выше на 9,1% в основной группе.

Результаты оценки «костного ложа» и окружающих тканей после удаления имплантатов

Изменений во внешнем виде покрытия (нитридами титана и гафния) после удаления спиц на сроке шесть-восемь недель из крыла подвздошной кости не выявлено. Идентичная картина была характерна и для фиксаторов (винтов и пластины) проксимального отдела бедренной кости. Разницы в цвете, наличии царапин и отслойки покрытия на винтах и пластине мы не обнаружили, причем и при рассмотрении с использованием светового микроскопа. «Место прилегания пластины и костные каналы не имели явлений металлоза и патологической реакции надкостницы. Во всех случаях заживление послеоперационной раны после повторного вмешательства в области тазобедренного сустава (для удаления конструкции) прошло во всех случаях наблюдений без осложнений» [Ахтямов И. Ф., 2015; Юосеф А. И., 2016].

4.4. Изменения показателей крови при остеосинтезе подвздошной и бедренной костей фиксаторами с покрытием нитридами титана и гафния и без такового

4.4.1 Гематологический анализ

Гемоглобин (HGB) и содержание в крови эритроцитов (RBC) (Таблица 6).

Стандартным явлением, оказалось снижение показателей красной крови на ранних сроках наблюдения в обеих группах после оперативного вмешательства. Количество эритроцитов у пациентов основной группы уменьшилось на $0,9 \times 10^{12}$ /л, а гемоглобина на 2,3 г/дл. В группе сравнения они снизились на

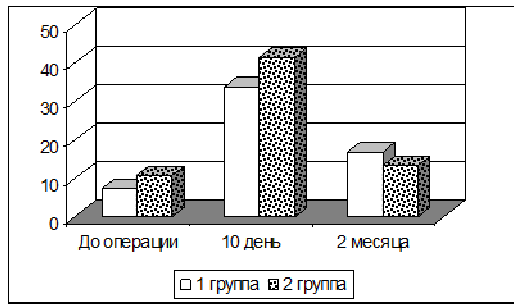
1,2x10¹²/л и 2,14 г/дл соответственно. Минимальный уровень кровопотери во время оперативного вмешательства и по дренажам в первые дни характерен для современных подходов в хирургии тазобедренного сустава. Не вызывает удивления, что на двухмесячном, отдаленном в нашем исследовании, сроке наблюдения эти показатели достигли нормальных значений

Таблица 6 – Изменения основных показателей крови в ходе исследования

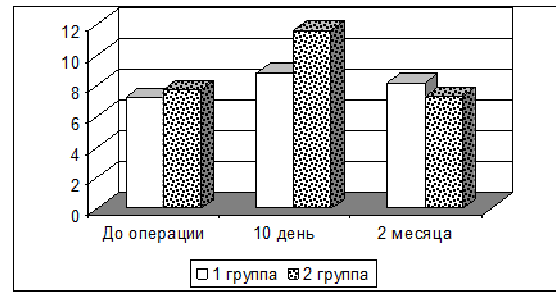
Показатели крови	Сроки обследования							
	До операции		1 день		10 дней		2 мес.	
	I гр. M±m	II гр. M±m	I гр. M±m	II гр. M±m	I гр. M±m	II гр. M±m	I гр. M±m	II гр. M±m
СОЭ	7,2±0,69	10,7±3,9	10,8±1,8	25,4±6,8	33,7±5,1	41,5±4,4	16,8±5,2	13,3±4,0
WBC	7,2±0,4	7,7±0,6	11,9±0,9	13,6±1,2	8,8±0,7	11,6±0,6	8,2±1,2	7,3±0,8
RBC	4,5±0,1	4,7±0,2	4,01±0,1	3,9±0,2	3,6±0,2	3,5±0,1	4,5±0,2	4,9±0,4
HGB	12,4±0,2	12,8±0,3	11,2±0,3	10,7±0,5	10,0±0,4	9,5±0,5	12,0±0,5	11,9±0,2
LYM	3,6±0,2	3,12±0,3	2,3±0,1	2,07±0,2	3,0±0,4	3,5±0,5	4,3±0,9	2,1±0,4
Пал	1,2±0,2	1,0±0,3	3,2±0,4	3,6±0,9	2,6±0,5	2,9±0,7	2,0±0,4	2,5±0,7
Cer	39,6±3,7	50,6±4,2	70,3±2,4	72,2±2,6	54,8±3,3	61,4±2,9	42,1±6,2	46,4±4,7
Эоз	1,8±0,3	1,6±0,4	0,6±0,2	2,2±1,6	2,1±0,6	3,1±1,6	1,2±0,3	1,7±0,3
GLU	4,7±0,1	4,9±0,1	–	–	–	–	4,7±0,2	4,6±0,3
UREA	4,2±0,5	4,8±0,6	–	–	–	–	4,6±0,6	4,4±0,3
AST	33,2±2,7	29,3±3,4	–	–	–	–	32,9±5,6	22,2±3,1
ALT	21,6±3,0	17,9±2,0	–	–	–	–	24,9±5,3	17,4±1,6
ALB	39,3±10,4	68,2±12,6	–	–	–	–	58,6±5,5	76,4±1,7
TBL	8,5±0,9	11,8±3,3	–	–	–	–	7,3±0,8	8,4±1,4
T-prot	77,0±2,0	79,9±1,9	–	–	–	–	78,6±2,2	79,3±4,7

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

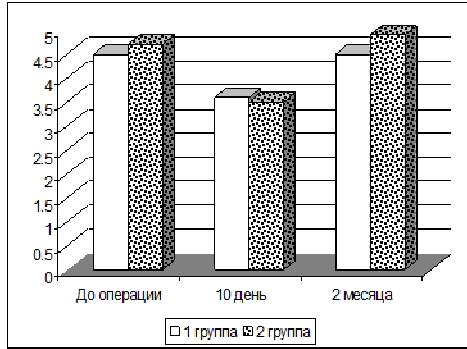
В основной группе при анализе лабораторных показателей отмечено повышение исходных показателей СОЭ в среднем на 3,6 мм в час по сравнению с группой сравнения (рис. 24).



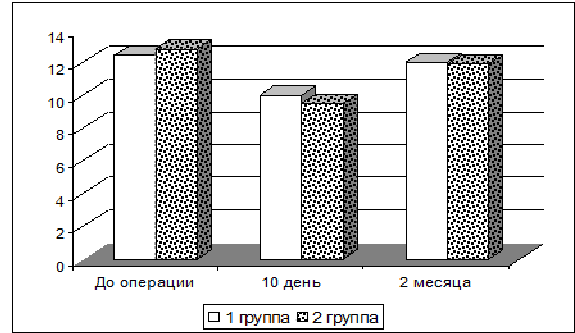
СОЭ



WBC



RBC



HGB

Рисунок 24 – Сравнительный уровень основных показателей крови у пациентов рецензируемых групп на этапах исследования

«В первые сутки после вмешательства наблюдается противоположная картина, заключающаяся в усилении скорости оседания эритроцитов до 14,6 мм в час в группе сравнения. Подобное явление характеризует лишь первичную реакцию ребенка на хирургическую агрессию» [Юосеф А. И., 2016]. На десятые сутки после вмешательства, наблюдалось спадание отека в области послеоперационной раны, что характеризует прохождение периода острого реактивного воспаления. Однако повышенный уровень СОЭ сохранялся, причем разность достигла в среднем 7,8 мм в час с преобладанием в группе сравнения. На сроке в два месяца наблюдалась тенденция к нормализации и этого показателя с минимальным недостоверным преобладанием в основной группе (в среднем на 3,5 мм в час).

Количество лейкоцитов (WBC).

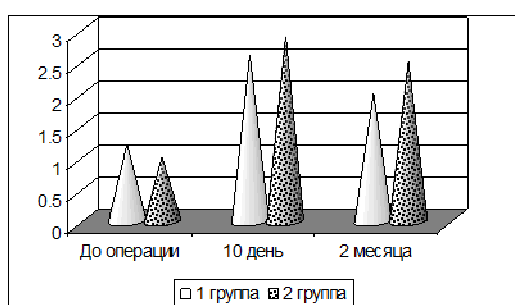
Непосредственно после операции рост числа лейкоцитов характерен для пациентов обеих групп, но в основной на $4,6 \times 10^9/\text{л}$, тогда как в противоположной - на $5,8 \times 10^9/\text{л}$, по сравнению с дооперационными показателями. Лейкоцитоз снизился к десятым суткам и отличался от стартовых показателей лишь на

$1,6 \times 10^9/\text{л}$ и $3,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно [Алиев Э. И. с соавт., 2016]. Содержание лейкоцитов в крови пациентов на сроке два месяца полностью нормализовалось. Основные показатели красной крови представлены на рисунке 25.

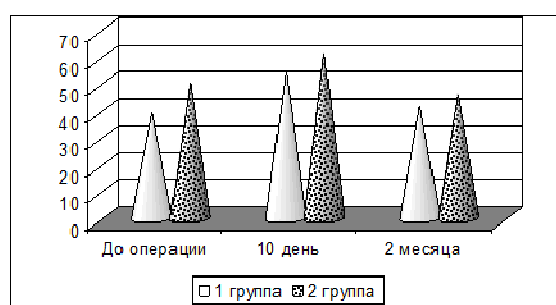
Анализ процентного содержания лейкоцитов в крови (лейкоформула).

- Палочкоядерные нейтрофилы.

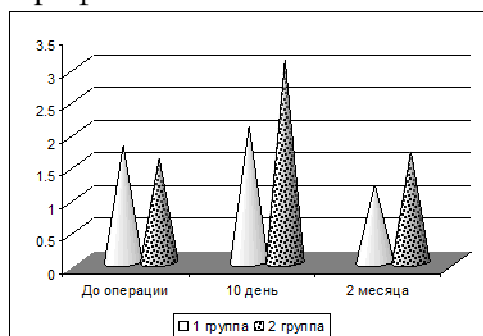
Стационарный этап лечения не дал изменений в этом показателе лейкоформулы. Отсутствие воспалительного процесса выразилось минимальными колебаниями нейтрофилов в пределах 1,0-3,5%, при норме 1-4%.



Палочкоядерные нейтрофилы



Сегментоядерные нейтрофилы



Эозинофилы

Рисунок 25 – Сопоставление значимых показателей лейкоформулы в рецензируемых группах на этапах исследования

- Сегментоядерные нейтрофилы.

Для каждого из пациентов на первые сутки зафиксирован рост нейтрофилов, причем в основной группе в среднем на 30,7%, а в группе сравнения на 21,2%.

В период спада реактивного воспаления на операционную агрессию (десятый день наблюдения) рост сегментоядерных нейтрофилов снизился вдвое.

К двухмесячному сроку после имплантации, аналогично другим показателям, этот вид нейтрофилов пришёл в норму в обеих группах. Относительно друг друга, статистической достоверности эти изменения не имели.

- Эозинофилы.

Этот показатель является важным в характеристике аллергической реакции организма на инородный имплантат. Разумеется, что через сутки после остеосинтеза, реакции организма в этом плане не произошло. В свою очередь, на десятый день, в группе с рецензируемым покрытием фиксаторов, рост показателя составил не более 0,3%, тогда, как в группе сравнения - 2,1%. Финальная оценка через два месяца после вмешательства вновь указывает на незначительное превалирование процентного соотношения эозинофилов в группе сравнения над таковым, в основной группе (рис. 25). При этом, в обеих группах количество 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» [Юосеф А. И., 2016].

4.4.2. Биохимические показатели крови

В ходе исследования нами была проведена «оценка биохимических показателей крови до реконструкции тазобедренного сустава и остеосинтеза подвздошной, бедренных костей сравниваемыми конструкциями, а также через шесть–восемь недель, т. е. до удаления фиксирующих спиц. Показатели стационарного этапа лечения не имели принципиального значения в виду несомненного влияния оперативного вмешательства и реакции на него организма ребенка. Воздействие агрессивной среде организма пациента на имплантат в течение шести-восьми недель, вполне могло быть охарактеризовано ответной реакцией биологических маркеров крови. В этом плане, показательными были данные по аминотрансферазам и билирубину, характеризующим функциональные возможности гепатобилиарной системы организма» [Алиев Э. И. с соавт., 2016].

- Аспартатаминотрансфераза (АСТ). На анализируемых сроках в обеих группах её показатели оказались в пределах нормы (8-40 у/л). Средняя величина в основной группе составила 33, а в группе сравнения 22,2 у/л.
- Аламинаминотрансфераза (АЛТ). Как и предыдущий, этот показатель не превысил нормы (5-30 у/л), хотя и минимально различался: для основной он составил в среднем 24,9, а для группы сравнения 17,4 у/л.
- Величина общего билирубина (ТBL). Его значение в основной группе варьировало в пределах 7,3-8,5 мкмоль/л, а в группе сравнения 8,4-11,8 мкмоль/л, что соответствует нормальным показателям билирубина в крови (2-21 мкмоль/л). Нормальные значения были получены и для ряда других биохимических показателей крови. Например, уровень общего белка (Т-prot) варьировал в пределах 78,6–79 г/л, при норме 64-84 г/л.

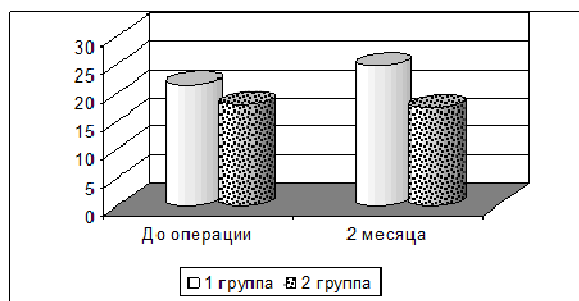
Уровень глюкозы (GLU) в крови пациентов на отдаленном сроке наблюдения составил в каждой из групп 4,6 ммоль/л. при норме 3,5 – 6,1 ммоль/л. Подобные показатели были характерны и пациентам в плане оценки мочевины (UREA), причем в основной группе её уровень не превысил 4,6, а в группе сравнения 4,4 (при нормальном уровне в 3,5–9 ммоль/л). Сопоставление биохимических показателей крови пациентов в ходе исследования представлены на рисунке 26.

Анализируя полученные результаты исследований по уровню гемоглобина и эритроцитов, «можно сделать вывод, что токсическое действие на эритропоэз покрытия спиц не оказывает, а минимальные изменения, которые наблюдались в первые дни послеоперационного периода, связаны с естественной кровопотерей во время и после оперативного вмешательства. Маркеры острого воспалительного процесса (СОЭ, лейкоцитоз, левый ядерный сдвиг) практически оставались неизменными. Колебания цифр, в пределах нормы, такого высоко специфического показателя как СОЭ, свидетельствует об отсутствии активно протекающего воспалительного процесса в послеоперационный период. Мобилизация лейкоцитов из костного мозга (депо), утилизация и миграция их в ткани (очаг повреждения) минимальны. Анализ доказал и отсутствие фагоцитарной

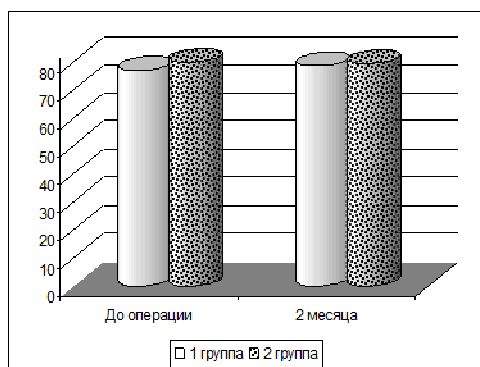
активности в отношении рецензируемого покрытия со стороны сегментоядерных нейтрофилов, основная функция которых – обнаружить, захватить и переварить с помощью гидролитических ферментов чужеродный для организма материал» [Юосеф А. И., 2016].



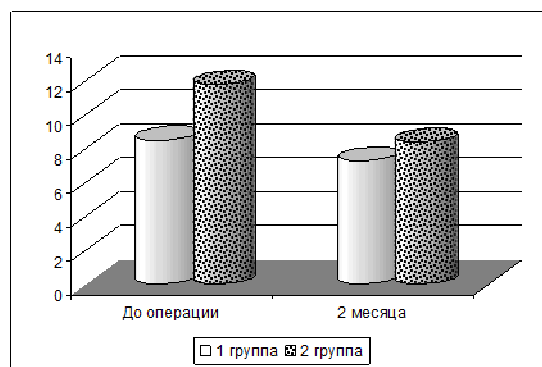
АСТ



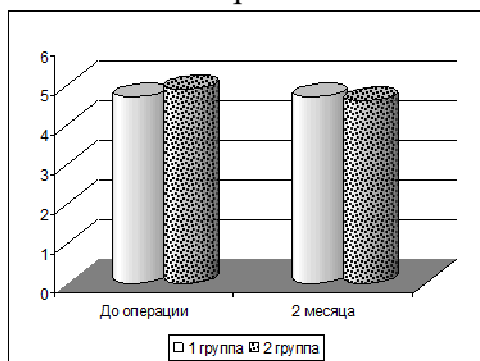
АЛТ



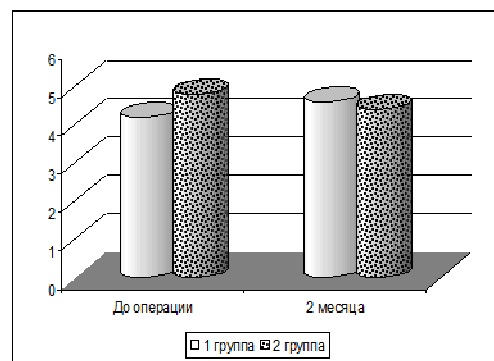
T-prot



TBL



GLU



UREA

Рисунок 26 – Сопоставление биохимических показателей крови до вмешательства и непосредственно перед удалением фиксирующих таз спиц

Таким образом, показательную сравнительную оценку нового вида покрытия остеофиксаторов удалось провести на оптимальной группе пациентов с патологией тазобедренного сустава, что позволило сравнить три вида фиксаторов одновременно.

При реконструкции подвздошной и бедренных костей общая и местная реакция организма пациентов выявили существенные различия между фиксаторами из медицинской стали с покрытием нитридами сверхтвердых металлов и без такового. К этому можно отнести реакцию тканей области операционной раны в послеоперационном периоде, показавшую биоинертность к имплантатам с покрытием нитридами титана и гафния. В группе сравнения было зафиксировано два (12,5%) случая развития поверхностной инфекции в местах выхода спиц из стали медицинского назначения.

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

Биохимические показатели на сроке до двух месяцев соответствовали нормальным значениям, что подтверждает отсутствие токсического влияния покрытия, содержащего нитрид титана и гафния на гепатобилиарную систему

«Показатели основных биологических маркеров крови после реконструктивного вмешательства на тазобедренном суставе и остеосинтеза подвздошной и бедренной костей погружными фиксаторами позволяют констатировать, что организм пациента нейтрально реагирует на наличие покрытия имплантатов нитридами титана и гафния» [Юосеф А. И., 2016].

Полученные материалы легли в основу разработки нового аппарата внешней фиксации. Целью его создания явилась минимизация риска развития аллергической реакции организма пациента при внеочаговом остеосинтезе. Основной контакт с тканями пораженной конечности имеют спицы, однако неизбежен контракт несущих элементов аппарата внешней фиксации с кожными покровами пациента, склонного к аллергии на металл. Это несомненно приведет к характерным проявлениям на коже и может привести к нежелательным последствиям лечения. Как уже говорилось выше, контактная кожная аллергия на металл проявляется гораздо чаще, чем на погружные остеофиксаторы. В этой связи, было предложено нанести наноструктурированное покрытие смеси

нитридов титана и гафния на все элементы аппарата внешней фиксации. Это стало отличительной особенностью разработки и позволило получить патент на полезную модель (РФ №170273) «Аппарат внешней фиксации» с гипоаллергенными свойствами (Рисунок 27).

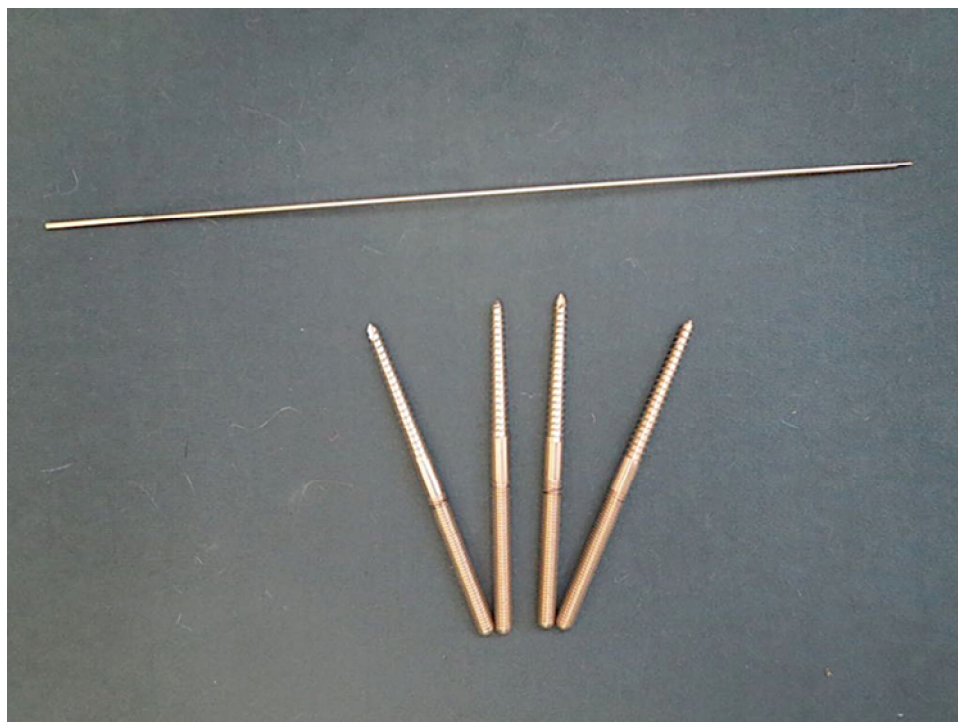


Рисунок 27 – Внешний вид фиксирующих элементов «Аппарата внешней фиксации» по патенту РФ на полезную модель №170273.

Аппарат не мог быть апробирован на настоящий момент в клинической практике до разрешения Росздравнадзором и станет предметом дальнейших исследований.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование было проведено в два этапа: экспериментальном и клиническом. Дизайн экспериментального раздела заключался в клинικο-морфологической оценке влияния двух видов покрытий сверхтвердых металлов на организм животного. На основании полученных при экспериментальном разделе данных, 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.

Экспериментальный раздел исследования

Моделью служили 65 нелинейных белых, отобранных по принципу аналогов. В зависимости от имплантированного материала, животных разделили на три группы: группа сравнения и две опытных.

I группа – сравнения – состояла из крыс ($n = 20$), которым устанавливались имплантаты из медицинской стали 12X18H9T;

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

III группа опытная – крысы ($n = 20$) с имплантатами из медицинской 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 с покрытиями и без, введенные в сформированное отверстие диафиза большеберцовой кости после предварительного рассверливания дрелью на малых оборотах. Концы шпилек загибали в виде скобы и погружали под кожу животного.

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

Лабораторные и гистологические исследования, а также рентгенографию проводили по стандартным методикам на 10-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента. Томографию выполняли на 90-е сутки после оперативного вмешательства, а также интактным крысам. Перед проведением исследования имплантаты удаляли.

Клинический мониторинг физиологического состояния подопытных животных

В первые сутки после операции общее состояние животных всех групп было удовлетворительным, пищевая возбудимость не нарушена.

В группах с имплантатами из стали без покрытия (I группа) и с покрытием нитридами титана и гафния (II группа), в течение всего исследования явных патологических изменений со стороны общего состояния животных не выявлено. В отличие от них, в группе животных с имплантатами покрытыми нитридами титана и циркония (III группа), состояние было осложнено, что характеризовалось патогномичными признаками - волосяной покров характеризовался взъерошенностью, потерей блеска, очаговыми алопециями, которые сохранялись до конца эксперимента. Выраженные изменения кожи проявлялись в виде локальных очагов эрозии, расчесов, проявившимся к десятым суткам наблюдений. При этом, в той же группе III (TiN+ZrN) состояние животных было осложнено изъязвлением слизистых оболочек носовой и ротовой полостей, наличием геморрагического отделяемого из носовых ходов и конъюнктивы, язвенным орхитом.

На десятидневном сроке в группе сравнения I отмечено 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 нитридами титана и циркония отмечено увеличение массы тела крыс на 5,6% ($p=0,015$). У животных всех групп обнаружен рост массы тела на 30-е сутки эксперимента. Весовые

показатели животных основной группы (TiN+HfN) статистически значимо отличались в меньшую сторону от параметров животных двух других групп ($p=0,006$). К концу эксперимента (60-е - 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 и наиболее ярко эта закономерность была выражена у представителей групп сравнения.

Температура тела животных всех групп менялась вне зависимости от имплантированного материала и срока эксперимента, оставаясь в рамках физиологической нормы. Пределы колебаний не превышали 3,5%.

Характерные изменения в области операционной раны

Уже к десятым суткам эксперимента и в дальнейшем «у животных в группах с имплантатами из стали (сравнения) и с покрытием нитридами титана и гафния (II группа) изменений со стороны тканей, окружающих имплантаты, не обнаружено. У крыс III группы на 10-е сутки был выражен локальный отек мягких тканей без дифференциации его контуров» [Гатина Э. Б. с соавт., 2014; Манирамбона Ж. К., 2015].

Динамика гематологических показателей крови

Изменения скорости оседания эритроцитов во всех группах была идентична: на десятые сутки эксперимента наблюдали снижение СОЭ, которое на 30-е и 60-е сутки сменилось на рост с последующим восстановлением до исходных значений.

У животных каждой из рецензируемых групп на десятые сутки наблюдалась незначительная эритроцитопения, как следствие сгущения и депонирования крови после оперативного вмешательства. Снижение составило 10% в I группе (12X18H9T), 12,5% в II группе (TiN+HfN) и 22 % в III группе (TiN+ZrN). К 30-м суткам показатели эритроцитов восстанавливались до нормальных значений и сохранялись до конца эксперимента.

Наблюдаемое на десятые сутки снижение числа эритроцитов, как защитно-приспособительная реакция организма на индуцированную костную ткань,

привело к уменьшению концентрации гемоглобина у животных всех групп. Концентрация Hb по сравнению с исходными значениями снизилась на 14,3% во II группе (TiN+HfN) и на 10,5% в III группе (TiN+ZrN). В I группе-сравнения она практически не изменялась.

К тридцатым суткам выявлена положительная динамика уровня гемоглобина у животных каждой из групп и тенденция сохранилась в последующие сроки наблюдений. Представленные данные свидетельствуют об активации насыщения эритроцитов кислородом, поскольку гипоксия тканей является неизбежной в результате травмы [Красников А. В. и др., 2012].

Изменения в содержании лейкоцитов в периферической крови у животных основной группы с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и гафния характеризовались минимальными колебаниями, 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. Подобные изменения связаны с проявлением защитно-компенсаторной реакции организма животных, направленной на купирование воспалительного процесса, который инициирован продуктами распада крови вследствие травмы.

В III группе (TiN+ZrN) на десятые сутки отмечено снижение количества лейкоцитов на 41,5% по отношению к исходному уровню. На сроке с 30-х по 60-е сутки наблюдалось 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 десятые сутки было отмечено снижение содержания лимфоцитов в крови относительно дооперационных значений: на 0,9% в I группе сравнения, на 5,4% во II группе (TiN+HfN). Максимальное снижение количества лимфоцитов на 11,2% оказалось в III группе (TiN+ZrN). Следует заключить, что оно скорее всего

«связано с острым периодом травматической болезни, который сопровождается задержанным выходом миелокариоцитов в периферическую кровь и, как следствие, резким снижением и лимфоцитов» [Панкратова Т. Н., 2007]. Тенденция сохранилась и на 90-е сутки эксперимента, кроме III группы с покрытием из нитридов титана и циркония, где их число превысило дооперационное значение на 8,6% при достоверном отличии от других групп наблюдения I ($p=0,003$) и II ($p=0,043$). Вместе с тем, наблюдаемые колебания были в пределах нормы.

Анализ лейкограммы показал на десятые сутки наблюдений сдвиг ядра влево, характеризующим воспалительный процесс. Значительный (в 4,6 раза) рост количества палочкоядерных нейтрофилов выявлен относительно исходных значений в III группе (TiN+ZrN). В последующие сроки значимых изменений не наблюдали. Количество сегментоядерных нейтрофилов на протяжении всего исследований менялось в пределах средних значений.

Не было выявлено явных отклонений от дооперационных значений в количестве эозинофилов у животных всех групп по всему сроку наблюдения.

На десятые сутки произошло снижение количества моноцитов во всех изучаемых группах, однако, оно не выходило за пределы нормы. На конечном этапе эксперимента отклонение этого показателя от исходного значения отмечено лишь в III группе (TiN+ZrN). На протяжении эксперимента в картине крови отсутствовали базофилы у животных всех трёх групп.

Таким образом, в ходе исследования было зарегистрировано восстановление практически всех показателей до исходных значений, что свидетельствует о включении адаптационно-компенсаторных механизмов организма. В лейкограмме на десятые сутки в основной группе с покрытием TiN+ZrN зарегистрирован сдвиг нейтрофильного ядра влево, что связано с воспалительным процессом в костной и параоссальных тканях. Отклонения от средних значений регистрировали в этой же группе к концу срока наблюдения по показателям гемоглобина, палочкоядерных нейтрофилов и лейкоцитов.

Результаты рентгенографии зоны повреждения

На десятые сутки эксперимента в области контакта кости с имплантатами из стали 12Х18Н9Т (I группа-сравнения) отмечены признаки обызвествления надкостницы. На тридцатые сутки наблюдений, помимо проявившейся ранее периостальной реакции, были выражены реактивные преобразования со стороны эндоста. В этой фазе исследования обнаружено формирование нечеткости контуров костного дефекта, а уже к 60-м суткам наступила консолидация его.

Во II группе с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и гафния ход трансформации костной ткани соответствовал таковой в группе сравнения, что выражалось на десятые сутки и слабовыраженной кальцификацией надкостницы. На этом сроке у ряда животных основной группы отсутствовала четкая визуализация костного дефекта, а к 30-м суткам наблюдений, дефекта кости выявить не удалось, что свидетельствует об ускорении репаративной активности костной ткани при наличии данного вида имплантатов. Характерно, что к 60-м суткам степень консолидации костного дефекта оказалась более выражена, нежели у животных других групп наблюдения. На 90-е сутки у всех животных была констатирована полная консолидация, а рентгенографическая картина в зоне повреждения соответствовала интактной кости.

Следует отметить, что в одном случае у крысы этой группы при введении имплантата произошёл перелом большеберцовой кости в зоне вмешательства. Как и у других животных, консолидация на фоне нахождения имплантата с покрытием нитридом титана и гафния к окончанию срока наблюдения соответствовала таковой у остальных животных группы, несмотря на возникшую угловую деформацию.

В опытной III группе животных (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, что отражает характерную реакцию окружающих тканей на имплантат. К концу периода наблюдений у животных этой группы, наступила консолидация дефекта.

Результаты компьютерной рентгеновской томоденситометрии

При проведении рентгеновской томографии было установлено, что плотности костной ткани диафиза интактной большеберцовой кости крысы составляет $1181,4 \pm 67,6$ HU (единиц Хаунсфилда).

У животных 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 III группе (с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и циркония) наблюдались 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 их установки визуализировалась целостность кости, края отверстия были ровными и четкими. Плотность в этой зоне составила $1126,4 \pm 94,9$ HU и соответствовала показателям интактной кости.

Рентгеновские исследования показали, что композиция нитридов титана и гафния в качестве покрытия не вызывает задержки и изменения стадийности в формировании остеорегенерата, а начало процесса его кальцификации регистрировалось уже на десятые сутки послеоперационного периода.

Результаты гистологических исследований

На десятые сутки у животных I группы в области контакта с имплантатами из стали (12X18H9T) были отмечены соединительнотканые структуры с разрастанием коллагеновых волокон и явлениями остеогенеза. Подобная картина согласуется с литературными источниками, «описывающими результаты исследования процессов остеорегенерации вокруг никелидтитановых имплантатов, где в первых десять суток послеоперационного периода в остеоиде зоны интеграции выявляется сеть коллагеновых волокон с локализацией функционально активных остеобластов» [Ирьянов Ю. М. и др., 2012]. Гистологическая картина характеризовалась тем, что вновь образованные костные балки, имели поперечные перемычки, а пространство между ними было заполнено рыхлой волокнистой соединительной тканью, что отражало формирование ретикулофиброзной кости. На данном этапе, практически во всех

случаях, не были выявлены участки грануляционной и хрящевой ткани, а также очаги некроза. Характерная воспалительная клеточная реакция проявлялась в виде незначительных лимфогистиоцитарных инфильтратов. На 30-е сутки исследование показало формирование грубоволокнистой кости, причем «по краям перфоративного отверстия костные трабекулы резорбировались, что инициировало перестройку ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую» [Юосеф А, И., 2016]. В описании препаратов подчеркивалось, что в костном мозге формировались новые трабекулы параллельно с заполнением жировой ткани клетками гематогенного происхождения, что аналогично литературным источникам, в где на этом сроке описывается васкуляризация регенерата, который окураживает имплантат. На 60-е сутки по границе с имплантатами из стали без покрытия была сформирована пластинчатая кость с развитой системой гаверсовых каналов и восстановленным костным мозгом, а на 90-е сутки картина была схожа с предыдущими сроками.

Во II группе (с имплантатами из стали с покрытием TiN+HfN) в целом динамика трансформации костной ткани соответствовала таковой в группе сравнения. Т.е. на десятые сутки происходило формирование ретикулофиброзной кости балочного строения, на последующем этапе – трансформация ее в пластинчатую кость, регенерация костного мозга и сохранение тенденции на 90-е сутки наблюдений. При этом грануляционная и хрящевая ткани, очаги некроза и воспаления – отсутствовали.

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 деструкция кости.

В итоге, в группах I и II процессы восстановления травмированного участка кости протекали без осложнений и в более ранние сроки по сравнению с III группой, где процессы остеорегенерации характеризовались прохождением стадии образования хрящевой ткани.

Проведенные исследования показали, что использование имплантатов из медицинской стали с наноструктурированным покрытием комбинацией нитридов сверхтвердых металлов неоднозначно отражается на состоянии организма животных. Так, использование нитридов титана и циркония оказало негативное влияние на подопытных животных.

На общем состоянии организма не отразилось использование варианта покрытия имплантата с использованием смеси нитридов титана и гафния, что подчеркивает его биоинертность. Так же, каких-либо патологических изменений со стороны мягких тканей окружающих имплантаты из медицинской стали с покрытием нитридами титана и гафния не выявлено.

Лабораторные исследования крови выявили, что покрытие из TiN+HfN не оказывает негативного влияния на эритро- и лейкопоз. В противовес этому, введенные имплантаты с покрытием из нитридов титана и циркония привели к определенному повышению концентрации гемоглобина, количества лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофилов.

Анализ данных лучевых методов диагностики показал, что имплантаты из медицинской стали с покрытием из нитридов титана и гафния способствуют процессам консолидации и заживления травмированной кости. Это нашло подтверждение в результатах рентгеновской томоденситометрии, отражающих характеристику плотности костной ткани в зоне повреждения. При использовании рецензируемых 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 (при плотности интактной кости в $1181,4 \pm 67,6$ единиц HU). В опытной III группе животных, которым были установлены имплантаты из стали с покрытием нитридами титана и циркония, процесс остеорегенерации характеризовался уплотнением окружающих мягких тканей, что эквивалентно развитию отека, что «препятствует 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.

Анализ гистологической картины в зоне повреждения показывает, 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» [Манирамбона Ж. К., 2015], чем в остальных группах. В отличие от неё, в группе с имплантатами с покрытием нитридами титана и циркония остеорегенерация характеризовалась явлениями некротического воспаления, а репарация происходила энхондральным путем.

Результаты комплексных исследований свидетельствуют, что «использование имплантатов с покрытием нитридами сверхтвердых металлов неоднозначно отражается на состоянии организма животных. Так, наноструктурированное покрытие из нитридов титана и циркония оказало негативное влияние на подопытных крыс» [Манирамбона Ж. К., 2015], хотя этот вариант часто используют в других отраслях медицины, в т.ч. стоматологии. Во всех отношениях «нейтральное воздействие на общее состояние организма и положительные локальные проявления в области послеоперационной раны вызвал вариант покрытия имплантата с использованием смеси нитридов титана и гафния» [Манирамбона Ж. К., 2015].

Как и приведенные выше исследования, так и морфологический анализ, подтвердил, что восстановление кости и костного мозга «происходило в более ранние сроки и без осложнений в группе с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и гафния» [Манирамбона Ж. К., 2015], что обосновывает целесообразность их применения в травматологии и ортопедии.

Клинический раздел исследования

Всего прооперировано в двух специализированных клиниках по однотипным методикам 28 пациентов с врожденной патологией тазобедренного сустава. Поскольку три пациентки имели двустороннюю патологию, то количество оперированных суставов составило 31. Возраст пациентов разнился от трех до 13 лет. В основную группу вошли 14 пациентов (16 тазобедренных суставов), оперированных с применением стальных имплантатов (Г-образные пластины, фиксирующие винты и спицы из медицинской стали), имевших

наноструктурированное покрытие комбинацией нитридов нитридами титана и гафния, а в группу сравнения – 14 детей (15 оперированных суставов) в возрасте от двух до десяти лет, остеосинтез которым был проведен подобными фиксаторами без покрытия.

Реконструкция тазобедренного сустава заключалась в трех случаях в открытом вправлении (ОВ) врожденного вывиха бедра (ВВБ) в сочетании с корригирующей остеотомией таза (ОТ) по Солтеру и деторсионно-варизирующей остеотомией проксимального отдела бедренной кости (КОБ), внесуставно выполнялись тройная остеотомии таза и корригирующая остеотомия проксимального отдела бедренной кости, а в оставшихся - лишь остеотомии бедра.

В послеоперационном периоде иммобилизация производилась полуторной гипсовой повязкой на сроке до шести недель. На контрольном осмотре повязка снималась и удалялась спица, фиксирующая головку бедренной кости (после первичного вправления врожденного вывиха бедра). При возможности удалялись и спицы, фиксирующие фрагменты таза. Полноценная нагрузка пациентам после остеотомии бедра разрешалась уже через четыре – шесть месяцев. На амбулаторном этапе пациентам проводилась разработка движений в суставах оперированной конечности, однако в случаях первичной остеотомии таза, садиться разрешалось лишь с четвертого месяца. На сроке пять - шесть месяцев после операции, пациент госпитализировался повторно, удалялись оставшиеся спицы, пластина и винты из бедренной кости.

Оценивая исходы лечения пациентов с патологией тазобедренного сустава следует отметить, что во всех случаях реконструктивные операции закончились положительно. Срок наблюдения составил не менее одного года, т.е. итоговой оценки состояния удаленного имплантата и возможности полноценной ходьбы. Было проведено первичное сравнение по ранее выбранным параметрам: общему состоянию пациента на стационарном этапе, лабораторному контролю крови, реакции тканей области оперативного вмешательства. Костную регенерацию оценивали по данным рентгенографии и компьютерной томографии. Состояние

имплантата после длительного нахождения в условиях «агрессивной среды» оценивали по внешнему виду, возможным изменениям цвета, наличию повреждений покрытия [Ахтямов И.Ф. с соавт., 2015; Юосеф А.И. и соавт., 2016; Гатина Э.Б. и соавт., 2016].

Результаты наблюдений за пациентами

Общая реакция организма ребенка

Оценивался стационарный и амбулаторный этапы лечения. Реакция организма детей обеих групп была практически идентична, поскольку они активно реагируют на вмешательство и кровопотерю. Не было зафиксировано статистической разницы в величине температуры тела. Реакция паховых лимфатических узлов была идентична как в основной, так и группе сравнения. Болевой синдром в послеоперационном периоде купировался одинаково эффективно каждому из больных. Разницы в реакции на вариант фиксации не было ни до, ни после удаления конструкции. Таким образом, можно судить об аналогии фиксирующих свойств испытуемых имплантатов в обеих группах наблюдения.

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 контрольным рентгенограммам, проведенным на этапах наблюдения на сроке 1,5 и 6 месяцев после операции. Существенных различий между пациентами сравниваемых групп визуально отмечено не было. Вместе с тем, 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 из проксимального отдела бедренной кости не было отмечено изменений во внешнем виде покрытия. Ложе пластины и костные каналы после удаления винтов не имели явлений металлоза, не проявилась и патологическая реакция надкостницы.

Показатели лабораторных исследований. Естественно, что при анализе показателей красной крови явилось их снижение на ранних сроках наблюдения за пациентами обеих групп после оперативного вмешательства. В основной группе число эритроцитов уменьшилось на $0,9 \times 10^{12}$ /л, а гемоглобин (HGB) на 2,3 г/дл. В группе сравнения показатели понизились 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).

Анализ данных по гемоглобину и эритроцитам дает основание прийти к выводу, что «токсическое действие на эритропоэз покрытие спиц отсутствует. Минимальные изменения, которые наблюдались в первые дни послеоперационного периода, связаны с естественной кровопотерей во время и после оперативного вмешательства» [Юосеф А, И., 2016].

Для пациентов обеих групп свойственен рост числа лейкоцитов в 1-е сутки после операции, но «в основной группе – на $4,6 \times 10^9$ /л, тогда как в

противоположной – на $5,8 \times 10^9/\text{л}$ сравнительно со значениями дооперационных показателей. К десятым суткам лейкоцитоз снизился и отличался от стартовых показателей лишь на $1,6 \times 10^9/\text{л}$ и $3,8 \times 10^9/\text{л}$ соответственно. К двум месяцам содержание лейкоцитов в крови пациентов полностью нормализовалось» [Алиев Э. И., 2016].

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.

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) практически остались неизменными. Мобилизация лейкоцитов из костного мозга (депо), а также их утилизация и миграция в очаг повреждения минимальны. Колебания цифр, в пределах нормы, такого высокоспецифического показателя, как СОЭ свидетельствует об отсутствии активно протекающего воспалительного процесса в послеоперационном периоде. Анализ подтверждает и отсутствие фагоцитарной активности в отношении рецензируемого покрытия со стороны сегментоядерных нейтрофилов (гранулоцитов)» [Юосеф А.И., 2016].

Наряду с вышеуказанным, проводилась «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 у/л)» [Юосеф А, И., 2016].

В основной группе значение их средней величины было равно 33, а в группе сравнения – 22,2 у/л. Аламинаминотрансфераза (АЛТ) не превысила нормы (5-30 у/л), хотя и минимально различалась: для основной он составил в среднем 24,9, а для группы сравнения 17,4 у/л. 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) [Юосеф А. И., 2016].

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

Реакция организма пациента при реконструктивных вмешательствах на подвздошной и бедренных костях выявила 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 не имевших покрытия.

«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» [Юосеф А. И., 2016].

Полученные материалы по эффективности наноструктурированного покрытия комбинацией нитридов сверхтвердых металлов легли в основу разработки элементов для «Аппарата внешней фиксации» (Патент Российской Федерации на полезную модель №170 273). Полноценное покрытие комбинацией нитридов титана и гафния снизит вероятность развития аллергической реакции при контакте тканей пациента с элементами аппарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование было проведено в два этапа: экспериментальном и клиническом. Дизайн экспериментального раздела заключался в клинικο-морфологической оценке влияния двух видов покрытий сверхтвердых металлов на организм животного. На основании результатов экспериментального раздела 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.

Экспериментальный раздел исследования. Моделью служили 65 нелинейных белых крыс-самцов в возрасте 2,5–3 месяца массой $250,0 \pm 35,0$ г, отобранных по принципу аналогов. В зависимости от имплантированного материала, животных разделили на три группы: группа сравнения и две опытных: I группа (сравнения) состояла из крыс ($n = 20$), которым устанавливались имплантаты из медицинской стали 12X18H9T; II группа (опытная) – крысы ($n = 20$) с имплантатами из медицинской стали 12X18H9T с покрытием нитридами титана и гафния (TiN+HfN); III группа (опытная) – крысы ($n = 20$) с имплантатами из медицинской 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 на малых оборотах. Концы шпилек загибали в виде скобы и погружали под кожу животного.

Каждому животному имплантацию проводили с соблюдением правил асептики и антисептики в условиях общей анестезии (0,2 % раствор Рометара в дозе 0,1 мл/100 г массы тела, «Золетил 100» в дозе 10 мг / кг массы тела крысы).

Все имплантаты для экспериментального раздела исследования были изготовлены на базе НПО «Мединструмент» (г. Казань). Образцы обезжиривали и подвергали сушке, затем фиксировали внутри рабочей камеры установки ННВ 6.6-И1 с давлением в камере в $1,6 \times 10^{-2}$ Па. Нанесение наноструктурированного покрытия комбинацией нитридов сверхтвердых металлов осуществляли путем ионной бомбардировки при следующих параметрах: давление в камере – $1,6 \times 10^{-2}$ Па, энергия ионов металла – 0,8-1 кЭв, температура подложки – 500 °С, частота вращения карусели – 2 об/мин. Перед нанесением покрытия в рабочую камеру подавали реакционный газ (азот) для формирования нитридного покрытия. Толщина нанотехнологического покрытия составила 5μм, размер структурных частиц – 20–100 нм.

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

При этом определяли в крови из хвостовой вены: количество эритроцитов и лейкоцитов, морфологический состав лейкоцитов, концентрацию гемоглобина, скорость оседания эритроцитов по общепринятой методике

Лабораторные и гистологические исследования, а также рентгенографию проводили по стандартным методикам на 10-е, 30-е, 60-е и 90-е сутки эксперимента. Томографию выполняли на мультиспиральном компьютерном томографе (Brilliance 64 – Philips) на 90-е сутки после оперативного вмешательства, а также интактным крысам. Перед проведением исследования имплантаты удаляли. Использовался режим поперечного сканирования при следующих параметрах: 200Ma, 120кВ, шаг спирали и толщина среза 1 мм. Использовался фильтр Bone, а обработка изображений проводилась на дополнительной рабочей станции с программным обеспечением DICOM в режиме мультипланарной реконструкции в сагиттальной плоскости. Цифровые данные,

полученные в результате исследований обработаны с помощью пакета прикладных программ SPSS (v.13.0). Достоверность отличий определяли с применением критерия Стьюдента и поправкой Bonferroni. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Клинический мониторинг физиологического состояния подопытных животных. В первые сутки после операции общее состояние животных всех групп было удовлетворительным, пищевая возбудимость не нарушена.

В группах с имплантатами из стали без покрытия (I группа) и с покрытием нитридами титана и гафния (II группа), в течение всего исследования явных патологических изменений со стороны общего состояния животных не выявлено. В отличие от них, в группе животных с имплантатами, покрытыми нитридами титана и циркония (III группа), состояние было осложнено, что характеризовалось патогномичными признаками – волосяной покров характеризовался взъерошенностью, потерей блеска, очаговыми алопециями, которые сохранялись до конца эксперимента. Выраженные изменения кожи проявлялись в виде локальных очагов эрозии, расчесов, проявившимся к десятым суткам наблюдений. При этом, в той же группе III (TiN+ZrN) состояние животных было осложнено изъязвлением слизистых оболочек носовой и ротовой полостей, наличием геморрагического отделяемого из носовых ходов и конъюнктивы, язвенным орхитом.

На 10-дневном сроке в группе сравнения I отмечено 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 нитридами титана и циркония, отмечено увеличение массы тела крыс на 5,6% ($p = 0,015$). У животных всех групп обнаружен рост массы тела на 30-е сутки эксперимента. Весовые показатели животных основной группы (TiN+HfN) статистически значимо отличались в меньшую сторону от параметров животных двух других групп ($p = 0,006$). К концу эксперимента (60-е – 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, и наиболее ярко эта закономерность была выражена у представителей групп сравнения.

Температура тела животных всех групп менялась вне зависимости от имплантированного материала и срока эксперимента, оставаясь в рамках физиологической нормы. Пределы колебаний не превышали 3,5%.

Характерные изменения в области операционной раны. Уже к 10-м суткам эксперимента, и в дальнейшем у животных в группах с имплантатами из стали (сравнения) и с покрытием нитридами титана и гафния (II группа), изменений со стороны тканей, окружающих имплантаты, не обнаружено. У крыс III группы на 10-е сутки был выражен локальный отек мягких тканей без дифференциации его контуров (Гатина Э. Б. с соавт., 2014; Манирамбона Ж. К., 2015).

Динамика гематологических показателей крови. Изменения 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 на рост с последующим восстановлением до исходных значений.

У животных каждой из рецензируемых групп на 10-е сутки наблюдалась незначительная эритроцитопения, как следствие сгущения и депонирования крови после оперативного вмешательства. Снижение составило 10% в I группе (12X18H9T), 12,5% – во II группе (TiN+HfN) и 22% – в III группе (TiN+ZrN). К 30-м суткам показатели эритроцитов восстанавливались до нормальных значений и сохранялись до конца эксперимента.

Наблюдаемое на 10-е сутки снижение числа эритроцитов, как защитно-приспособительная реакция организма на индуцированную костную ткань, привело к уменьшению концентрации гемоглобина у животных всех групп. Концентрация Hb по сравнению с исходными значениями снизилась на 14,3% во II группе (TiN+HfN) и на 10,5% в III группе (TiN+ZrN). В I 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. Представленные данные свидетельствуют об активации насыщения эритроцитов кислородом, поскольку гипоксия тканей является неизбежной в результате травмы (Красников А. В. и др., 2012).

Изменения в содержании лейкоцитов в периферической крови у животных основной группы, с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и гафния, характеризовались минимальными колебаниями, 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. Подобные изменения связаны с проявлением защитно-компенсаторной реакции организма животных, направленной на купирование воспалительного процесса, который инициирован продуктами распада крови вследствие травмы.

В III группе (TiN+ZrN) на 10-е сутки отмечено снижение количества лейкоцитов на 41,5% по отношению к исходному уровню. На сроке с 30-х по 60-е сутки наблюдалось 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 10-е сутки было отмечено снижение содержания лимфоцитов в крови относительно дооперационных значений: на 0,9% в I группе (сравнения), на 5,4% – во II группе (TiN+HfN). Максимальное снижение количества лимфоцитов на 11,2% оказалось в III группе (TiN+ZrN). Следует заключить, что оно скорее всего связано с острым периодом травматической болезни, который сопровождается задержанным выходом миелокариоцитов в периферическую кровь и, как следствие, резким снижением и лимфоцитов (Панкратова Т. Н., 2007). Тенденция сохранилась и на 90-е сутки эксперимента, кроме III группы с покрытием из нитридов титана и циркония, где их число превысило дооперационное значение

на 8,6% при достоверном отличии от других групп наблюдения I ($p = 0,003$) и II ($p = 0,043$). Вместе с тем, наблюдаемые колебания были в пределах нормы.

Анализ лейкограммы показал на 10-е сутки наблюдений сдвиг ядра влево, характеризующий воспалительный процесс. Значительный (в 4,6 раза) рост количества палочкоядерных нейтрофилов выявлен относительно исходных значений в III группе (TiN+ZrN). В последующие сроки значимых изменений не наблюдали. Количество сегментоядерных нейтрофилов на протяжении всего исследований менялось в пределах средних значений.

Не было выявлено явных отклонений от дооперационных значений в количестве эозинофилов у животных всех групп по всему сроку наблюдения.

На 10-е сутки произошло снижение количества моноцитов во всех изучаемых группах, однако оно не выходило за пределы нормы. На конечном этапе эксперимента отклонение этого показателя от исходного значения отмечено лишь в III группе (TiN+ZrN). На протяжении эксперимента в картине крови отсутствовали базофилы у животных всех трёх групп.

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

Результаты рентгенографии зоны повреждения. На 10-е сутки эксперимента в области контакта кости с имплантатами из стали 12Х18Н9Т (I группа – сравнения) отмечены признаки обызвествления надкостницы. На 30-е сутки наблюдений, помимо проявившейся ранее периостальной реакции, были выражены реактивные преобразования со стороны эндоста. В этой фазе исследования обнаружено формирование нечеткости контуров костного дефекта, а уже к 60-м суткам наступила консолидация его.

Во II группе с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и гафния ход трансформации костной ткани соответствовал таковой в группе сравнения, что выражалось на 10-е сутки слабовыраженной кальцификацией надкостницы. На этом сроке у ряда животных основной группы отсутствовала четкая визуализация костного дефекта, а к 30-м суткам наблюдений дефекта кости выявить не удалось, что свидетельствует об ускорении репаративной активности костной ткани при наличии данного вида имплантатов. Характерно, что к 60-м суткам степень консолидации костного дефекта оказалась более выражена, нежели у животных других групп наблюдения. На 90-е сутки у всех животных была констатирована полная консолидация, а рентгенографическая картина в зоне повреждения соответствовала интактной кости.

Следует отметить, что в одном случае у крысы этой группы при введении имплантата произошёл перелом большеберцовой кости в зоне вмешательства. Как и у других животных, консолидация на фоне нахождения имплантата с покрытием нитридом титана и гафния к окончанию срока наблюдения соответствовала таковой у остальных животных группы, несмотря на возникшую угловую деформацию.

В опытной III группе животных (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, что отражает характерную реакцию окружающих тканей на имплантат. К концу периода наблюдений у животных этой группы наступила консолидация дефекта.

Результаты компьютерной рентгеновской томоденситометрии. При проведении рентгеновской томографии было установлено, что плотности костной ткани диафиза интактной большеберцовой кости крысы составляет $1181,4 \pm 67,6$ NU (единиц Хаунсфилда). У животных группы сравнения визуализировалось отверстие с четкими, ровными краями, без признаков деструктивных изменений. Плотность в зоне непосредственного контакта с костью составила $997,1 \pm 63$ NU. В III группе (с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и циркония) наблюдались 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 их установки визуализировалась целостность кости, края отверстия были ровными и четкими. Плотность в этой зоне составила $1126,4 \pm 94,9$ HU и соответствовала показателям интактной кости. Рентгеновские исследования показали, что композиция нитридов титана и гафния в качестве покрытия не вызывает задержки и изменения стадийности в формировании остеорегенерата, а начало процесса его кальцификации регистрировалось уже на 10-е сутки послеоперационного периода.

Результаты гистологических исследований. Уже на 10-е сутки у животных I группы в области контакта с имплантатами из стали (12X18H9T) были отмечены соединительнотканые структуры с разрастанием коллагеновых волокон и явлениями остеогенеза. Подобная картина согласуется с данными литературы, описывающими результаты исследования процессов остеорегенерации вокруг никелидтитановых имплантатов, когда в первые 10 суток послеоперационного периода в остеоиде зоны интеграции выявляется сеть коллагеновых волокон с локализацией функционально активных остеобластов (Ирьянов Ю. М. и др., 2012). Гистологическая картина характеризовалась тем, что вновь образованные костные балки, имели поперечные перемычки, а пространство между ними было заполнено рыхлой волокнистой соединительной тканью, что отражало формирование ретикулофиброзной кости. На данном этапе, практически во всех случаях, не были выявлены участки грануляционной и хрящевой ткани, а также очаги некроза. Характерная воспалительная клеточная реакция проявлялась в виде незначительных лимфогистиоцитарных инфильтратов. На 30-е сутки исследование показало формирование грубоволокнистой кости, причем по краям перфоративного отверстия костные трабекулы резорбировались, что инициировало перестройку ретикулофиброзной костной ткани в пластинчатую. В описании препаратов подчеркивалось, что в костном мозге формировались новые трабекулы параллельно с заполнением жировой ткани клетками гематогенного происхождения, что согласуется с

данными литературы, в которых на этом сроке описана васкуляризация регенерата, окружающего имплантат. На 60-е сутки по границе с имплантатами из стали без покрытия была сформирована пластинчатая кость с развитой системой гаверсовых каналов и восстановленным костным мозгом, а на 90-е сутки картина была схожа с предыдущими сроками.

Во II группе (с имплантатами из стали с покрытием TiN+HfN) в целом динамика трансформации костной ткани соответствовала таковой в группе сравнения. Т. е. на 10-е сутки происходило формирование ретикулофиброзной кости балочного строения, на последующем этапе – трансформация ее в пластинчатую кость, регенерация костного мозга и сохранение тенденции на 90-е сутки наблюдений. При этом грануляционная и хрящевая ткани, очаги некроза и воспаления – отсутствовали.

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 деструкция кости.

В итоге, в группах I – сравнения (12X18H9T) и II – основной (TiN+HfN), процессы восстановления травмированного участка кости протекали без осложнений и в более ранние сроки по сравнению с III группой – основной ((TiN+ZrN), где процессы остеорегенерации характеризовались прохождением стадии образования хрящевой ткани.

Проведенные исследования показали, что использование имплантатов из медицинской стали с наноструктурированным покрытием комбинацией нитридов сверхтвердых металлов неоднозначно отражается на состоянии организма животных. Так, использование нитридов титана и циркония оказало негативное влияние на подопытных животных.

На общем состоянии организма не отразилось использование варианта покрытия имплантата с использованием смеси нитридов титана и гафния, что подчеркивает его биоинертность. Также, каких-либо патологических изменений

со стороны мягких тканей, окружающих имплантаты из медицинской стали с покрытием нитридами титана и гафния, не выявлено.

Лабораторные исследования крови выявили, что покрытие из TiN+HfN не оказывает негативного влияния на эритро- и лейкопоз. В противовес этому, введенные имплантаты с покрытием из нитридов титана и циркония привели к определенному повышению концентрации гемоглобина, количества лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов.

Анализ данных лучевых методов диагностики показал, что имплантаты из медицинской стали с покрытием из нитридов титана и гафния способствуют процессам консолидации и заживления травмированной кости. Это нашло подтверждение в результатах рентгеновской томоденситометрии, отражающих характеристику плотности костной ткани в зоне повреждения. При использовании рецензируемых 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 (при плотности интактной кости в $1181,4 \pm 67,6$ единиц HU). В опытной III группе у животных, которым были установлены имплантаты из стали с покрытием нитридами титана и циркония, процесс остеорегенерации характеризовался уплотнением окружающих мягких тканей, что эквивалентно развитию отека, препятствующего 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.

Анализ гистологической картины в зоне повреждения показал, 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 характеризовалась явлениями некротического воспаления, а репарация происходила энхондральным путем.

Комплексные исследования показали, что использование имплантатов с покрытием нитридами сверхтвердых металлов неоднозначно отражается на состоянии организма животных. Так, наноструктурированное покрытие из нитридов титана и циркония оказало негативное влияние на подопытных крыс, несмотря на то, что этот вариант часто используют в других отраслях медицины, в т. ч. стоматологии. Во всех отношениях нейтральное воздействие на общее состояние организма и положительные локальные проявления в области послеоперационной раны вызвал вариант покрытия имплантата с использованием смеси нитридов титана и гафния.

Как и приведенные выше исследования, так и морфологический анализ, подтвердил, что восстановление кости и костного мозга происходило в более ранние сроки и без осложнений в группе с имплантатами из стали с покрытием нитридами титана и гафния, что обосновывает целесообразность их применения в травматологии и ортопедии.

Клинический раздел исследования. Всего прооперировано в двух специализированных клиниках по однотипным методикам 28 пациентов с врожденной патологией тазобедренного сустава. Поскольку три пациентки имели двустороннюю патологию, 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 (Г-образные пластины, фиксирующие винты и спицы из медицинской стали), имевших наноструктурированное покрытие комбинацией нитридов титана и гафния, а в группу сравнения – 14 детей (15 оперированных суставов) в возрасте от двух до десяти лет, остеосинтез которым был проведен подобными фиксаторами без покрытия.

Реконструкция тазобедренного сустава заключалась в трех случаях в открытом вправлении (ОВ) врожденного вывиха бедра (ВВБ) в сочетании с

корректирующей остеотомией таза (ОТ) по Солтеру и деторсионно-варизирующей остеотомией проксимального отдела бедренной кости (КОБ), внесуставно выполнялись тройная остеотомии таза и корректирующая остеотомия проксимального отдела бедренной кости, а в оставшихся – лишь остеотомии бедра.

В послеоперационном периоде иммобилизация производилась полуторной гипсовой повязкой на срок шесть недель. На контрольном осмотре повязка снималась и удалялась спица, фиксирующая головку бедренной кости (после первичного вправления врожденного вывиха бедра). При возможности удалялись и спицы, фиксирующие фрагменты таза. Полноценная нагрузка пациентам после остеотомии бедра разрешалась уже через четыре–шесть месяцев. На амбулаторном этапе пациентам проводилась разработка движений в суставах оперированной конечности, однако в случаях первичной остеотомии таза, садиться разрешалось лишь с четвертого месяца. На сроке пять–шесть месяцев после операции пациент госпитализировался повторно, удалялись оставшиеся спицы, пластина и винты из бедренной кости.

Оценивая исходы лечения пациентов с патологией тазобедренного сустава, следует отметить, что во всех случаях реконструктивные операции закончились положительно. Срок наблюдения составил не менее одного года, т. е. итоговой оценки состояния удаленного имплантата и возможности полноценной ходьбы. Было проведено первичное сравнение по ранее выбранным параметрам: общему состоянию пациента на стационарном этапе, лабораторному контролю крови, реакции тканей области оперативного вмешательства. Костную регенерацию оценивали по данным рентгенографии и компьютерной томографии. Состояние имплантата после длительного нахождения в условиях «агрессивной среды» оценивали по внешнему виду, возможным изменениям цвета, наличию повреждений покрытия (Ахтямов И. Ф. с соавт., 2015; Юосеф А. И. и соавт., 2016; Гатина Э. Б. и соавт., 2016).

Результаты наблюдений за пациентами

Общая реакция организма ребенка. Оценивался стационарный и амбулаторный этапы лечения. Реакция организма детей обеих групп была практически идентична, поскольку они активно реагируют на вмешательство и кровопотерю. Не было зафиксировано статистической разницы в величине температуры тела. Реакция паховых лимфатических узлов была идентична как в основной, так и группе сравнения. Болевой синдром в послеоперационном периоде купировался одинаково эффективно каждому из больных. Разницы в реакции на вариант фиксации не было ни до, ни после удаления конструкции. Таким образом, можно судить об аналогии фиксирующих свойств испытуемых имплантатов в обеих группах наблюдения.

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 контрольным рентгенограммам, проведенным на этапах наблюдения на сроке 1,5 и 6 месяцев после операции. Существенных различий между пациентами сравниваемых групп визуально отмечено не было. Вместе с тем, 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 из проксимального отдела бедренной кости не было отмечено изменений во внешнем виде покрытия. Ложе пластины и костные каналы после удаления винтов не имели явлений металлоза, не проявилась и патологическая реакция надкостницы.

Показатели лабораторных исследований. Естественно, что при анализе показателей красной крови выявилось их снижение на ранних сроках наблюдения за пациентами обеих групп после оперативного вмешательства. В основной группе число эритроцитов уменьшилось на $0,9 \times 10^{12}$ /л, а гемоглобина (HGB) – на 2,3 г/дл. В группе сравнения показатели понизились на $1,2 \times 10^{12}$ /л и 2,14 г/дл соответственно. 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 уменьшение отёка 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 отсутствует. 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 (Алиев Э. И., 2016).

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. 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) практически остались неизменными. Мобилизация лейкоцитов из костного мозга (депо), а также их утилизация и миграция в очаг повреждения минимальны. Колебания цифр, в пределах нормы, такого высоко специфического показателя как СОЭ, свидетельствует об отсутствии активно протекающего воспалительного процесса в послеоперационном периоде. Анализ подтверждает и отсутствие фагоцитарной активности в отношении рецензируемого покрытия со стороны сегментоядерных нейтрофилов (гранулоцитов) (Юосеф А. И., 2016).

Наряду с вышеуказанным, 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, характеризующие 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 она составила 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 (Юосеф А. И., 2016).

Таким образом, показательную сравнительную оценку нового вида покрытия остеофиксаторов удалось провести на оптимальной группе пациентов с патологией тазобедренного сустава, что позволило сравнить три вида фиксаторов одновременно.

При реконструкции подвздошной и бедренных костей общая и местная реакция организма пациентов выявили существенные различия между фиксаторами из медицинской стали с покрытием нитридами сверхтвердых металлов и без такового. К этому можно отнести реакцию тканей области операционной раны в послеоперационном периоде, показавшую биоинертность к имплантатам с покрытием нитридами титана и гафния. В группе сравнения было зафиксировано два (12,5%) случая развития поверхностной инфекции в местах выхода спиц из стали медицинского назначения.

Стадия реактивного воспаления у пациентов была идентична в обеих рецензируемых группах и протекала типично для сложных вмешательств на тазобедренном суставе. Аллергизация организма, вплоть до удаления спиц с покрытием, отсутствовала. Биохимические показатели на сроке до двух месяцев соответствовали нормальным значениям, что подтверждает отсутствие токсического влияния покрытия, содержащего нитрид титана и гафния на гепатобилиарную систему. Показатели основных биологических маркеров крови после реконструктивного вмешательства на тазобедренном суставе и остеосинтеза подвздошной и бедренной костей погружными фиксаторами позволяют констатировать, что организм пациента нейтрально реагирует на наличие покрытия имплантатов нитридами титана и гафния.

Полученные материалы по эффективности наноструктурированного покрытия комбинацией нитридов сверхтвердых металлов легли в основу разработки элементов для «Аппарата внешней фиксации» (Патент Российской Федерации на полезную модель № 170273). Полноценное покрытие комбинацией нитридов титана и гафния снизит вероятность развития аллергической реакции при контакте тканей пациента с элементами аппарата.

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 лейкопоэза 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 томоденситометрии, 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, требуют проведения 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 смесью нитридов титана и гафния, более благоприятные для процессов репарации.

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. Доказанная эффективность наноструктурированного покрытия комбинацией нитридов сверхтвердых металлов легла в основу разработки элементов для «Аппарата внешней фиксации» (Патент Российской Федерации на полезную модель №170 273). Это дает повод для дальнейшего внедрения в клиническую практику конструкций с рецензируемым покрытием как для погружного, так и внеочагового остеосинтеза.

5. 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

12X18H9T	–	медицинская сталь
COЭ	–	реакция агглютинации красных кровяных клеток
Ag	–	серебро
Al	–	алюминий
ALT	–	аламинаминотрансфераза
AST	–	аспартатаминотрансфераза
Au	–	золото
Co	–	кобальт
Cr	–	хром
GLU	–	уровень глюкозы
Hf	–	гафний
HfN	–	нитрид гафния
HU	–	единицы Хаунсфилда
Mo	–	молибден
Nb	–	ниобий
P	–	фосфор
Ta	–	тантал
TBL	–	уровень общего билирубина
Ti	–	титан
TiN	–	нитрид титана
UREA	–	уровень мочевины.
V	–	ванадий
Zr	–	цирканий
ZrN	–	нитрид циркония
ГА	–	гидроксиапатит
Ca	–	кальций
Cu	–	медь

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллин, И.Ш. Бактерицидные и биологически стойкие покрытия для медицинских имплантатов и инструментов / И.Ш. Абдуллин, М.М. Миронов, Г.И. Гарипова // Мед. техника. -2004. - №4. - С. 20–22.
2. Агаджанян, В.В. Остеоиндуктивные покрытия на основе фосфатов кальция и перспективы их применения при лечении политравме / В.В Агаджанян, С.И. Твердохлебов, Е.Н. Больбасов, В.П. Игнатов, Е.В. Шестериков // Политравма. 2011. No 3. С. 5-13.
3. Алимов, Д.В. Профилактика хирургической инфекции при лечении переломов костей голени методом чрескостного компрессионно-дистракционного остеосинтеза: автореф. дис. ...канд. мед. наук. - / Д.А. Алимов. - Оренбург - 2008 - 24 с.
4. Анкин, Л.Н. Биологическая концепция остеосинтеза по АО / Л.Н. Анкин // Margo Anterior. - 1998.- No6.- С.1-3.
5. Анкин, Л.Н. Травматология – европейские стандарты / Л.Н. Анкин, Н.Л. Анкин.- М: МЕДпресс-информ.- 2005.- 496 с.
6. Аронов, А.М. Методические основы разработки и организации производства медицинских изделий // А.М. Аронов, В.Ф. Пичугин, С.И. Твердохлебов. - Томск : Ветер, 2007. 334 с.
7. Ахмедов, Б.А. Остеосинтез пластинами с угловой стабильностью винтов в лечении огнестрельных переломов длинных костей конечностей / Б.А. Ахмедов, Р.М. Тихилов, А.Р. Атаев // Травматология и ортопедия России. - 2007.- No2.- С.45-47.
8. Ахтямов, И.Ф. Анализ регенеративного процесса в области перелома большеберцовой кости (экспериментальное исследование) / И.Ф. Ахтямов, Ф.А. Шакирова, Ю.А. Ключкина, Д.А. Бакланова Д.А., и др. // Травматология и ортопедия России. 2016, №1 (79). – С. 100-105.
9. Бакланова, Д.А. Системные и локальные эффекты использования остеофиксаторов с покрытием на основе металлов IV группы при индуцированной костной травме: дис. ...канд. вет. наук: 06.02.04 / Дарья

Александровна Бакланова. – Казань, 2015. – 111 с.

10. Балберкин, А.В. Роль активации нейтрофилов в развитии ближайших осложнений при операциях эндопротезирования // А.В. Балберкин А.В., С.В. Родионов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 1998.- No2.- С.46 - 51.

11. Барыш, А.Е. Морфология кости вокруг имплантатов с керамическим покрытием и различной топографией поверхности // А.Е. Барыш, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2009.- No1.- С.38–44.

12. Бейдик, О.В. Моделирование наружного чрескостного остеосинтеза // О.В. Бейдик, К.Г. Бутовский, Н.В. Островский Н.В., В.Н. Лясников. – Саратов: Изд-во СГМУ.-2002.- 198 с.

13. Бейдик, О.В. Остеосинтез стержневыми и спицестержневыми аппаратами внешней фиксации / О.В. Бейдик, Т.П. Котельников, Н.В. Островский. - Самара, 2002. с. 234.

14. Бондаренко, А.В. Разрушение имплантатов при накостном остеосинтезе при переломах длинных костей / А.В. Бондаренко, В.А. Пелеганчук, Е.А. Распопова, С.А. Печенин // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2004. - No2.- С.41-44.

15. Бурьянов, А.А. Металлические материалы для имплантатов ортопедического и травматологического назначения / А.А. Бурьянов // Ортопед., травматол.- 2008. - No3. - С. 5–10.

16. Валиев, Р.З. Наноструктурный титан для биомедицинских применений: новые разработки и перспективы коммерциализации / Р.З. Валиев, И.В. Александров // Российские технологии.- 2008. -Т.3. -No9-10. - С. 106-115.

17. Васин, С.Л. Биосовместимость / С.Л. Васин, Е.А. Немец и [др.] // под ред. И.В. Севостьянова. М.: Тровант. -1999.- 368 с.

18. Вильямс, Д.Ф. Имплантаты в хирургии / Д.Ф. Вильямс, Р. Роуф. - М.: Медицина. -1978.- 552 с.

19. Волошин, А.И. Тканевая реакция на акриловые пластмассы, модифицированные сверхкритической экстракцией двуокисью углерода / А.И.

Волошин, А.Б. Шехтер, В.К. Попов // Стоматология.- 1998.- No 4.- С 4-9.

20. Волна, А.А. Удаление металлоконструкций: решенная проблема? // А.А. Волна, М.А. Панин, Н.В. Загородний // Ортопедия, травматология и протезирование.- 2009.- No4.- С.84–87.

21. Гаврюшенко, Н.С. Новые материалы и возможности создания износостойких узлов трения эндопротезов тазобедренного сустава / Н.С. Горошенко // Сб. материалов Симпозиума с межд. участием «Эндопротезирование крупных суставов». - М., 2000.- С. 15-23.

22. Горохов В.Ю. Экспериментально-клиническое обоснование применения циркониевого сплава для травматологии и ортопедии: дисс. . к.м.н.: 14.00.22 / Всеволод Юрьевич Горохов. - М., 2000. - 120 с.

23. Гатина, Э.Б. Клиническое исследование влияния имплантатов, изготовленных из различных металлов, на физическое состояние подопытных животных / Э.Б. Гатина, И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Ж.К. Манирамбона / Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова, 2014, №4. – С.75-78.

24. Гатина, Э.Б. КТ-семиотика денситометрических показателей костной ткани при имплантации металлов с покрытием нитридами титана и гафния в эксперименте / Э.Б. Гатина, И.Ф. Ахтямов, Ф.В. Шакирова, Ж.К. Манирамбона // Тезисы VI конференции с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии». – Москва: ЦИТО, 2015. - С. 114.

25. Гнеденков, С.В. Формирование и свойства биоактивных покрытий на титане / С.В. Гнеденков, Ю.П. Шаркеев, С.Л. Синебрюхов, О.А. Хрисанфова и [др.] // Перспективные материалы.- 2011. -No2.- С.49-59.

26. Григоровский, В.В. Патоморфологические изменения, отражающие биологические процессы в кальций-фосфатных имплантатах, при пластике остаточных полостей в костях человека / В.В. Григоровский, Р.В. Лучко, Л.А. Зотиков // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2008- No1.- С.82 -88.

27. Григорьян, А. Проблемы интеграции имплантатов в костную ткань (теоретические аспекты) / А. Григорьян, А. Топоркова – М.: Изд-во

«Техносфера», 2007. – 130 с.

28. Гринь, А.А. Использование стержней с гидроксиапатитным покрытием как мера профилактики осложнений при наружной фиксации таза / А.А. Гринь, М.А. Рабченко, К.С. Сергеев / Гений ортопедии, 2012, №3. – С. 38-40.

29. Десятерник, В.И. Осложнения накостного остеосинтеза, их профилактика и лечение / В.И. Десятерник, О.Г. Дунай, О.Е. Суворов, П.А. Ковбаса П.А. // Травма.- 2007.- Т.8.- №3.- С.298-300.

30. Деревянко, И.В. Модификация поверхностей внутрикостных имплантатов: современные исследования и нанотехнологии / И.В. Деревянко, В.В. Новочадов, Ю.А. Ланцов Ю.А., И.А. Сучилин // Вестник ВолГМУ.- Выпуск 4 (32).- 2009.- С. 17-22.

31. Загородний, Н.В. Титановые сплавы в эндопротезировании тазобедренного сустава / Н.В. Загородний, А.А. Ильин, В.Н. Карпов, А.М. Надеждин и [др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2000. -№1.- С.49-53.

32. Загородний, Н.В. Титановые сплавы в эндопротезировании тазобедренного сустава / Н.В. Загородний, А.А. Ильин, В.Н. А.А., Карпов и [др.] // Вестник травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова.- 2000.- № 2. - С. 73–76.

33. Загородний, Н.В. Реакция на кобальт как причина ревизионного эндопротезирования коленного сустава / Н.В. Загородний, К.М. Бухтин, О.А. Кудинов, Г.А. Чрагян и [др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.- 2013. - №2. - С. 65–68.

34. Зуммер, Б. Аллергия на металлический имплантат в качестве дифференциального диагноза перипротезной инфекции сустава / Б. Зуммер, П. Томас // Кераньюс, 2014, №2. – С. 12-33.

35. Иванов, С.Н. Отношение травматологов-ортопедов к проблеме остеопороза в России и их участие в её решении / С.Н. Иванов, А.Ю. Кочиш, Е.В. Санников, М.Ю. Судякова и др. // Травматология и ортопедия России, - 2016, №1. –С. 55-64.

36. Иванов, С.Ю. Опыт применения биокomпозиционных остеопластических материалов / С.Ю. Иванов, А.Ф. Панасюк, А.М. Панин и [др.] // Нижегородский медицинский журнал. - 2003. - No 1. - С. 244-250.

37. Илизаров, Г.А. Изучение влияния покрытия спиц Киршнера различными металлами на развитие воспаления спинового канала / Г.А. Илизаров, Г.И. Дистлер // Лечение переломов конечностей и их последствий методом чрескостного остеосинтеза. - Курган. - 1979. - С. 252-256.

38. Илизаров, Г.И. Опыт применения спиц Киршнера, покрытых платиной, при чрескостном остеосинтезе / Г.А. Илизаров, С.А. Паевский, В.Е. Дегтярёв и [др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. - 1982. - No1. - С.26-29.

39. Ильин, А.А. Биологически и механически совместимые имплантаты из никелида титана в лечении повреждений грудного и поясничного отдела позвоночника / А.А. Ильин, М.Ю. Колеров, С.В. Сергеев, Н.В. Загородний и [др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2002. - No2. - С.19 -23.

40. Ирьянов Ю.М., Ирьянова Т.Ю. Замещение дефекта кости в условиях чрескостного остеосинтеза и применения имплантата из никелида титана // Морфология. - 2012.-Т. 142.- No 4.- С.83-86.

41. Кавалерский, Г.М. Профилактика разрушения имплантантов при накостном остеосинтезе большеберцовой кости / Г.М. Кавалерский, М.А. Орлюк, А.С. Тимохин и др. // Хирургия. -2008. - No 7. - С. 40-42.

42. Калашников, С.А. Определение металлов в тканях человека с помощью спектральных методов исследования / С.А. Калашников, Т.Ф. Макаренко, Н.В. Загородний // Судебно-медицинская экспертиза. - 2003.- No6.- С. 4-37.

43. Калита, В.И. Структура поверхности титановых материалов, предназначенных для внутрикостных имплантатов / В.И. Калита, М.А. Бочарова, А.С. Трушникова, Б.Н. Шатерников // Металлы. -2005.- No 3.- С. 105-113.

44. Калита, В.И. Модификация поверхностей внутрикостных имплантатов: современные исследования и нанотехнологии / В.И. Калита, Д.А.

Маланин, В.А. Мамаева, А.И. Мамаев и [др.] // Вестник ВолГМУ.- Выпуск 4 (32).- 2009.- С. 17-22.

45. Карлов, А.В. Остеоиндуктивные, остеокондуктивные и электрохимические свойства кальций-фосфатных покрытий на титановых имплантатах и влияние их на минеральный обмен при переломах трубчатых костей в эксперименте / А.В. Карлов // Гений ортопедии. -1999.-№ 4.-С. 28– 33.

46. Карлов, А.В. Биомеханическое поведение в кости титановых имплантатов с модифицированной поверхностью / А.В. Карлов, И.А. Хлусов, А.В. Хохлов // Гений ортопедии. - 2001. - №3.- С.57–63.

47. Карлов, А.В. Системы внешней фиксации и регуляторные механизмы оптимальной биомеханики / А.В. Карлов, В.П. Шахов – Томск: STT, 2001. – 477 с.

48. Карлов, А.В. Клеточные и тканевые механизмы оптимальной биомеханики аппаратов внешней фиксации /А.В. Карлов, И.А. Хлусов // VII съезд травматологов-ортопедов России: тез. докл.: в 2-х ч.- Новосибирск, 2002.- Ч.2. – С.66-67.

49. Карлов, А.В. Зависимость процессов репаративного остеогенеза от поверхностных свойств имплантатов для остеосинтеза / А.В. Карлов, И.А. Хлусов // Гений ортопедии. - 2003.-№3.- С.46–51.

50. Карлов, А.В. Взаимодействие in vivo остеогенных клеток с наноструктурными кальцийфосфатными покрытиями при электронно-индуцированном изменении их поверхностного электрического потенциала / А.В. Карлов, И.А. Хлусов и др. // Бюллетень СО РАМН. - 2010.- №3 (30).- С.105-112.

51. Кесян, Г.А. Дюрантный препарат на основе гидроксиапатита в комплексном лечении оскольчатых переломов длинных трубчатых костей / Г.А. Кесян, Р.З. Уразгильдеев, Г.Н. Берченко, И.Г. Берченко // Международная конференция, посвященная 80-летию со дня рождения академика О.Н. Гудушаури. В кн.: «FROM UNCOMMON CASES TO GLOBAL ISSUES». - Tbilisi, 2005. с. 42–43.

52. Коваленко, А.Н. Обеспечивают ли новые и более дорогие имплантанты лучший результат при эндопротезировании тазобедренного сустава

// А.Н. Коваленко, И.И. Шубняков, Р.М. Тихилов, А.Ж. Черных // Травматология и ортопедия России. – 2015, №1 (75). – С. 1-6.

53. Корж, Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль биологической фиксации и остеоинтеграции в реконструкции кости // Ортопед. травматол. - 2005.- № 4.-С.118–127.

54. Корж, Н.А. Имплантационные материалы и остеогенез. Роль оптимизации и стимуляции в реконструкции кости / Н.А. Корж, Л.А. Кладченко, С.В. Малышкина // Ортопед. травматол. -2008.-№ 4.- С. 5–14.

55. Корж, Н.А. Первый опыт накостного остеосинтеза несросшихся переломов длинных костей титановыми пластинами с керамическим напылением / Н.А. Корж, Е.М.Мателенок, В.В. Лукьянченко // Ортопед. травматол. - 2008. - № 2. - С. 63–66.

56. Корнилов, Н.В. Адаптационные процессы в органах скелета / Н.В. Корнилов, А.С. Аврунин. - СПб.: Морсар АВ, 2001. - 296 с.

57. Котельников, Г.П. Ортопедия (национальное руководство). — М.: ГЭОТАР-Мед, 2013. — 944 с.

58. Крайнов, Е.А. Морфофункциональная характеристика костеобразования при использовании имплантатов с наноструктурными биокерамическими покрытиями (экспериментальное исследование) / Е.А. Крайнов, Ю.А. Ланцов, Д.А. Маланин и [др.] // Вестник ВолГМУ.- 2009.- Выпуск 2 (30).- С.78-82.

59. Кулаков, О.Б. Остеоинтеграция имплантатов из циркония и титана в эксперименте / О.Б. Кулаков, А.А. Докторов, С.В. Дьякова и др. // Морфология. - 2005. - Т. 127.- № 1.- С. 52-55.

60. Лаврищева, Г.И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко. - М.: Медицина, 1996. -206 с.

61. Лазарев, А.Ф. Рациональный остеосинтез / А.Ф. Лазарев, Э.И. Солод, И.Ф. Ахтямов // - Казань, 2011. Скрипта. – 287 с.

62. Ланцов, Ю.А. Биология и механика самоорганизующейся границы

раздела «костная ткань - имплантат с наноструктурными керамическими покрытиями» / Ю.А. Ланцов, В.И. Калита, Д.А. Маланин и [др.] // Современная инновационная медицина – населению Волгоградской области: материалы 55-й региональной конференции профессорско- преподавательского коллектива ВолГМУ- Волгоград: Изд-во ВолГМУ, 2008.- С. 191-194.

63. Ланцов, Ю.А. Биомеханические свойства самоорганизующейся границы раздела « костная ткань - имплантат с наноструктурными керамическими покрытиями» / / Ю.А. Ланцов, В.И. Калита, Д.А. Маланин // Актуальные вопросы травматологии, ортопедии и реконструктивной хирургии: труды Астраханской медицинской академии – Астрахань: Изд-во АГМА, 2009. - Том 38.- С.59-61.

64. Ланцов, Ю.А. Биомеханика границы раздела «костная ткань - имплантат с наноструктурными керамическими покрытиями» / Ю.А. Ланцов, В.И. Калита, Д.А. Маланин и [др.] // Современные технологии в травматологии и ортопедии: материалы научной конференции / Под ред. В.М.Шаповалова. - Спб: Синтез Бук, 2010.- С. 416-417.

65. Леонова, С.Н. Факторы риска развития репаративных осложнений у больных с переломами костей голени, осложненными хроническим травматическим остеомиелитом / С.Н. Леонова, А.В. Рехов, А.Л. Камека / Инфекции в хирургии, 2012, №4. – С.38 – 43.

66. Липинский, П.В. Влияние простогландина E_1 на формирование костной мозоли при моделировании перелома длинных костей конечностей / П.В. Липинский, А.В. Скороглядов, А.В. Ивков, Е.Н. Мотылев и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2012, - №1. – С. 34-38.

67. Лоскутов, А.Е. Биомеханическое обоснование новой конструкции пластины с ограниченным контактом / А.Е. Лоскутов, И.И. Жердев, В.Л. Красовский, А.Н. Кондрашов // Ортопед. травматол.- 2002.- No 2.- С. 105-107.

68. Лукомский, Г.И. Капсулярные фиброзы и их лечение после маммапластики силиконовыми протезами / Г.И. Лукомский, А.Б. Шехтер, А.Х. Эль-Саид // Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии. -

1997- №1.- С. 75-78.

69. Лукьянченко, В.В. Металлы в имплантологии / В.В. Лукьянченко, М.Г. Малясова // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2008.- №4.- С. 5–14.

70. Макарова, Э.Б. Особенности метаболических процессов в костной ткани при использовании композитных имплантатов из пористого титана с алмазоподобным нанопокрывтием / Э.Б. Макарова, Ю.М. Захаров, А.П. Рубштейн / Гений ортопедии, 2012, №3. – С. 147 -149.

71. Маланин, Д.А. Физико-механические свойства раздела между костной тканью и имплантатами с различными биоактивными покрытиями / Д.А. Маланин, В.И. Калита, Ю.А. Ланцов // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН и администрации Волгоградской области.- 2008.- №4.- С. 47-50.

72. Маланин, Д.А. Денситометрия границы раздела между костной тканью и имплантатами с наноструктурными биоактивными покрытиями / Д.А. Маланин, В.И. Калита, Ю.А. Ланцов и др. // Материалы IX съезда травматологов-ортопедов РФ.- Саратов: «Типография ТИСАР», 2010.- Т,3.- С. 1119-1120.

73. Мамаев, А.И. Биоактивные покрытия на внутрикостных имплантатах / А.И. Мамаев, Д.А. Маланин, Ю.А. Ланцов и др. // Сборник научных трудов V международной конференции « Новые перспективные материалы и технологии их получения».- Волгоград. 2010. – С. 169-170.

74. Мечов, М.П. Клинико-морфологические особенности репаративного остеогенеза при имплантации фиксаторов с покрытием на основе металлов IV группы: дис. ...канд. вет. наук: 06.02.04 / Мечов Максим Павлович. – М., 2015. – 116 с.

75. Миронов, С.П. Состояние травматолого-ортопедической помощи населению России / С.П. Миронов, Н.А. Еськин, А.А. Очуренко и др. // Матер. X Юбилейного Всероссийского съезда травматологов-ортопедов. –М. 2014. – С.3.

76. Миначов, Б.Ш. Сравнительные характеристики различных пар трения, используемых при артропластике тазобедренного сустава / Б.Ш. Миначов, Л.Ш. Шустер, Р.Р. Якупов и др. // Гений ортопедии, 2014, №3. – С. 48-55.

77. Манирамбона, Ж. К. Клинико-морфологическое обоснование использования чрескостных имплантатов с покрытием на основе сверхтвердых соединений: дис. ...канд. вет. наук: 06.02.04 / Жан Клод Манирамбона– М., 2015. – 102 с.

78. Манирамбона Ж. К. R0-семиотика костной ткани при чрескостном введении имплантат с покрытием нитридами титана и гафния в эксперименте / Ж. К. Манирамбона, А. Н. Валеева, А. Ш. Коритам // Ученые записки Государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана. – 2015. – Т. 215. № 1. – С. 137–141.

79. Мухаметов, Ф.Ф. Экспериментально-морфологическое исследование эффективности применения титана с наноструктурой в качестве имплантатов для ортопедии и травматологии / Ф.Ф. Мухаметов, В.Ш. Вагапова, В.В. Латыш, У.Ф. Мухаметов и [др.] // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. - 2008.- №4.- С.78 -82.

80. Мюллер, М.Е. Руководство по внутреннему остеосинтезу. Методика, рекомендованная группой АО (Швейцария), Ad Marginem. // М.Е. Мюллер, А. Альговер, Р. Шнейдер, Х. Вилленгер. - М.- 1996.- 759 с.

81. Набоков, А.Ю. Современный остеосинтез / А.Ю. Набоков. – М.: Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2007. – 400 с.

82. Некачалов, В.В. Патология костей и суставов / В.В. Накачалов. - СПб. 2000. - С.288-291.

83. Пахалюк, В.И. Биологические реакции на частицы износа, образующиеся в традиционных и альтернативных парах трения при тотальном замещении тазобедренного сустава / В.И. Пахалюк, С.И. Калинин, Г.Д. Олиниченко // Ортопед. травматол. -2003. -№ 4.-С. 162–171.

84. Петровская, Т.С. Биоматериалы и имплантаты для травматологии и ортопедии / Т.С. Петровская, В.П. Шахов, В.И. Верещагин, В.П. Игнатов В.П.– Томск: Изд-во Томского политехнического университета, 2011. – 307 с.

85. Плиев, Д.Г. Возможность оценки качества костной ткани при переломах шейки бедренной кости рентгенометрическим методом / Д.Г. Плиев,

Р.М. Тихилов, И.И. Шубняков, Р.В. Деев и [др.] // Травматология и ортопедия России. - 2009. - № 2(52). - С. 102-105.

86. Поздеев, О.К. Влияние нанотехнологических покрытий на жизнеспособность условно-патогенных микроорганизмов / О.К. Поздеев, И.Ф. Ахтямов, М.П. Шулаева, Э.Б. Гатина и [др.] / Травматология и ортопедия. - 2014, №3-4. – С. 112-120.

87. Попков, А.В. Управление репаративной регенерацией и гистогенезом тканей – основной путь профилактики неудовлетворительных исходов лечения пациентов ортопедо-травматологического профиля/ А.В. Попков // Ошибки и осложнения в травматологии и ортопедии : материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. памяти проф. А.Н. Горячева. - Омск, 2011. - С. 36-37.

88. Попков, А.В. Биоактивные имплантаты в травматологии и ортопедии / А.В. Попков, Д.А. Попков. - Иркутск : НЦРВХ СО РАМН, 2012. 438 с.

89. Попков, А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (обзор литературы) / А.В. Попков // Гений ортопедии, - 2014, №3. - С.94-99.

90. Попов, В.П. Использование биоактивных и биоинертных имплантатов при лечении переломов / В.П. Попов, В.Д. Завадовская, В.П. Шахов, В.П. Игнатов // Фундаментальные исследования. - 2012.-№8. - С.135-139.

91. Расторгуев, Д.Е. Профилактика осложнений при лечении переломов методом накостного остеосинтеза с применением фибрин-коллагенового покрытия: 14.01.15 / дис. ...канд. мед. наук / Дмитрий Евгеньевич Расторгуев. – М. 2014 г. – 143 с.

92. Редько, К.Г. Отдалённые последствия оперативного лечения методом накостного остеосинтеза больных с закрытыми диафизарными переломами костей голени / К.Г. Редько, Ю.С. Закутаев, А.И. Петухов, К.П. Белый и [др.] // Травматология и ортопедия России. - 2005.- №3.- С.40- 41.

93. Редько, К.Г. Приоритеты в выборе метода остеосинтеза у пациентов с закрытыми диафизарными переломами большеберцовой кости / К.Г. Редько, Л.Н.

Соломин // Травматология и ортопедия России. - 2005.- No1.- С.68 – 69.

94. Родионов, И.В. Коррозионное поведение оксидных покрытий костных титановых имплантатов, получаемых паротермическим оксидированием / И.В. Родионов, К.Г. Бутовский // Технологии живых систем. - 2006. - Т3.- No5-6.- С.78-84.

95. Родионов, И.В. Основные функциональные свойства пароксидных биопокровов костных титановых имплантатов / И.В. Родионов, К.Г. Бутовский // Инженерная физика. - 2006.- No5.- С. 37-46.

96. Родионов, И.В. Пароксидные биопокровы стержневых фиксаторов при чрескостном остеосинтезе / И.В. Родионов, К.Г. Бутовский, О.В. Бейдик // Сб. статей общероссийской с международным участием научн. конф. «Полифункциональные химические материалы и технологии». - Томск, 2007. - С.238-241.

97. Родионов, И.В. Физико-химические и механические характеристики пароксидных биосовместимых покрытий титановых имплантатов / И.В. Родионов // Материаловедение.- 2009.- No10.- С. 25-34.

98. Сампиев, М.Т. Анализ поздних воспалительных осложнений при лечении деформаций позвоночника с использованием двухпластинчатых эндокорректоров с полисегментарной фиксацией / М.Т. Сампиев, А.А. Лака, Н.В. Загородний, А.Б. Дубов и [др.] // Хирургия позвоночника. - 2007. - No 3. - С. 20–25.

99. Сафаров, С.А. Клинико-функциональное обоснование использования внутрикостных фиксаторов, покрытых композиционными материалами, для остеосинтеза переломов нижней челюсти / С. А. Сафаров, А. Е. Щербовских, Ю. В. Петров, И. М. Байриков / Казанский медицинский журнал, - 2014. Том 95, - No 2. – С. 219 -223.

100. Севастьянов, В.И. Новое поколение материалов медицинского назначения / В.И. Севастьянов // Перспективные материалы. - 1997. -No4.- С. 56-60.

101. Севастьянов, В.И. Медико-биологические свойства

биodeградируемого материала ЭластоПОБтм / В.И. Севастьянов // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2004. - № 2. - С. 47-52.

102. Серкова, Е.В. Медико-социальные аспекты травматизма и пути совершенствования системы оказания медицинской помощи пострадавшим с переломами костей конечностей: автореф. дис... канд. мед. наук. / Е.В. Серкова. - Екатеринбург, 2011. 27 с.

103. Скороглядov, А.В. Комплексное лечение посттравматических нарушений костной регенерации длинных костей конечностей / А.В. Скороглядov, Э.А. Атаев / Лечебное дело. – 2013, - №1. – С. 55-61.

104. Скороглядov, А.В. Твердые пары трения в эндопротезировании тазобедренного сустава. За и против. / А.В. Скороглядov, А.Б. Бут-Гусаим, И.В. Сироткин, В.А. Мкртчян // Российский медицинский журнал. - 2014. - №6, - С. 48-53.

105. Скороглядov, А.В. Сравнение функциональных результатов лечения у больных после артропластики тазобедренного сустава с применением твердых пар трения / А.В. Скороглядov, А.Б. Бут-Гусаим, И.В. Сироткин, В.А. Мкртчян // Российский медицинский журнал. - 2015. – Т.21. - №5, - С. 31-34.

106. Слободской, А.Б. Новая методология применения внеочагового чрескостного остеосинтеза в комплексном лечении костей конечностей: 14.0015. дисс. ... докт. мед. наук / А.Б. Слободской. - Самара., 2003. – С. 55.

107. Соколов, В.А. Множественные и сочетанные травмы / В.А. Соколов. - М.: Медицина, 2008. – 514 с.

108. Тихилов, Р.М. Применение индивидуальной трехфланцевой конструкции при ревизионном эндопротезировании с нарушением целостности тазового кольца (клинический случай) / Р.М. Тихилов, И.И. Шебняков, А.Н. Коваленко и др. // Травматология и ортопедия России. – 2016, №1. – С. 108-116.

109. Фигурска, М. Влияние частиц износа на поведение и биомеханические свойства поверхности кость-имплантат // М. Фигурска, В. Свешковский, Й.Й. Телега // Российский журнал биомеханики. - 2005. - Т.3 - №2. - С.19-33.

110. Филлипенко, В.А. Роль материалов и биоимплантационных покрытий в развитии проблем эндопротезирования / В.А. Филлипенко, Л.А. Кладченко, И.Б. Тимченко // Ортопед. травматол. - 1998. - No 3. - С. 47–52.

111. Хелимский, А.М. К вопросу о реакции костной ткани на спицы Киршнера в аппаратах Илизарова / А.М. Хелимский, С.Б. Либерман // Чрескостный компрессионный, дистракционный и компрессионно-дистракционный остеосинтез в травматологии и ортопедии: сб. науч. тр. - Курган, 1976. -Вып.2. - С. 130-133.

112. Хлусов, И.А. Генез костной ткани на поверхности имплантатов для остеосинтеза / И.А. Хлусов, А.В. Карлов, И.В. Суходоло // Гений ортопедии. - 2003. -No3. -С.16–26.

113. Хлусов, И.А. Остеогенный потенциал мезенхимальных стволовых клеток костного мозга *in situ*: роль физико- химических свойств искусственных поверхностей / И.А. Хлусов, А.В. Карлов, Ю.П. Шаркеев и [др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. -2005. -No 3. - С.164–173.

114. Хлусов, И.А. Зависимость остеогенных свойств клеток костного мозга от рельефа и растворимости кальций фосфатных поверхностей / И.А. Хлусов, А.В. Карлов, Н.С. Поженко и [др.] // Бюл. экспер. биол. и медицины.-2006.-Т. 141.- No 1.- С. 107-112.

115. Хэнч, Л. Биоматериалы, искусственные органы и инжиниринг тканей / Л. Хэнч, Д. Джонс. – М.: Техносфера, 2007. – 304 с.

116. Шакреев, Ю.П. Объемный мелкозернистый титан с высокими механическими свойствами для медицинских имплантатов / Ю.П. Шакреев, А.Ю. Ерошенко и [др.] // Нанотехника. - 2007. - No3 (11). - С.81-87.

117. Шведовченко, И.В. Инвалидность вследствие травм и заболеваний опорно-двигательной системы и пути ее профилактики в Российской Федерации / И.В. Шведовченко, В.П. Шестаков, Н.Н. Лебедева, И.И. Никитченко, А.А. Свинцов // Сборник тезисов IX съезда травматологов-ортопедов. - Саратов, - 2010. - С. 1043-1044.

118. Шевченко, О.П. Молекулярные и клеточные механизмы осложнений

после искусственного кровообращения и пути их коррекции / О.П. Шевченко, М.Ш. Хубутия, А.В. Чернова и [др.] // Трансплантология и Искусственные Органы.-1996.- No 3-4.- С. 49-55.

119. Шевцов, В.И. Оперативное удлинение нижних конечностей / В.И. Швецов, А.В. Попков // М.: Медицина, 1998, - 192 с.

120. Шевцов, В.И. Чрескостный остеосинтез при лечении оскольчатых переломов // В.И. Швецов, С.И. Швед, Ю.М. Сысенко // - Курган, 2002. – 331 с.

121. Шерепо, К.М. Результаты спектрального определения металла в тканях, граничащий с эндопротезом тазобедренного сустава системы Сиваша (экспериментально-клиническое исследование) / К.М. Шерепо, Т.Ф. Макаренко // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.- 2000.- No4 .- С.43-47.

122. Шерепо, К.М. Спектральные данные об элементах костной ткани человека при эндопротезировании тазобедренного сустава / К.М. Шерепо, В.И. Бронский, Н.К. Шерепо Н.К. // Медицинская техника.- 2006.- No3.- С. 18-20.

123. Шехтер, А.Б. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) / А.Б. Шехтер, В.В. Серов // Архив патологии.- 1991.- No7.- С. 7-14.

124. Шехтер, А.Б. Воспаление и регенерация / А.Б. Шехтер, В.В. Серов // Воспаление. - М.: Медицина, 1995.- С.200-219.

125. Шехтер, А.Б. Тканевая реакция на имплантат / А.Б. Шехтер, И.Б. Розанова // Биосовместимость. - М.,1999.- С. 174-208.

126. Шишацкая, Е.И. Структура и физико-химические свойства гибридного композита полиги-дроксибутират (гидроксиапатит) / Е.И. Шишацкая // Перспективные материалы. – 2005. – No 1.– С. 40–46.

127. Шишацкая, Е.И. Биосовместимые и функциональные свойства гибридного композита полигидроксибутират/гидроксиапатит / Е.И. Шишацкая // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. – 2006. – No 3. – С. 34–38.

128. Шишацкая, Е.И. Реакция тканей на имплантацию микрочастиц из резорбируемых полимеров при внутримышечном введении / Е.И. Шишацкая // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2007. – Т. 144, No 12. – С. 635–639.

129. Шишацкая, Е.И., Исследование остеопластических свойств матриксов из резорбируемого полиэфира гидроксимасляной кислоты / Е.И. Шишацкая, И.В. Камендов, С.И. Старосветский, Т.Г. Волова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2008. – Т. 3. – № 4. – С. 41–47.

130. Шотурсунов, Ш.Ш. Сравнительный анализ остеointеграционных свойств различных имплантатов в эксперименте / Ш.Ш. Шотурсунов, А.Я. Пардаев, Р.Р. Рафиков // Травматология и ортопедия России.- 2008. - № 3. - С. 123.

131. Штрейхер, Р. Основы - коррозия от истирания (фреттинг) / Р. Штрейхер // Кераньюс, - 2013. - №1. – С.14-17.

132. Шубкин, Р.Р. Коррозия имплантатов из титановых сплавов как результат воздействия окружающей среды / Р.Р. Шубкин, Р.Р. Татиатулин, В.К. Горчаковский, Е.П. Первышина // Анналы травматол. и ортопед. -1996. -№ 2. - С. 43–47.

133. Щепеткин, И.А. Кальцийфосфатные материалы в биологических средах / И.А. Щепеткин // Успехи соврем.биол.-1995.-Т.115.- №1. - С.58–73.

134. Щербовских, А.Е. Спица для остеосинтеза / А.Е. Щербовских, Ю.В. Петров, О.И. Хромова Патент на полезную модель №132985. Бюлл. №28 от 10.10.2013.

135. Юосеф, А.И. Оценка маркеров крови на остеосинтез имплантатами с покрытиями сверхтвердыми металлами / А.И. Юосеф, И.Ф. Ахтямов, М.М. Миронов // Практическая медицина, 2016, №3 (95), - С. 121-124.

136. Юосеф, А.И. Влияние на организм пациента имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния / А.И. Юосеф, И.Ф. Ахтямов, Э.Б. Гатина // В сб.: Классика и инновации в травматологии и ортопедии. Матер. Всероссийской научн.- практ. конф., посвященной 75-летию профессора А.П. Барабаша. Саратов, 29-30.06.2016. – С. 369 – 372.

137. Akhtiamov, I. Impact assessment of implants with coatings based on superhard compounds on blood morphology and bone density of rats in experimental osteosynthesis / I. Akhtiamov, E. Gatina, F. Shakirova, 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

138. Anselme, K. Qualitative and quantitative study of human osteoblast adhesion on materials with various surface roughness / K. Anselme, M. Bigerelle, B. Noel et [al.] // J.Biomed. Mater. Res. - 2000. - Vol. 49, - No 2. - P. 155-166.

139. Barrere, F. In vitro and in vivo degradation of biomimetic octacalcium phosphate and carbonate apatite coatings on titanium implants / F. Barrere, C.M. Van der Valk, J.R.A. Dalmeijer et [al.] // J. Biomed. Mater. Res.- 2003. - Vol. 64A. - P. 378-387.

140. Barrere, F. Osteointegration of biomimetic apatite coating applied onto dense and porous metal implants in femurs of goats / F. Barrere, C.M. Van der Valk, G. Meijer et [al.] // J. Biomed. Mater. Res. Pt B: Appl. Biomater. - 2003. - Vol. 67B. - P.655-665.

141. Bobyn, D. Clinical Validation of a Structural Porous Tantalum Biomaterial for Adult Reconstruction [Text] / D. Bobyn, R.A. Poggie, J.J. Kryger et [al.] // The Journal of Bone & Joint Surgery. — 2004. — P. 123–129.

142. Boos, A.M. Bone tissue engineering for bone defect therapy / A.M. Boos, A. Arkudas, U. Kneser, R.E. Horch, J.P. Beier // Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. - 2010. -Vol.42, -No 6. -P. 360-368.

143. Black, J. Corrosion and degradation. Orthopaedic biomaterials in research and practice / J. Black, - New York, Churchill, Livingstone, - 1988; - P. 235-266.

144. Braun, A. The periprosthetic bone remodelling process — signs of vital bone reaction / A. Braun, J. Papp, A. Reiter // International Orthopaedics (SICOT). - 2003. – No 27. (Suppl. 1). - P.7-10.

145. Burlakov, E.V. Calculation of the main parameters of spokes for intramedullary reinforcement of tubular bones / E.V. Burlakov, D.V. Alatov, D.A. Popkov, R.B. Shutov // Med. Tekh. 2008. No 3. P. 26-28.

146. Chen, Y. Nanomechanical properties of hafnium nitride coating / Yao Chen, Tapas Laha, Kantesh Balani, Arvind Agarwal // - Scripta Materialia. -2008; - Vol.58. - P. 1121-1124.

147. Coskun, S. Hydroxyapatite reinforced poly (3-hydroxybutyrate) and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) based degradable composite boneplate / S. Coskun, F. Korkusuz, V. Hasirci // J. Biomat.Sci. Polymer – 2005. – Vol.16. –P .1485–1502.
148. Clemens, J.A.M. Healing of large (2mm) gaps around calcium phosphate-coated bone implants: A study in goats with a follow- up 6 months / J.A.M. Clemens, C.P.A. Klein, R.C. Vriesde R.C. et [al.] // J. Biomed. Mater. Res.- 1998. - Vol. 40.- No 3. - P. 341-349.
149. Eralp, L. A comparison of two osteotomy techniques for tibial lengthening / L. Eralp, M. Kocaoğlu, K. Ozkan, M. Türker // Arch. Orthop. Trauma Surg. -2004. - Vol. 124, -No 5. -P. 298-300.
150. Fromstein, J.D. Elastomeric biodegradable polyurethane blends for soft tissue applications / J.D. Fromstein, K.A. Woodhouse // J. Biomater. Sci. Polym. Ed. - 2002. - No13(4).- P. 391-406.
151. Furuzono, T. Histological Reaction of Sintered Nanohydroxyapatite-Coated Cuffand Its Fibroblast-Like Cell Hybrid for an Indwelling Catheter / T. Furuzono, M. Ueki, H. Kitamura et [al.] // J. Biomed. Mater. Res. -2009. -Vol. 89 B. - P.77-85.
152. Gauthier O., Bouler J.M., Aguado E. et al. Macroporous biphasic calcium phosphape ceramics: influence of macropore diametre and macroporositypercentage on bone ingrowth // Biomaterials.- 1998. - Vol. 19, No 1-3. - P.133-139.
153. Giavaresi, G. Histomorphometric and microhardness assessments of sheep cortical bone surrounding titanium implants with different surface treatments / G. Giavaresi, M. Fini, A. Cigada et [al.] // J. Biomed. Mater. Res.- 2003. - Vol. 67A. - P.112120.
154. Gilbert, J.L. The mechanical and electrochemical processes associated with taper fretting crevice corrosion: a review / J.L. Gilbert, J.J. Jacobs // In: Marlowe D., Parr J., Mayor M.B. ed. Modularity of Orthopedic Implants. Conshohocken, PA, ASTM, -1997, - P. 45-59
155. Gosain, A.K. A 1-year study of osteoinduction in hydroxyapatite-derived

biomaterials in an adult sheep model: part I / A.K. Gosain, L. Song, P. Riordan et [al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* - 2002. – Vol.109 (2). - P.619-630.

156. Hallab, N. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants / N. Hallab, K. Merritt, J.J. Jacobs // *J Bone Joint Surg Am.* – 2001. -Mar; -Vol.83-A(3). – P.428-36.

157. Hanson, B. Surgeons' Beliefs and Perceptions About Removal of Orthopaedic Implants / B. Hanson, C. Van der Werken, D. Stengel // *BMC Musculoskeletal disorders.* - 2008.-Vol. 9.- P. 73-77

158. Hing, K.A. Bone rapier in the twenty-first century: biology, chemistry orengineering? / K.A. Hing // *Phyl. Trans. R. Soc. Lond. A.* - 2004. - No 362. - P. 2821-2850.

159. Hench, L.L. Bioactive materials: The potential for tissue regeneration / L.L. Hench // *J. Biomat. Mater. Res.* - 1998.-Vol. 41, No4.- P.511-518.

160. Hong, L. Tensile test of interface between bone and plasma-sprayed HA coating — titanium implant / L. Hong, X. Hengchang, Z. Xingdong, K. De Groot // *J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater).* -1998. - Vol. 43, No 2. - P. 113-122.

161. Jacobs, J.J. et [al.] Corrosion of metal orthopedic implants / J.J. Jacobs // *J Bone and Joint Surg* -1998;- Vol.80A. –P.268-282.

162. Kabirov, G. Morphological Studies of Local Influence of Implants with Coatings Based on Superhard Compounds on Bone Tissue under Conditions of Induced Trauma / G. Kabirov, F. Shakirova, J.C. Manirambona, I. Akhtyamov et [al.] // *J. Fac. Vet. Med. Istanbul Univ.* - 2015. - Vol.41 (2). – P. 177-184.

163. Kabirov, G. A Comparative Study of Densitometric Parameters of the Bone Tissue Under Transosseous Osteosynthesis by Using Experimental Implants Coated with Superhard Compounds / G. Kabirov, F. Shakirova, J.C. Manirambona, I. Akhtyamov et [al.] // *J. Fac. Vet. Med. Istanbul Univ.* – 2015. – Vol. 41 (2). – P. 185-190.

164. Kaiser, W. Does silicone induce autoimmune diseases? Review of the literature and case reports / W. Kaiser, J. Zazgornik // *Z. Rheumatol.* – 1992. – Bd. 51, H. 1. –S. 31– 34.

165. Kao, W.J. Theoretical analysis of in vivo macrophage adhesion and foreign body giant cells formation on polydimethylsiloxane, low density polyethelene and polyetherurethane / W.J. Kao, Q.H. Zhao, A. Hiltner, J.M. Anderson // J. Biomed. Mater. Res.-1994. - No28. - P.73-79.
166. Kasemo, B. Surface science aspects on inorganic materials / B. Kasemo, J. Lausmaa // CRC Crit Rev Biocomp.- 1986.-2.- P. 335-80.
167. Kokubo, T. How useful is SBF in predicting in vivo bone bioactivity? / T. Kokubo, H. Takadama // Biomaterials.- 2006.- Vol. 27.- P. 2907- 2915.
168. Kim, H.M. Graded surface structure of bioactive titanium prepared by chemical treatment / H.M. Kim, F. Miyaji, T. Kokubo et [al.] // J. Biomed. Mater. Res.- 1999.-Vol. 45, No2.- P.100-107.
169. Kim, H.M. Novel bioactive materials with different mechanical properties H.M. Kim, M. Kawashita // Biomaterials/- 2003.- Vol. 24.- P.2161-2175.
170. Kim, H.M. Surface potential change in bio- active titanium metal during the process of apatite formation in simulated body / H.M. Kim, T. Himeno, M. Kawashita et [al.] // J. Biomed. Mater. Res. 2003. - Vol. 67A. - P. 1305-1309.
171. Kolobov, Yu.R. Nanotechnologies for the formation of medical implants based on titanium alloys with bioactive coatings / Yu.R. Kolobov // Nanotechnologies in Russia.- 2009.-Vol. 4.-P. 758–775.
172. Kovacs, P. Medical applications of titanium and its alloys: the material and biological issues ASTM STP 1272 / P. Kovacs, G.A. Davidson // Eds. S.A. Brown, J.E. Lemons. Am. Soc. for Nesting an Materials.- 1996.- P.163–178.
173. Krenn, V. Histopathologische Diagnostik in der Endoprothetik: Periprothetische Neosynovialits, Hypersensitivitätsreaktion und Arthrofibrose / P. Krenn, M. Otto, L. Morawietz et [al.]. // Orthopaede. -2009. – Vol. Jun;38(6). – P. 520-30.
174. Krischak, G.D. Difference in metallic wear distribution released from commercially pure titanium compared with stainless steel plates / G.D. Krischak, F. Gebhard, W. Mohr et [al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg.-2004.-Vol. 124.-P.104–113.
175. Kroese–Deutman, H.C. Influence of RGD- loaded titaniumimplants on

bone formation in vivo / H.C. Kroese–Deutman, J. Van Den Dolder, P.H.M. Spauwen J.A. Jansen // *Tissue Eng.*- 2005.-Vol.11, No11–12.- P.1867–1875.

176. Kulichova, D. Metal Hypersensitivity Mimicking Periprosthetic Erysipelas-Like Infection / D. Kulichova, T. Gehrke, D. Kendoff, B. Summer et [al.] // *J Bone Joint Surg Case Connect.* -2014; - Vol.4(3).

177. Kutniy, K.V. Influence of grain size on mechanical and corrosion properties of magnesium alloy for medical implants / K.V. Kutniy, I.I. Papirov, M.A. Tikhonovsky, A.I. Pikalov et [al.] // *Mat.-wiss. u. Werkstofftech.*- 2009.- Vol.40, No4.- P.242- 246.

178. Landgraeber, S. Association between Apoptosis and CD4+/CD8+ T-Lymphocyte Ratio in Aseptic Loosening after Total Hip Replacement / S. Landgraeber, von Knoch M., Loer F. et [al.] // *Int. J. Biol. Sci.* 2009. - Vol.5, No 2. - P. 182-191.

179. Le Guehennec, L. Histomorphometric analysis of the osteointegration of four different implant surfaces in the femoral epiphyses of rabbits / L. Le Guehennec, E. Goyenvalle, V.A. Lopez- Hereida et [al.] // *Clin. Oral Implants Res.*- 2008.- Vol.19, - No11.- P.1103-1110.

180. Li, J.P. Bone ingrowth in porous titanium implants produced by 3D fiber deposition / J.P.Li, P. Habibovic, M. van den Doel et [al.] // *Biomaterials.*- 2007. - 28.-P. 2810-2820.

181. Li, J.P. Porous Ti6Al14V scaffold directly fabricating by rapid prototyping: preparation in vitro experiment / J.P. Li, J.R. de Wijn, C.A. Van Blitterswijk, K. de Groot K. // *Biomaterials.*- 2006.-No 27(8).- P. 1223-1235.

182. Mangano, C. A new porous hydroxyapatite for promotion of bone regeneration in maxillary sinus augmentation: clinical and histologic study in humans / C. Mangano, E.G., Bartolucci, C. Mazzocco C. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* -2003. -Vol. 18. -P. 23–30.

183. Mazoochian, F. Levels of Cr, Co, Ni and Mo in Erythrocytes, Serum and Urine after Hip Resurfacing Arthroplasty / F. Mazoochian, F. Schmidutz, J. Kiefl, A. Fottner et [al.] // *Acta Chir Belg.* -2013. -Vol.113. –P.123-128.

184. McEwen, H.M. The Influence of design, materials and kinematics on the in

vitro wear of total knee replacements / H.M. McEwen, P.I. Barnett, C.J. Bell, R. Farrar et [al.] // J Biomech. -2005. -Feb; -Vol. 38(2). –P.357-65.

185. McGarry, S. Serum titanium levels in individuals undergoing intramedullary femoral nailing with a titanium implant / S. McGarry, S.J. Morgan, R.R. Grosskreuz R.M. et [al.] // J. Trauma.- 2008.- Vol. 64(2).- P.430–433.

186. Muschik, M. Beta-tricalciumphosphate as a bone substitute for dorsal spinal fusion in adolescent idiopathic scoliosis: preliminary results of a prospective clinical study / M. Muschik, R. Ludwig, S. Haldhubner, K. Bursche, T. Stoll // Eur. Spine J. 2001. Vol. 10. Suppl 2. P. 178–184.

187. Narayanan, R. Calcium phosphate-based coatings on titanium and its alloys / R. Narayanan, S.K. Seshadri, T.Y. Kwon, K.H. Kim // J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Mater.- 2008.-Vol. 85,No 1.- P. 279–299.

188. Neo, M. Osteoblast reaction at the interface between surface-active materials and bone in vivo: a study using in situhybridization / M. Neo, C.F. Yoigt, A. Herbst, U.M. Gross // Biomed. Mater. Res.-1998.-Vol.39, N1. - P.1–8.

189. Nuss, K.M.R. Biocompatibility issues with modern implants in bone — a review for clinical orthopedics / K.M.R. Nuss, B. von Rechenberg // Open Orthop. J.- 2008.- Vol. 2.- P.66-78.

190. Papirov, I.I. Biodegradable magnesium alloys for medical application / I.I. Papirov, M.A. Tikhonovsky, K.V. Kutniy et [al.] // Functional materials.- 2008.- Vol.15, No1.- P .139-143.

191. Reich, J. Preclinical evaluation of coated knee implants for allergic patients / J. Reich, L. Hovy, Y. L. Lindenmaier, R. Zeller, J. Schwiesau, P. Thomas, T.M. Grupp // Orthopade. -2010. – May; - Vol.39 (5). - P.495-502.

192. Revell, P.A. The combined role of wear particles, macrophages and lymphocytes in the loosening of total joint prostheses / P.A. Revell // J. R. Soc. Interface.- 2008.-Vol.5, No 28.- P. 1263-1278.

193. Richards, B.R. Delayed infections following posteriorspinal instrumentation for the treatment of idiopathicscoliosis / B.R. Richards // J. Bone Joint Surg. Am.-1995.-Vol.77.- P. 524–529.

194. Richards, B.R. Delayed infections after posterior TSRH spinal instrumentation for idiopathic scoliosis: revisited / B.R. Richards, K.M. Emara // Spine. - 2001.-Vol. 26.- P. 1990–1996.
195. Robertson, P.A. Late presentation of infection as a complication of Dwyer anterior spinal instrumentation / P.A. Robertson, T.K. Taylor // J. Spinal Disord.- 1993.- Vol. 6.- P. 256–259.
196. Rodriguez, A. Evaluation of clinical biomaterial surface effects on T lymphocyte activation / A. Rodriguez, J.M. Anderson // J. Biomed. Mater. Res. A.- 2010.-Vol. 92, N 1.- P. 214–220.
197. Ronold, H.J. A study on the effect of dual blasting with TiO₂ on titanium implant surfaces on functional attachment in bone / H.J. Ronold, S.P. Lyngstadaas, J.E. Ellingsen // J. Biomed. Mater. Res. - 2003. - Vol. 67A. - P. 524-530.
198. Shimaoka, H. Recombinant growth/differentiation factor-5 (GDF-5) stimulates osteogenic differentiation of marrow mesenchymal stem cells in porous hydroxyapatite ceramic / H. Shimaoka // J. Biomed. Mater. Res.-2004.-Vol. 68. – P.168–176.
199. Schalock, P.C. Hypersensitivity reactions to metallic implants - diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use / P.C. Schalock, T. Menne, J.D. Johansen, J.S. Taylor et [al.] // Contact Dermatitis. -2012; - Vol. 66(1). – P. 4-19
200. Schäfer, T. Epidemiology of contact allergy in adults / T. Schäfer, E. Bohler, S. Ruhdorfer, L. Weigl et [al.] // Allergy. -2001; - Vol. 56(12). – P.119-1196.
201. Shalaby, M.M. Implant surface roughness and bone healing: a systematic review / M.M. Shalaby, A. Gortemaker, M.A. Van'thof et al. // J. Dent. Res. - 2006. - No 85. - P. 496- 500.
202. Shimose, S. Differential diagnosis between osteomyelitis and bone tumors / S. Shimose, T. Sugita, T. Kubo, T. Matsuo et [al.] // Acta Radiol. - 2008.- Vol. 49.-P. 928-33.
203. Schmutz, P. Metallic medical implants: electrochemical characterization of corrosion processes / P. Schmutz // The Electrochemical Society. – 2008. - P.35-40.
204. Serhan, H. Is galvanic corrosion between titanium alloy and stainless steel

spinal implants a clinical concern? H. Serhan, M. Slivka, T. Albert T. et [al.] // Spine J.- 2004.- Vol. 4.- P. 379–387.

205. Song, W-H. Antibacterial properties of Ag (or Pt)- containing calcium phosphate coatings formed by micro-arc oxidation / W-H. Song, H.S. Ryu, S.H. Hong // J. Biomed. Mater. Res.- 2009. - Vol. 88A. - P. 246-254.

206. Soultanis, K. Late infection in patients with scoliosis treated with spinal instrumentation / K. Soultanis, G. Mantelos, A. Pagiatakis A. et [al.] // Clin. Orthop. Relat. Res.-2003- No411.- P.116–123.

207. Sovak, G. Osseointegration of Ti6Al4V alloy implants coated with titanium nitride by a new method / G. Sovak, A. Weiss, I. Gotman. // J. Bone Joint Surg. Br.2000.V. 82. P.290-296.

208. Spoerke, E.D. A bioactive titanium foam scaffold for bone repair / E.D. Spoerke, N.G. Murray, H. Li et [al.] // Acta Biomater. – 2005. -No 1(5).- P. 523-533.

209. Staiger, M.P. et al. Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: A review / M.P. Staiger // Biomaterials.- 2006.- Vol.27.- P. 1728-1734.

210. Szolwinski, M.P. Mechanics of fretting fatigue crack formation / M.P. Szolwinski, T.N. Farris. – Wear. - 1996, – Vol.198, -P. 93-107.

211. Sudesh, K. Microbial polyhydroxyalkanoates (PHAs): an emerging biomaterial for tissue engineering and therapeutic applications / K. Sudesh // Med. J. Malasia.- 2004.- Vol. 59.- P. 55–66.

212. Tang, L. Complement activation and inflammation triggered by model biomaterial surface / L. Tang, L. Liu, H.B. Elwing // J. Biomed. Mater. Res.- 1998.- Vol.41.- P. 333-340.

213. Thelen, S. Mechanics considerations for microporous titanium as an orthopedic implant material / S. Thelen, F. Barthelat, C.L. Brinson // J. Biomed. Mater. Res. - 2004.- Vol. 69A. - P. 601-610.

214. Thomas, K.A. Tissue reaction to implant corrosion in 38 internal fixation devices / K.A. Thomas, C.D. Cook, A.F. Harding et [al.] // Orthopedics.- 1988.- Vol.11.- P. 441–451.

215. Thomas, K.A. Biologic response to hydroxylapatite-coated titanium hips.

A preliminary study in dogs / K.A. Thomas, C.D. Cook, R.J. Kay, M. Jarcho // J. Arthroplasty. 1989. Vol. 4, No 1. P. 43-53.

216. Thomas, P., Allergiediagnostik bei Metallimplantatunverträglichkeit / P. Thomas, M. Thomsen // Orthopaede. – 2008. - Feb; - Vol.37 (2). –P. 131-5.

217. Thomas, P. Orthopedisch-chirurgische Implantate und Allergien. Gemeinsame Stellungnahme des Arbeitskreises Implantatallergie (AK 20) der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopedische Chirurgie (DGOOC), der Deutschen Kontaktallergie Gruppe (DKG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI) / P. Thomas, A. Schuh, J. Ring et [al.] // Orthopaede. -2008. -Vol. 37(1). -P. 75–88.

218. Thomas, P. Allergiediagnostik bei Metall Verdacht auf Metallimplantatunverträglichkeit / P. Thomas, B. Summer, V. Krenn, M. Thomsen // Orthopäde. -2013, - Vol. 42(8), -P. 602-606.

219. Thyssen, J.P. Metal allergy – a review on exposures, penetration, genetics, prevalence, and clinical implications. J.P. Thyssen, T. Menne // Chemical research in toxicology. -2010; -23Vol.(2). – P. 309-318.

220. Toni, A. et al. Clinical advantages and fretting concerns with modular neck total hip prosthesis, The institution of mechanical engineers, International conference “Refining future strategies in total hip replacement”, Transactions Volume two, Session 7-11, 2002.

221. Tonesma, R. Ceramic hydroxyapatite coating on titanium implants drives selective bone marrow stromal cell adhesion / R. Tonesma, P.J. ter Brugge, J.A. Jansen et [al.] // Clin. Oral. Implants Res.- 2003.- Vol. 14. - P.569-577.

222. Townend, M. Metalwork removal in potential army recruits. Evidence based changes to entry criteria // M. Townend, P. Parker // J. P. Army Med. Corps.- 2005.- Vol. 151.- P. 2–4.

223. Thull, R. Titan in der Zahnheilkunde-Grundlagen / R. Thull // Zahnärztl. Mitt. 1992. Vol. 82. P. 40-45.

224. Thull, R. Naturwissenschaftliche Aspekte von Werkstoffen in der medizin / R. Thull // Naturwissenschaften.- 1994.- No81.- P.481-488.

225. Thull, R, Grading R. Allergy Solution for orthopaedic knee implants / R. Thull // Biomaterialien. -2007; - Vol. 8(2). –P. 109-10.
226. Zinger, O. Time-dependent morphology and adhesion of osteoblastic cells on titanium model surfaces featuring scale-resolved topography / O. Zinger, K. Anselme, A. Denzer, P. Habersetzer, M. Wieland, J. Jeanfils, P. Hardouin, D. Landolt // Biomaterials. 2004. Vol. 25, No 14. P. 2695-2711.
227. Zmistowski, B. Diagnosis of periprosthetic joint infection / B. Zmistowski, C. Della Valle, T.W. Bauer, K.N. Malizos K.N. et [al.] // J Arthroplasty. - 2014; -Vol.29 (2 Suppl). –P. 77-83.
228. Kyu-Hyun, Y. Subcapital femoral neck fracture after removal of Gamma/Proximal Femoral nails: report of two cases / Y. Kyu-Hyun, C. Yoo-Wang, W. Jung-Hoon et [al.] // Injury Extra. -2005.-Vol. 36, No7.- P. 245–248.
229. Yoshimitsu, O. Comparison of metal concentrations in rat tibia tissues with various metallic implants / O. Yoshimitsu, G. Emiko, M. Takeshi M., K. Kihei // Biomaterials. - 2004.- Vol.25, No 28.- P.5913–5920.
230. Yoshinari, M. Influence of surface modifications to titanium on antibacterial activity in vitro / M. Yoshinari, Y. Oda, T. Kato, K. Okuda // Biomaterials. - 2001.- Vol. 22.- P. 2043–2048.
231. 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 et [al.] // Int J Clin Exp Med. -2014; - Vol.7(10), -P.3473-3477.
232. Yuan, H. A comparison of the osteoinductive potential of two calcium phosphate ceramics implanted intramuscularly in goats / H. Yuan, M. van den Doel M., S.H. Li et [al.] // J. Mater. Sci. Mater. Med.- 2002.- Vol. 13.- P. 1271-1275.
233. Van Cleynenbreugel, T. Modulation of the tissue reaction to biomaterials. II. The function of T- cells in the inflammatory reaction to crosslinked collagen implanted in T-cell- deficientrats / T. Van Cleynenbreugel, J. Schrooten, H. Van Oosterwyck, J. Vander Slooten et al. // J. Biomed. Mater. Res.- 1998.- Vol.39.- P. 398-406.

234. Van Cleynenbreugel, T. Micro-CT-based screening of biomechanical and structural properties of bone tissue engineering scaffold / T. Van Cleynenbreugel, J. Schrooten, H. Van Oosterwyck, J. Vander Slooten // *Med. Biol. Eng. Comput.* - 2006.- Vol. 44(7).- P. 517-525.

235. Vercaigne, S. Histomorphometrical and mechanical evaluation of titanium plasma-spray-coated implants in the cortical bone of goats / S. Vercaigne, J.G.C. Wolke, I. Naert, J.A. Jansen // *J. Biomed. Mater. Res.*- 1998. - Vol. 41, No 1. - P. 41-48.

236. Viola, R.W. Delayed infection after elective spinal instrumentation and fusion. A retrospective analysis of eight cases / R.W. Viola, H.A. King, S.M. Adler et [al.] // *Spine.*- 1997.-Vol. 22.- P. 2444–2451.

237. Volova, T.G. Degradation of bioplastics in natural environment / T.G. Volova // *Dokl. Biol. Sci.*- 2004. – Vol. 397. - P. 330–332.

238. Witte, F. In vitro and in vivo corrosion measurements of magnesium alloys / F. Witte, J. Fischer, J. Nellesen // *Biomaterials.*- 2006.- Vol.27.- P. 1013-1018.

239. Witte, F. Degradable biomaterials based on magnesium corrosion / F. Witte, N. Hort, C.Vogt et [al.] // *Curr Op Solid State Mater Sci.*-2009. - №12. - P. 63.