

На правах рукописи

Кузьманин Станислав Александрович

**ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИМПЛАНТАТОВ С КОМПОЗИЦИОННЫМ
ПОКРЫТИЕМ НА ОСНОВЕ ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ И ГЕРМАНИЯ НА
ПРОЦЕССЫ ИХ ОСТЕОИНТЕГРАЦИИ**

14.00.15 – Травматология и ортопедия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук.

Рязань - 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Назаров Евгений Александрович, доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Ахтямов Ильдар Фуатович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ «Казанский Государственный Медицинский Университет» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций, заведующий кафедрой

Гурьев Владимир Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, НУЗ «Дорожная Клиническая Больница им. Н.А. Семашко на ст. Люблино ОАО «РЖД», центр травматологии и ортопедии, руководитель центра

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита состоится «__»_____2018 г. В__часов на заседании диссертационного совета Д 208.112.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (127299, Москва, ул. Приорова, 10) С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ ТО им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (127299, Москва, ул. Приорова, 10) и на сайте [http: //www.cito-priorov.ru/](http://www.cito-priorov.ru/)

Автореферат разослан «__»_____2018 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Бухтин Кирилл Михайлович.

Актуальность

Дегенеративно-дистрофические заболевания тазобедренного сустава (ДДЗТС) в настоящее время являются самой распространённой ортопедической патологией, на их долю приходится от 3% до 14,6% всех ортопедических больных. Число инвалидов с ДДЗТС варьирует от 7 до 37,6% по данным разных авторов и занимает 4-5 место в структуре первичной инвалидности (С.П. Миронов, 2001; С.У. Асилова, 2015). Отмечается тенденция к «омоложению» данной патологии и недостаточная диагностика ДДЗТС на ранних этапах развития, когда ещё эффективно консервативное лечение и органосохраняющие вмешательства. В связи с этим эндопротезирование тазобедренного сустава является не только современным и динамично развивающимся методом лечения больных с ДДЗТС, но в ряде случаев единственным способом восстановления утраченной функции конечности. В России ежегодно (по различным источникам) выполняется от 30 до 40 тыс таких операций при годовой потребности порядка 300 тыс. При этом доля применяемых эндопротезов отечественного производства составляет менее 20% (Н.В. Загородний и соавт., 2011; С.П. Миронов, 2012).

Несмотря на широкий ассортимент эндопротезов и совершенствование оперативной техники, рост количества операций эндопротезирования приводит к увеличению общего числа осложнений, в том числе и отдалённых. Из них наиболее грозным и часто встречающимся является асептическая нестабильность компонентов эндопротеза, практически не имеющая тенденции к снижению. Немаловажную роль в патогенезе асептической нестабильности играет явление металлоза. Под влиянием накопленных частиц износа эндопротеза запускается сложный каскад биохимических и гистологических реакций, нарушающих процессы нормального ремоделирования костной ткани.

Поэтому необходимым условием для создания эндопротезов является использование биосовместимых материалов. Одновременно высокими прочностными характеристиками и достаточной биосовместимостью обладают титановые сплавы. Наряду с этим, они обладают и существенным недостатком – диффузией продуктов износа сплавов в окружающие ткани с развитием металлоза, а, затем, и асептической нестабильности. Один из способов решения этой проблемы - нанесение на поверхность эндопротеза покрытий, препятствующих диффузии продуктов износа в окружающие ткани, например, создание искусственного оксидного слоя. Однако, несмотря на широкий спектр способов его получения, не удаётся предотвратить его разрушение.

Многими авторами рекомендовано использовать для покрытия эндопротезов биосовместимые материалы из фосфатов кальция, обладающие большим «средством» к костной ткани. Продолжаются исследования по улучшению характеристик таких материалов, создание на их основе композитов за счёт введения легирующих компонентов. Отмечено, что биосовместимость покрытия на основе фосфатов кальция увеличивается при добавлении в него кремния. Веществом, максимально сходным с кремнием по химической структуре, но при этом обладающим широким спектром биологических эффектов является германий. Он применяется в медицине для создания противоопухолевых лекарственных препаратов, анальгетиков, стоматологических пломб, биологически активных добавок к пище. Известно о его стимулирующем эффекте по отношению к крови и соединительной ткани. Вместе с тем, данных о его влиянии на репаративную способность костной ткани и использовании в составе покрытий для имплантатов при анализе доступной литературы нами найдено не было.

Это послужило поводом к проведению исследования по оценке влияния германия в составе композиционного кальций-фосфатного покрытия на костную ткань.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является изучение влияния имплантатов с композиционным покрытием на основе фосфата кальция и неметаллического германия на процессы их остеоинтеграции.

Для достижения цели исследования были поставлены следующие задачи:

1. Провести анализ частоты асептической нестабильности эндопротезов тазобедренного сустава отечественного производства по материалам клиники травматологии и ортопедии РязГМУ
2. Изучить рентгенологическую и микротомографическую картину взаимодействия внутрикостных имплантатов из нержавеющей стали и из сплава ВТ6 с модифицированной методом химико-термической обработки поверхностью с костной тканью.
3. Изучить рентгенологическую и микротомографическую картину взаимодействия внутрикостных имплантатов из сплава ВТ6 с композиционным покрытием на основе фосфата кальция и неметаллического германия с костной тканью.
4. Исследовать силы сцепления вышеперечисленных внутрикостных имплантатов с костной тканью и провести статистический анализ.
5. Изучить морфологическую картину взаимодействия внутрикостных имплантатов с костной тканью.
6. На основании проведённого исследования дать рекомендации производителям эндопротезов о преимуществах тех или иных покрытий.

Научная новизна

- Впервые изучена рентгенологическая и микротомографическая картина взаимодействия композиционного покрытия на основе фосфатов кальция и германия с костной тканью.

- Впервые изучены силы сцепления внутрикостных имплантатов с композиционным покрытием на основе фосфатов кальция и германия и костной ткани.
- Впервые изучена гистологическая картина взаимодействия композиционного покрытия на основе фосфатов кальция и германия с костной тканью.
- Впервые изучено влияние концентрации германия в составе композиционного покрытия на основе фосфатов кальция на рентгенологическую, микротомографическую и гистологическую картины взаимодействия данного покрытия с костной тканью.
- Впервые изучено влияние концентрации германия в составе композиционного покрытия внутрикостных имплантатов на силы их сцепления с костной тканью.

Практическая значимость

- Применение композиционного кальций - фосфатного покрытия, обогащённого германием, в производстве эндопротезов позволит усилить процессы остеоинтеграции и тем самым снизить риск развития асептической нестабильности.
- Использование для эндопротезов композиционного кальций - фосфатного покрытия, обогащённого германием, позволит создать конкурентоспособный продукт, что отвечает современным потребностям в импортозамещении.
- Возможно использование композиционного кальций - фосфатного покрытия, обогащённого германием для создания имплантатов, используемых в других областях здравоохранения, например, в стоматологии (дентальная имплантация).

Положения, выносимые на защиту

- Силы сцепления костной ткани и имплантатов с композиционным кальций-фосфатно-германиевым покрытием более выражены по сравнению с имплантатами из медицинской стали, из титанового сплава ВТ6, подвергнутого химико-термической обработке.
- Процессы остеоинтеграции и костеобразования более выражены вокруг имплантатов с композиционным покрытием на основе фосфатов кальция и германия.
- Увеличение концентрации германия при формировании композиционного покрытия имплантатов не увеличивает их силы сцепления с костной тканью.

Внедрение результатов

Результаты работы внедрены в учебный процесс кафедр травматологии, ортопедии, ВПХ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедры информационно-измерительной и биомедицинской техники ФГБОУ ВО РГРТУ Министерства образования и науки Российской Федерации, производственный процесс производителя эндопротезов крупных суставов ООО «ЗАО ТРЕК-Э КОМПОЗИТ».

Апробация диссертационной работы и публикации:

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на:

1. Региональной конференции молодых учёных «Инновационные методы решения научных и технологических задач Рязанской области» (Рязань, 2013);
2. Программе «Российско-израильская стажировка для стартапов в области биотехнологии и медицины» (Тель - Авив, 2013);

3. II конгрессе травматологов и ортопедов «Травматология и ортопедия столицы: настоящее и будущее» (Москва, 2014);
4. III Международном форуме «Инновации в медицине: основные проблемы и пути их решения. Регенеративная медицина и новые биосовместимые материалы» (Новосибирск, 2014);
5. VI конференции с Международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии» (Москва, 2015);
6. Международной конференции «Актуальные проблемы медицинской науки и образования» (Пенза, 2015);
7. Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов «Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста» (Рязань, 2015);
8. Всероссийской научно-практической конференции «Чаклинские чтения -2015» (Екатеринбург, 2015);
9. Всероссийской научно-практической конференции «Использование искусственных биодеградируемых имплантатов в травматологии ортопедии» (Москва, 2016);
10. Междисциплинарной научно-практической конференции «Лечение артрозов. Всё, кроме замены сустава» (Казань, 2016).
11. Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Дегенеративно-дистрофические заболевания и повреждения тазобедренного сустава» (Рязань, 2016).
12. XI Всероссийском конгрессе травматологов-ортопедов (Санкт-Петербург, 2018)

Работы по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 13 работ, 4 из которых в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Личный вклад автора

Автором изучены отдалённые результаты 124 операций замены тазобедренного сустава имплантатами бесцементной фиксации российского производства. Лично прооперированы 29 экспериментальных животных, осуществлен сбор, статистическая и компьютерная обработка первичного материала; проведен анализ обобщенных данных; сформулированы выводы и даны практические рекомендации; оформлены результаты исследования и представлены в виде диссертационной работы.

Объём и структура диссертации

Диссертация включает введение и 3 главы: обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение. Имеются заключение и выводы. Работа иллюстрирована 30 рисунками и 17 таблицами.

Содержание работы

Клиническая часть исследования посвящена оценке отдалённых результатов 124 операций замены тазобедренного сустава эндопротезами бесцементной фиксации отечественного производства, выполненных с 1993 по 2010 г.г. в клинике травматологии и ортопедии РязГМУ.

Для этого изучены истории болезни, рентгенограммы. Проведено клиническое обследование части оперированных пациентов, среди которых мужчин было 37 (30%), женщин - 87 (70%). Средний возраст пациентов составил $58,9 \pm 9,9$ (минимальный – 26 лет, максимальный - 85 лет). Патология представлена дегенеративно-дистрофическими заболеваниями тазобедренного сустава (71 человек), переломами шейки бедренной кости - 38, ложными суставами шейки бедренной кости- 9, иная патология – 6.

Таблица 1

Количество отечественных эндопротезов тазобедренного сустава, применённых в клинике за 1993-2010 г.г.

Название изделия	Количество операций
Феникс	25
Компомед (ЗАО Трек – Э Композит)	36
Имплант (МАТИ – Медтех)	58
Ильза (МАТИ – Медтех)	5
Всего	124

Как видно из табл. 1, подавляющее большинство операций выполнено с использованием эндопротеза «Имплант», далее следуют «Компомед» и «Феникс». Надо отметить, что эндопротезирование тазобедренного сустава в Рязанской области началось с применения эндопротеза «Феникс» как наиболее доступного на тот момент. Анализ результатов лечения с применением указанных имплантатов произведён относительно развития их асептической нестабильности (табл. 2).

Таблица 2

Частота и сроки появления асептической нестабильности компонентов эндопротезов

Название изделия	Впадина	Ножка	Сроки
Феникс	12	12	0,5-6 лет
Компомед	4	-	0,5-12 лет
Имплант	5	1	0,5-15 лет
Всего	21	13	

Из табл. 2 следует, что наибольшее число случаев асептической нестабильности имело место при использовании эндопротезов тазобедренного сустава «Феникс». При этом частота развития нестабильности впадины и ножки одинаковы. Обращает на себя внимание раннее развитие нестабильности эндопротезов. По-видимому, это связано с отсутствием специальной обработки поверхности изделия (нанесения покрытия),

способствующего его остеоинтеграции. Вместе с тем, продукты быстрого износа отечественного полиэтилена, вызывая асептическое воспаление вокруг эндопротеза, также приводят к развитию его нестабильности. То есть, нестабильность чаще наблюдается в случаях использования изделий без покрытий, способствующих остеоинтеграции, а также вкладышей из отечественного полиэтилена. Помимо этого, определённую роль в развитии асептической нестабильности играет дизайн изделия, а также нарушение режима некоторыми пациентами.

Проведённый анализ послужил поводом для экспериментального изучения остеоинтегративных свойств некоторых покрытий, результаты которого могли бы представлять интерес для производителей отечественных эндопротезов.

Для эксперимента использовали 4 группы имплантатов (штифты круглого сечения длиной 20 мм и диаметром 4 мм), изготовленные ООО «ЗАО ТРЕК-Э КОМПОЗИТ». Первая группа - 11 штифтов из медицинской стали. Вторая - 11 штифтов из титанового сплава ВТ6, на поверхности которых методом химико-термической обработки (ХТО) образован нанослой из карбидов, оксидов и нитридов титана с повышенной твёрдостью. На поверхность остальных имплантатов методом микродугового оксидирования были нанесены фосфаты кальция. При этом в состав электролита добавляли неметаллический германий 1%-ной концентрации (3 группа – 10 штифтов). При изготовлении 4 группы (14 штифтов) концентрацию германия доводили до 5%. В качестве экспериментальных животных использовали 29 беспородных кошек мужского пола (первая группа - 9 животных, вторая – 8, третья – 5, четвёртая – 7 в соответствии с группами штифтов) массой от 2500 до 3400 г в возрасте от 1,5 до 4 лет. Выбор обусловлен достаточными размерами их бедренных костей и выживаемостью при симультантных вмешательствах на двух задних конечностях.

Под внутримышечным наркозом в проксимальные отделы обеих бедренных костей при помощи специального импактора устанавливали штифты. Животных выводили из опыта через 3 месяца с соблюдением правил биомедицинской и ветеринарной этики после чего изымали кости и готовили макропрепараты, которые фиксировали в 10% растворе формалина.

Рентгенографию макропрепаратов применяли для оценки расположения имплантатов внутри бедренной кости. Исследование выполняли на цифровом аппарате SIEMENS AXIOM ICONOS R200 в отделении лучевой диагностики Рязанской областной клинической больницы с использованием двух стандартных проекций.

Рентгеновскую компьютерную микротомографию препаратов бедренных костей проводили в лаборатории тканевого банка ФБГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова (руководитель – ведущий научный сотрудник, к.б.н. Зайцев В.В.). Для этого использовали рентгеновский микротомограф Skyscan 1176. Оценивали визуальные признаки разрежения (рарефикации) костной ткани в шейках бедренных костей - это трактовалось как косвенный признак регенерации костной ткани вокруг имплантата, а также визуальные признаки разрежения (возможно воспалительного характера) костной ткани непосредственно вокруг имплантатов – это трактовалось как величина контакта штифта с костной тканью в %.

Биомеханические испытания проводили в лаборатории испытания новых материалов, медицинской техники и метрологии ФБГУ ЦИТО им. Н.Н. Приорова (руководитель - д.т.н. проф. Н.С. Гаврюшенко) с использованием сервогидравлической машины Walter+Bai AG LFV 10-50T. В процессе исследования оценивали предел прочности соединения «штифт-кость» в килоньютонах (kN) - максимальную нагрузку, фиксируемую при извлечении штифта из кости.

Морфологические исследования - детальное изучение гистологического строения костной и перифокальных тканей в зоне,

контактирующей с имплантатом, были выполнены на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины ГБОУ ВПО РязГМУ (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор Папков В.Г.) Морфологические особенности костной ткани и перифокальных тканей в области контакта с имплантатами исследовали с помощью световых микроскопов “Karl Zeiss” (Jena, Germany) и БИОЛАМ (ЛОМО) с различным увеличением. Наиболее демонстративные участки фотографировали.

Анализ полученных результатов

Таблица 3

Объединённые результаты рентгенологических исследований всех групп макропрепаратов

Группы макропрепаратов				
№	Расположение штифта по отношению к продольной оси бедренной кости (количество и % от общего числа)			Средняя глубина имплантации штифта, %
	По оси (+)	Частично по оси (+/-)	Не по оси (-)	
1	6 (54,5%)	4 (36,4%)	1 (9%)	88%
2	11 (100%)	0	0	87%
3	5 (50%)	4 (40%)	1 (10%)	73%
4	10 (71,4%)	2 (14,3%)	2(14,3%)	88,57%

Как следует из таблицы 3, с максимальным соответствием к продольной оси бедренной кости расположены штифты группы №2. Средняя глубина имплантации приблизительно одинакова в группах №1, №2 и №4 (порядка 88%) и несколько меньше в группе №3 (73%).

Экстремедулярного расположения штифтов не отмечалось. Отклонение некоторых имплантатов от продольной оси бедренной кости при

их установке связано с невозможностью проведения коррекции положения под контролем интароперационной рентгеноскопии.

Таблица 4

Объединённые результаты микротомографических исследований всех групп макропрепаратов

Группы макропрепаратов				
№	Разрежение (рарефикация) костного матрикса в шейке бедренной кости			Визуальные признаки разрежения костной ткани вокруг имплантированного штифта. Контакт штифта с костной тканью, %
	Значительное (+)	Умеренное (+/-)	Отсутствует (-)	
1	0	4 (36,4%)	7 (63,6%)	31,43%
2	1 (9%)	3 (27,2%)	7 (63,6%)	41,8%
3	1 (10%)	5 (50%)	4 (40%)	73%
4	1 (7%)	9 (64,3%)	4 (28,6%)	77,14%

Как следует из таблицы 4, максимально выраженное (значительное в 7%, умеренное в 64,3%) разрежение (рарефикация) костного матрикса в шейках бедренных костей наблюдалось в 4-й группе макропрепаратов (штифты из сплава ВТ6 с покрытием из фосфатов кальция и 5% германия).

Менее выраженное (значительное в 10%, умеренное в 50%) разрежение (рарефикация) костного матрикса в шейках бедренных костей наблюдалось в 3-й группе макропрепаратов (штифты из сплава ВТ6 с покрытием из фосфатов кальция и 1% германия).

При этом минимальный контакт имплантированного штифта и костной ткани наблюдался в группе №1 (штифты из медицинской стали). В среднем, эта величина в данной группе составила 31,43%.

Таким образом, регенеративные процессы в костной ткани максимально выражены в группе наблюдений №4 и несколько меньше в группе №3.

Процессы остеолита вокруг имплантатов максимально выражены в группе наблюдений №1, несколько меньше – в группе №2.

Другими словами, покрытия из фосфатов кальция стимулируют процессы остеоинтеграции в сравнении с другими группами наблюдения. Увеличение концентрации германия с 1% до 5% при создании покрытий незначительно увеличивает процессы остеоинтеграции.

Данные биомеханических исследований обрабатывали с помощью программного обеспечения DionPro и программного комплекса IBM SPSS Statistics Ver.21. Статистическим анализом данных установили нормальность и однородность исследуемых распределений. Поэтому использовали формат представления данных в виде $M \pm s$, где M – среднее арифметическое значение нагрузки в ньютонах, а s – её выборочное стандартное отклонение (табл.5).

Таблица 5

Средние арифметические сил сцепления имплантатов с костной тканью и их выборочные стандартные отклонения в ньютонах (Н)

Группа штифтов	$M \pm s$, Н
Медицинская сталь	53 ± 49
Сплав VT6 + XTO	94 ± 90
VT6 + КФ + Ge 1%	249 ± 90
VT6 + КФ + Ge 5%	286 ± 142

Установление факта статистически значимого различия между средними значениями генеральных совокупностей, из которых извлечены независимые выборки (группы) проводилось на основе t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Так как отсутствие учёта погрешности измерений (в наших экспериментах до 0.4%) может приводить к ошибочной интерпретации результата проверки статистической гипотезы, проводили варьирование исходных данных по каждой из групп в пределах погрешности

измерений. Установили, что погрешность измерений не влияет на полученные ранее выводы о нормальности, однородности и статистической значимости различия сравниваемых групп.

В табл. 6 приведены результаты расчёта числа степеней свободы df , эмпирического значения t_3 критерия Стьюдента и минимального уровня значимости P , при котором можно отвергнуть нулевую гипотезу о равенстве средних двух генеральных совокупностей, из которых извлечены независимые выборки.

Таблица 6

Результаты расчёта степеней свободы df , эмпирического значения критерия Стьюдента t_3 и минимального значения уровня значимости P_2 для исследуемых пар независимых выборок

Пара независимых выборок	df	t_3	P_2
Медицинская сталь - ВТ6 +КФ + Ge 1%	18	6.03	0.001
Медицинская сталь - ВТ6 +КФ + Ge 5%	21	4.935	0.001
Медицинская сталь - ВТ6 +ХТО	18	1.265	0.222
ВТ6 + КФ + Ge 1% - КФ + Ge 5%	21	0.721	0.479
ВТ6 + КФ + Ge 1% - ВТ6 + ХТО	18	3.847	0.001
ВТ6 + КФ + Ge 5% - ВТ6 + ХТО	21	3.725	0.001

Как видно из таблицы 6, статистически значимо (достоверно) средние различаются только в следующих парах независимых выборок: 1) Медицинская сталь – КФ + германий 1%; 2) Медицинская сталь – КФ + германий 5%; 3) КФ + германий 1% - ВТ6 + ХТО; 4) КФ + германий 5% - ВТ6 + ХТО. В парах «КФ + германий 1% - КФ + германий 5%» и «Медицинская сталь – ВТ6 + ХТО» статистически значимого различия средних не выявлено. Таким образом, имеет место статистически значимое

увеличение сил сцепления имплантатов, покрытых кальция фосфатом и германием с костной тканью.

Изучение гистологического строения костной и перифокальных тканей в зоне, контактирующей с имплантатом, показало следующую картину. В первой группе микропрепаратов (штифты из нержавеющей стали) стенки костномозговых каналов выстланы соединительной тканью, по-видимому являющихся гиперплазированными соединительнотканными производными эндоста. В некоторых участках могли быть обнаружены зоны пролиферации фибробластов. Следует предположить, что данная тканевая реакция является вариантом формирования соединительнотканной капсулы вокруг стального инородного тела. Также отмечено, что внутренняя треть компактного вещества диафиза подвержена ремоделированию, в ней имеются крупные полости различной формы, содержащие активированные клетки фибробластического, остеобластического и остеокластического дифферонов, а также полнокровные кровеносные сосуды.

Описанная гистологическая картина может быть обусловлена тем, что нержавеющая сталь относится к биотолерантным материалам (их поверхность отделяется от костной ткани фиброзным слоем).

Во второй группе наблюдений (штифты из сплава ВТ6 с модифицированной при помощи ХТО поверхностью) тканевый материал представлен в проксимальном отделе фрагментами губчатого вещества кости с участками активного красного костного мозга, а дистальнее – компактным веществом диафиза. Эндостальная реакция не выражена.

Гаверсовы системы во внутренней трети кости отсутствуют, этот слой занят ремоделирующейся ретикулофиброзной костной ткани с тенденцией к перестройке в пластинчатую; наружный слой компактного вещества сохраняет остеонную организацию. Выявлены некротические изменения в единичных остеонах.

На части микропрепаратов внутренняя поверхность кости в области костномозгового канала со слоистыми напластованиями, представляющими собой спрессованные костные крошки, пропитанные фибрином. Обращает на себя внимание отсутствие выраженных признаков воспаления, организации и капсулообразования. В целом, процессы новообразования костной ткани более выражены по сравнению с первой группой наблюдений.

В третьей группе наблюдений (штифты из сплава ВТ6, покрытые фосфатами кальция и 1% германием) фрагменты трубчатой кости характеризуются рядом морфологических изменений. В некоторых наблюдениях внутренняя поверхность кости покрыта тонким слоем организуемого, базофильного фибрина, смешанного с мелкодисперсной костной крошкой. Данный феномен можно трактовать как результат трения абразивной поверхности имплантата и регенерирующей костной ткани. Кроме этого, на эндостальной поверхности обнаружены как небольшие скопления остеобластов, так и единичные остеокласты, что свидетельствует как о новообразовании костной ткани, так и о её параллельном remodelировании. «Молодые» костные балки, характеризующиеся низкой минерализацией и неупорядоченным расположением крупных остецитов, могли быть обнаружены также со стороны эндоста, в участках, расположенных вокруг имплантата или в его проекции по ходу костномозгового канала. Описанные трабекулы, смыкаясь в ряде случаев, формируют замкнутые петли, а также в результате remodelирования формируют гаверсовы системы.

Таким образом, гистологическая картина в третьей группе наблюдений характеризуется активными процессами регенерации костной ткани: образованием остецитов, кровеносных сосудов, гаверсовых систем, костных балок и тесным взаимодействием морфологических структур кости с инородным материалом покрытия из фосфатов кальция и 1% германия.

В четвёртой группе наблюдений (штифты из сплава ВТ6, покрытые фосфатами кальция и 5% германием) на внутренней поверхности трубчатой кости имеются более массивные наложения крупнозернистых фрагментов фосфата кальция, которые интегрированы без соединительнотканых прослоек непосредственно в костный матрикс новообразованных трабекул ретикулофиброзной костной ткани. Остеоциты этих балок расположены неупорядоченно, что указывает на продолжающийся рост и ремоделирование. Указанная находка свидетельствует в пользу полной остеоинтеграции материала. Кроме того, необходимо констатировать, что предпринятое напыление не препятствует регенерации костной ткани и, вероятно, активизирует этот процесс.

Таким образом, гистологическая картина четвёртой группы наблюдений свидетельствует о наиболее активном процессе регенерации костной ткани: образованием остеоцитов, кровеносных сосудов, зрелых гаверсовых систем, большого количества костных балок и тесным взаимодействием морфологических структур кости с синтетическим материалом покрытия из фосфатов кальция и 5% германия

Выводы

1. Асептическая нестабильность эндопротезов тазобедренного сустава отечественного производства чаще наблюдается в случаях использования изделий без покрытий, способствующих остеоинтеграции, а также вкладышей из отечественного полиэтилена.

2. Рентгенологическая и микротомографическая картина взаимодействия интрамедуллярных имплантатов из нержавеющей стали и из сплава ВТ6 с модифицированной методом химико-термической обработки поверхностью с костной тканью свидетельствуют о низких процессах регенерации кости в этих группах.

3. Рентгенологическая и микротомографическая картина взаимодействия интрамедуллярных имплантатов из сплава ВТ6 с композиционным покрытием на основе фосфата кальция и неметаллического германия с костной тканью свидетельствует о преобладании процессов регенерации кости в этих группах. Увеличение концентрации германия в композиционном покрытии незначительно увеличивает регенерацию.

4. Силы сцепления интрамедуллярных имплантатов с композиционными кальций-фосфатно-германиевыми покрытиями и костной ткани (249 ± 90 Н в группе №3 и 286 ± 142 Н в группе №4) статистически значимо выше, чем у имплантатов из нержавеющей стали (53 ± 49 Н) и имплантатов из сплава ВТ6 с модифицированной методом химико-термической обработки поверхностью (94 ± 90 Н). Увеличение концентрации германия в композиционном покрытии статистически значимо не увеличивает силы сцепления.

5. Морфологическая картина взаимодействия интрамедуллярных имплантатов с костной тканью свидетельствует о преобладании процессов остеоинтеграции при использовании композиционных покрытий на основе фосфатов кальция и германия. При этом увеличение концентрации германия в композиционном покрытии незначительно увеличивает процессы остеоинтеграции.

6. При производстве эндопротезов целесообразно использовать композиционные покрытия из фосфатов кальция и германия.

Практические рекомендации

1. Композиционное покрытие на основе фосфатов кальция и германия целесообразно использовать для производства эндопротезов крупных суставов, поскольку это позволит снизить риск развития асептической нестабильности.

2. Композиционное покрытие на основе фосфатов кальция и германия целесообразно использовать для создания конкурентоспособных отечественных эндопротезов крупных суставов в рамках программы импортозамещения.

3. Композиционное покрытие на основе фосфатов кальция и германия целесообразно использовать для создания имплантатов, используемых в других областях здравоохранения, например, в стоматологии (дентальная имплантация).

Список работ по теме диссертации

1. **Кузьманин С.А.** Создание имплантов для травматологии-ортопедии с заранее заданными свойствами / Кузьманин С.А. // Сборник тезисов региональной конференции молодых учёных «Инновационные методы решения научных и технологических задач Рязанской области», Рязань, 13.04.2013, С. 22-23.
2. Назаров Е.А. Влияние производных титана на биомеханические свойства и морфогенез костной ткани в эксперименте / Назаров Е.А., Гаврюшенко Н.С., Папков В.Г., **Кузьманин С.А.** // Сборник тезисов II конгресса травматологов и ортопедов «Травматология и ортопедия столицы: настоящее и будущее», 13-14 февраля 2014 г, С. 196-197.
3. Назаров Е.А. Оценка остеоинтеграции имплантов с модифицированной поверхностью в условиях эксперимента / Назаров Е.А., Гаврюшенко Н.С., Папков В.Г., **Кузьманин С.А.** // Материалы 3 Международного Форума Инновации в медицине: основные проблемы и пути их решения. Регенеративная медицина и новые биосовместимые материалы, Новосибирск, 24-25 октября 2014 г. С. 206-210.
4. Назаров Е.А. Влияние различных покрытий поверхности титановых имплантатов на их остеоинтеграцию в эксперименте / Назаров Е.А., **Кузьманин С.А.**, Соловьёв А.Ю., Бондарь В.И. // Сборник тезисов VI конференции с международным участием «Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии 2-3 февраля 2015г, Москва, С.113-114.
5. Папков В.Г. Экспериментальная оценка остеоинтеграции некоторых интрамедуллярных имплантатов / Папков В.Г., Назаров Е.А., **Кузьманин С.А.**, Соловьёв А.Ю., Бондарь В.И. // Сборник статей V Международной

научной конференции Актуальные проблемы медицинской науки и образования (АПМНО-2015). Пенза, 4-5 июня 2015 г., С. 33-36.

6. **Кузьманин С.А.** Влияние покрытий металлоимплантатов на процессы остеоинтеграции в условиях эксперимента / Кузьманин С.А. // Материалы Всероссийской научной конференции студентов и молодых специалистов Актуальные вопросы современной медицины: взгляд молодого специалиста. – Рязань: РИО РязГМУ, 2015. С. 51.
7. Назаров Е.А. Сравнительная оценка остеоинтеграции некоторых имплантатов с заданными покрытиями в эксперименте / Назаров Е.А., Папков В.Г., **Кузьманин С.А.**, Соловьев А.Ю., Бондарь А.И. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Чаклинские чтения-2015», Екатеринбург, 22-23 октября 2015 г., С. 57-59.
8. Назаров Е.А. Сравнительная морфологическая оценка применения германиевых покрытий в имплантологии / Назаров Е.А., Папков В.Г., **Кузьманин С.А.**, Селезнёв А.В., Соловьёв А.Ю., Бондарь А.И. // Сборник работ Всероссийской научно-практической конференции «Использование искусственных биodeградируемых имплантатов в травматологии ортопедии» и конференции молодых ученых под редакцией профессора Очкуренко А.А., Москва, 12-13 ноября 2015 г. – С.121-124.
9. Назаров Е.А. **О некоторых биоактивных покрытиях имплантатов (обзор литературы)** / Назаров Е.А., Кузьманин С.А. // **Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. №1. С.149-154.**

10. Назаров Е.А. Экспериментальное исследование сил сцепления композиционного материала из фосфата кальция и германия с костью / Назаров Е.А., Кузьманин С.А., Веснов И.Г. // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2016. №2. С.92-100.
11. Кузьманин С.А. Морфологическая картина взаимодействия композиционного материала из фосфата кальция и германия с костной тканью в эксперименте / Кузьманин С.А., Назаров Е.А., Папков В.Г. // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 3. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24456> (дата обращения: 10.05.2016).
12. Назаров Е.А. Изучение остеоинтеграции внутрикостных имплантатов с разными типами покрытий в условиях эксперимента / Назаров Е.А., Папков В.Г., Кузьманин С.А., Веснов И.Г. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2016. №2. С.62-67.
13. Назаров Е.А. Взаимодействие костной ткани и имплантатов с кальций - фосфатными покрытиями, обогащёнными германием (экспериментальное исследование) / Назаров Е.А., Папков В.Г., Кузьманин С.А. // Материалы Междисциплинарной научно-практической конференции «Лечение артрозов. Всё, кроме замены сустава». 2016. С. 128-129

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АН – асептическая нестабильность

ВТ6 - титановый деформируемый сплав ВТ6

ГА – гидроксиапатит

ДДЗТС – дегенеративно-дистрофические заболевания тазобедренного

КФМ – кальций – фосфатный материал

МСКТ - мультиспиральная компьютерная микротомография

ПК – персональный компьютер

ЭП - эндопротезирование