

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ им. В.Д.ЧАКЛИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Ганжа Александр Александрович

**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ ЧРЕСКОСТНОМ ОСТЕОСИНТЕЗЕ СПИЦ И
СТЕРЖНЕЙ С НАНОСТРУКТУРИРОВАННЫМИ УГЛЕРОДНЫМИ
ПОКРЫТИЯМИ В УСЛОВИЯХ ОСТЕОПОРОЗА
(ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО - КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.01.15 – травматология и ортопедия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:
доктор медицинских наук
профессор С.В.Гюльназарова**

Пермь - 2016

Содержание

Содержание.....	2
Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. «Осложнения чрескостного остеосинтеза при лечении заболеваний и повреждений костей скелета, связанные с имплантацией спиц» (Обзор литературы).....	16
Глава 2. Материал и методы исследования.....	28
Глава 3. Морфологические изменения, развивающиеся у лабораторных животных в зоне «кость-имплантат».....	37
3.1. Морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость – имплантат», у здоровых животных и у животных с иммобилизационным остеопорозом при имплантации стандартных спиц Киршнера.....	37
3.2. Морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость – имплантат», у животных с иммобилизационным остеопорозом при имплантации спиц Киршнера с покрытиями наноструктурированными углеродными алмазоподобными пленками.....	47
3.2.1. Морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость – имплантат», у животных с иммобилизационным остеопорозом (3 серия) при имплантации спиц Киршнера с покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С).....	47
3.2.2. Морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость – имплантат», у животных с иммобилизационным остеопорозом (4 серия) при имплантации спиц Киршнера с алмазоподобным азотсодержащим покрытием (CN_{0,25}).....	55
3.3. Резюме.....	60
Глава 4. Метаболические особенности экспериментальных животных при имплантации спиц Киршнера в кость	63
4.1. Метаболические особенности здоровых лабораторных животных и животных с иммобилизационным остеопорозом при имплантации стандартных спиц Киршнера в кость.....	63
4.2. Метаболические особенности животных с иммобилизационным остеопорозом при имплантации спиц Киршнера с наноструктурированными углеродными покрытиями в кость.....	76
4.2.1. Метаболические особенности животных с иммобилизационным остеопорозом при имплантации в кость спиц Киршнера с покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом (3 серия).....	76

4.2.2. Метаболические особенности животных с иммобилизационным остеопорозом при имплантации в кость спиц Киршнера с азотсодержащим алмазоподобным покрытием (4 серия).....	86
4.3. Резюме.....	95

Глава 5. Клиническое применение спиц и стержней с наноструктурированным покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом при лечении методом чрескостного остеосинтеза больных с ложными суставами, осложненными остеопорозом.....98

5.1. Ретроспективный анализ осложнений, развивающихся при чрескостном остеосинтезе у пациентов с ложными суставами на фоне сопутствующего остеопороза.....	98
5.2. Клиническая апробация применения спиц и стержней с наноструктурированным покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом при лечении методом чрескостного остеосинтеза больных с ложными суставами, осложненными остеопорозом	100
5.2.1. Клиническая характеристика собственных наблюдений.....	100
5.2.2. Денситометрическое исследование МПК при лечении псевдоартрозов костей голени, осложненных остеопорозом.....	104
5.2.3. Методика проведения закрытого дистракционного остеосинтеза ложных суставов костей голени.....	105
5.2.4. Рентгенологическая динамика сращения ложных суставов костей голени после закрытого дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова.....	109
5.2.5. Оценка диаметра спицевых каналов с использованием мультиспиральной компьютерной томографии, цифровой морфометрии.....	111
5.2.6. Клинические примеры.....	112
5.2.5.1. Основная группа.....	112
5.2.5.2. Группа сравнения.....	123
5.2.7. Осложнения.....	133
5.2.8. Результаты лечения.....	134
5.3. Резюме.....	136
Заключение.....	138
Выводы.....	147
Практические рекомендации.....	148
Литература.....	149
Приложение.....	185

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИОП - иммобилизационный остеопороз

ЛС - ложный сустав

ЧО - чрескостный остеосинтез

ЗДО - закрытый дистракционный остеосинтез

КТ - компьютерная томография

DEXA – двухэнергетическая рентгеновская денситометрия

МПК - минеральная плотность кости

SD - среднее квадратическое отклонение

L2-L4 – 2-4 поясничные позвонки

n - количество наблюдений

a-C - твердый аморфный алмазоподобный углерод

CN_{0.25}- азотсодержащий алмазоподобный углерод

КФкост. – тартратрезистентный изофермент кислой фосфатазы

ЩФкост. - термолабильный изофермент щелочной фосфатазы

ФИ - фосфатазный индекс (ЩФкост./КФкост.)

PINP - N-terminal propeptide of type I procollagen

RatLaps - type I collagen cross-links

ОК - остеокальцин

Введение

В последнее время отмечена высокая встречаемость иммобилизационного остеопороза (ИОП), сопутствующего несросшимся переломам и ложным суставам (ЛС), развивающимся после травмы вследствие длительного дефицита нагрузок поврежденной конечности как весовых, так и динамических (до 74% случаев) (С.В. Гюльназарова, О.А. Кузнецова, 2002, 2006, 2012; Г.П. Котельников с соавт., 2003; С.Н. Леонова, 2005, 2006; О.А. Кузнецова, 2010 и др).

В хирургическом лечении переломов и несращений костей, осложненных ИОП, активно используется чрескостный остеосинтез (К.К. Романенко, 2002; О.А. Каплунов, 2004; С.В. Гюльназарова, О.А. Кузнецова, 2006,2008,2012; Kabata T, et al., 2005; Rozbruch S.R. et al, 2008; Seybold D. et al 2009 и др.). Чрескостный остеосинтез (ЧО) будучи минимально инвазивным методом обеспечивает высокий процент благоприятных исходов несмотря на выраженное у этих пациентов снижение минеральной плотности костной ткани (В.М. Гайдуков, В.М. Шаповалов, 2003; С.В. Гюльназарова, О.А. Кузнецова, 2003, 2004, 2009; А.А. Антонов с соавт., 2009; В.Ю. Черныш и др., 2009; Л.Ю. Науменко, Д.С. Носивец, 2009; О.А. Кузнецова, 2010).

К наиболее частым осложнениям метода ЧО относится воспаление мягких тканей вокруг спиц и стержней (А.Н. Емец с соавт., 2009; А.П.Барабаш с соавт. 2010; А.А. Гринь с соавт. 2010; А.Г. Карасев, 2011; A. Saw et al., 2004; Egol K.A. et al., 2006; Lethaby A et al., 2008; Ogbemudia A.O. et al., 2010). Основной причиной этого осложнения является микроподвижность фиксирующих элементов аппарата под влиянием динамических нагрузок, что вызывает активизацию резорбции кости в зоне её контакта с имплантатом нередко с последующим распространением инфекции мягких тканей на костный канал (В.П. Омельчук, 1991). Негативно влияет на качество фиксации и фактор миграции спиц в костных каналах (А.М. Хелимский, С.Б. Либерман, 1976; А.А.

Гринь с соавт., 2012; Piza G et al., 2004). Доказано, что костная резорбция в области фиксирующих элементов является главной причиной нестабильности отломков при ЧО (Э.В. Кобзев, Г.М. Дубровин, 1997; В.И. Стецула, В.В. Веклич, 2003). Резорбция в зоне контакта спиц с костью приводит к снижению качества фиксации, ухудшению условий репаративного остеогенеза (В.И. Стецула, В.В. Веклич, 2003) и соответственно к увеличению сроков консолидации костных отломков при ИОП (С.В. Гюльназарова с соавт., 1999, 2006, 2008; В.М. Гайдуков, В.В. Шаповалов, 2002; С.Н. Леонова с соавт., 2005; Oh J.K. et al., 2008; Rozbruch S.R. et al., 2008 и др.). У пациентов с ИОП в процессе лечения нередко приходится удалять перкутанные фиксаторы, вокруг которых сформировались зона резорбции или воспаления и заменять их другими, которые проводят в здоровых участках кости (И.И. Мартель, 1996; В.И. Никоненко с соавт., 1996; О.А. Кузнецова, А.А. Ганжа, 2012; Crowley D.J., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V., 2007 и др.). Замена одного или нескольких фиксирующих элементов чрескостных аппаратов улучшает условия стабилизации костных отломков и обеспечивает возможность адекватной нагрузки оперированной конечности, что является модифицирующим фактором повышения минеральной плотности кости (МПК) при ИОП (В.С. Оганов, 1998, 2000, 2009; А.С. Аврунин с соавт., 1998; Н.В. Черницина, 2000; В.С. Оганов с соавт., 2005 и др.).

Для профилактики развития воспалительных явлений в области спиц при ЧО было предложено много вариантов различных покрытий спиц: с включением ионов драгоценных металлов – серебра (Л.В. Полуэктов с соавт., 1978) и платины (Г.А. Илизаров с соавт., 1979), нитритом титана (А.А. Сафронов, Л.Л. Ильичев, 1991; В.И. Никитенко с соавт., 1996; У.Ф. Мухаметов, 2010), анодного оксида тантала (В.Н. Корецкий, 2003), кальций-фосфатными соединениями (А.В. Карлов с соавт., 2001; А.А. Марков с соавт., 2015), гидроксипатитом (А.А. Гринь с соавт., 2010, 2012; Moroni A, et.al.,2002; Pommer A., et.al, 2001,2002; Placzek R. et al.,2006 и др.).

В обсуждаемом аспекте большой интерес исследователей привлекают в качестве покрытий свойства углеродсодержащих алмазоподобных пленок. К настоящему времени доказана их способность адгезировать клетки без признаков цитотоксического эффекта, атипии клеток (Cui F.Z., Li D.J., 2000; Olivares R. et al., 2004, 2007; Oliveira D.E. et al., 2007) и направленно действовать на дифференцировку мезенхимальных клеток в остеогенном направлении (Rodil S.E. et al., 2006; Tonelly F.M.P., 2012). А.П.Рубштейн с соавт. (2012), Э.Б. Макарова (2015), Л.Б.Резник с соавт. (2015) Миронов С.П. с соавт. (2015) показали в экспериментах стимулирующее действие алмазоподобного углерода на остеогенез и ускорение остеоинтеграции в интерфейсе «костное ложе - имплантат» при замещении костных дефектов. В то же время данных об использовании алмазоподобных покрытий для временных (удаляемых) имплантатов, используемых при ЧО, немного. Пилотные экспериментальные исследования алмазоподобных покрытий и их аналогов с добавлением азота, показали перспективность этих покрытий только отношении снижения инфицирования перкутанных металлофиксаторов (В.П. Ситников, 2014; Soinen A, 2009; Yin L., Xiao Y., 2011). При анализе научной литературы, посвященной лечению пациентов с переломами и несращениями костей, осложненных ИОП, не удалось обнаружить какие-либо сведения о реакции кости на спицу при ЧО в условиях остеопоротической перестройки костной ткани. Особенности функционирования основных систем гомеостаза при ИОП мало изучены, нет данных о морфологической реакции остеопоротически перестроенной кости на фиксирующие элементы, в том числе имеющие наноструктурированные углеродные покрытия. Это свидетельствует об актуальности данного исследования, направленного на улучшение результатов лечения пациентов с повреждениями и заболеваниями костей скелета, осложненных сопутствующим остеопорозом.

Цель исследования

Изучить влияние наноструктурированных углеродных алмазоподобных покрытий спиц и стержней, используемых при чрескостном остеосинтезе, на процессы взаимодействия их с костной тканью в условиях остеопороза.

Задачи исследования

1. Изучить в эксперименте морфологические изменения, развивающиеся на границе раздела «кость - имплантат», у животных с экспериментальным ИОП при использовании стандартных спиц Киршнера.

2. Изучить в эксперименте морфологические изменения, развивающиеся на границе раздела «кость - имплантат», у животных с экспериментальным ИОП при использовании спиц с наноструктурированными покрытиями твердым аморфным алмазоподобным углеродом и азотсодержащим алмазоподобным углеродом.

3. Изучить в эксперименте динамику маркеров метаболизма костной ткани и минерального обмена в периферической крови лабораторных животных при использовании в условиях ИОП стандартных спиц Киршнера.

4. Изучить в эксперименте динамику маркеров метаболизма костной ткани и минерального обмена в периферической крови лабораторных животных при использовании в условиях ИОП спиц с наноструктурированными покрытиями твердым аморфным алмазоподобным углеродом и азотсодержащим алмазоподобным углеродом.

5. Провести клиническую апробацию эффективности использования спиц и стержней с наноструктурированными углеродными алмазоподобными покрытиями у пациентов с ложными суставами костей голени, осложненными снижением минеральной плотности кости.

Положения на защиту

1. Применение покрытия фиксаторов наноструктурированным твердым аморфным алмазоподобным углеродом при лечении методом чрескостного остеосинтеза пациентов с переломами и несращениями костей на фоне сниженной минеральной плотности кости обеспечивает стабильность фиксации костных отломков на протяжении всего периода лечения и позволяет достичь благоприятных результатов независимо от исходного снижения костной массы поврежденной конечности, срока давности травмы и возраста пациента.

2. Наноструктурированное покрытие фиксаторов твердым аморфным алмазоподобным углеродом обладает остеоиндуктивными свойствами, обеспечивающими в условиях ИОП интенсификацию остеорепарации с одновременным снижением резорбтивных процессов на границе раздела «кость - имплантат».

Материал и методы исследования

Экспериментальный раздел.

В качестве объектов исследования использовались 184 особи самцов крыс Вистар в возрасте 3-4 месяцев, массой 100 - 140 г. У 104 особей предварительно моделировали иммобилизационный остеопороз посредством ампутации голени одной из задних конечностей на уровне верхней трети, с последующей имплантацией спиц на уровне проксимального, дистального метафизов соответственно большеберцовой и бедренной костей. Во всех опытах были использованы спицы из одной партии $d=0.8$ мм, изготовленные из стали 12Х18Н9Т.

Первую серию опытов составили 40 здоровых лабораторных животных с нормальной МПК после имплантации стандартных спиц Киршнера. Сроки наблюдения за животными 1 серии после операции составили: 7, 14, 30, 90, 120 дней.

Во второй серии использовано 40 крыс, которым предварительно моделировали ИОП с последующей имплантацией стандартных спиц Киршнера. Сроки наблюдения животных второй серии также составили: 7, 14, 30, 90, 120 дней после оперативного вмешательства.

Эксперименты по применению металлофиксаторов с наноструктурированными покрытиями были проведены в третьей и четвертой сериях опытов после формирования ИОП в неопорной конечности. В третьей серии было использовано 40 крыс с экспериментальным ИОП, которым были имплантированы спицы из той же партии, но имеющие покрытие твердым аморфным алмазоподобным углеродом (a-C). В четвертой серии было использовано 24 крысы с экспериментальным ИОП, которым были имплантированы спицы из той же партии, но имеющие покрытие азотсодержащим алмазоподобным углеродом (CN_{0,25}). Сроки наблюдения в третьей серии также как и в первых двух сериях составили: 7, 14, 30, 90, 120 дней после имплантации металлофиксаторов. Сроки наблюдения в 4 серии составили 30, 90 и 120 дней после введения спиц.

В пятую серию вошли 40 интактных крыс, наблюдавшихся в этом же виварии, которые составили фоновую группу. Эта серия экспериментальных животных использовалась для оценки возрастных особенностей костного ремоделирования.

Клинический раздел.

Проведен ретроспективный анализ 44 историй болезни архива ФГБУ "УНИИТО им. В.Д.Чаклина" Минздрава России с целью выявления характера и частоты встречаемости осложнений при чрескостном остеосинтезе у пациентов с ложными суставами, осложненными сопутствующим иммобилизационным остеопорозом. В исследуемую группу были включены пациенты с псевдоартрозами диафиза бедра и большеберцовой кости, которых лечили методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову. Собственный материал исследования составил 22 пациента с ложными суставами костей голени,

осложненными снижением минеральной плотности, в возрасте от 19 до 76 лет (средний возраст $43,9 \pm 14,4$ года). Эти пациенты ранее не получали антикоагулянтов, антиконвульсантов, глюкокортикоидов, гормонов щитовидной железы и других препаратов влияющие на метаболизм костной ткани. Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение ложных суставов костей голени методом закрытого дистракционного остеосинтеза с применением аппарата Илизарова.

Эти пациенты были случайным образом разделены на 2 группы:

1 группа включила 12 пациентов с ложными суставами костей голени, на фоне снижения минеральной плотности костной ткани, которых лечили методом закрытого дистракционного остеосинтеза по Илизарову с использованием спиц, стержней Введенского, изготовленных из стали 12Х18Н9Т.

2 группа включила 10 пациентов с ложными суставами костей голени, осложненными снижением минеральной плотности костной ткани, получивших лечение аналогичным методом с использованием спиц, стержней Введенского из той же партии, но имевших покрытие твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С).

Методы исследования.

1. лучевой (рентгенография, КТ);
2. двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (total hip, L1 – L4);
3. гистологический (световая микроскопия, морфометрия костной ткани);
4. биохимический: костные изоферменты фосфомоноэстераз (ЩФкост, КФкост), остеокальцин, концевые телопептиды коллагена 1 типа (RatLaps), пропептиды (PINP) коллагена 1 типа, общий кальций, фосфат неорганический, магний;
5. статистический.

Научная новизна

➤ На основании проведенного исследования на модели экспериментального ИОП впервые изучены особенности морфологических изменений, развивающихся на границе раздела «кость - имплантат», и метаболических реакций, возникающих в ответ на введение малоинвазивного фиксатора (стандартная спица) в остеопоротически перестроенную костную ткань.

➤ В эксперименте впервые исследованы в условиях ИОП морфологические изменения на границе раздела «кость - имплантат», реакция маркеров костного ремоделирования и минерального обмена на имплантацию спиц с наноструктурированными покрытиями твердым аморфным алмазоподобным углеродом и азотсодержащим алмазоподобным углеродом.

➤ Впервые дана сравнительная оценка метаболических реакций и морфологических изменений, развивающихся в ответ на имплантацию спиц с наноструктурированными покрытиями на основе углерода и стандартных спиц из нержавеющей стали в условиях остеопоротически перестроенной костной ткани.

➤ Впервые установлено по данным экспериментального исследования и подтверждено в клинической практике, что наноструктурированное покрытие фиксаторов для ЧО твердым аморфным алмазоподобным углеродом, обладающее остеоиндуктивными свойствами, обеспечивает в условиях ИОП активизацию остеогенеза, минимальную выраженность резорбтивных процессов, что исключает прогрессирование ИОП.

➤ На основании экспериментального исследования показано, что углеродное азотсодержащее алмазоподобное покрытие фиксаторов в условиях ИОП не оказывает существенного влияния на остеорепарацию, поэтому его применение в клинической практике нецелесообразно.

➤ Впервые дано теоретическое обоснование использования фиксаторов с наноструктурированным покрытием из твердого аморфного алмазоподобного углерода при лечении методом чрескостного остеосинтеза пациентов с переломами и ложными суставами костей, осложненными ИОП.

➤ Разработанный стержень для чрескостного остеосинтеза с наноструктурированным покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом (патент на полезную модель № 133406 РФ) обеспечивает оптимизацию лечебного процесса пациентов с переломами, несращениями костей на фоне ИОП.

Практическая значимость

1. При лечении методом ЧО пациентов с несращениями переломов длинных костей на фоне сниженной МПК применение покрытия фиксаторов наноструктурированным твердым аморфным алмазоподобным углеродом в значительной степени снижает выраженность резорбции кости вокруг фиксаторов в сравнении с использованием стандартных имплантатов, исключает необходимость их замены в процессе лечения.

2. Применение при ЧО фиксаторов с покрытием из наноструктурированного твердого аморфного алмазоподобного углерода у пациентов с несросшимися переломами и ложными суставами трубчатых костей, осложненными ИОП, предупреждает развитие вокруг фиксаторов гнойно – воспалительных явлений в мягких тканях сегмента.

3. Использование фиксаторов с покрытием из наноструктурированного твердого аморфного алмазоподобного углерода позволяет значительно сократить количество расходных материалов и времени медицинского персонала, затрачиваемых на лечение пациентов с аппаратами внешней фиксации, сделать лечение методом ЧО более комфортным для пациента.

Внедрение в практику

Диссертационные материалы внедрены в практическую деятельность травматолога - ортопедического отделения № 2 ФГБУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина» Минздрава России, а также используются на сертификационном цикле усовершенствования врачей и повышения квалификации при ФГБУ «Уральский НИИ травматологии и ортопедии им В.Д.Чаклина» МЗ РФ.

Апробация

Результаты исследования доложены на научно – практической конференции молодых ученых ЦИТО «Настоящее и будущее травматологии и ортопедии» (Москва, 2013), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Чаклинские чтения» Актуальные вопросы остеосинтеза в травматологии и ортопедии (Екатеринбург, 2013), Всероссийской научно - практической конференции «Чаклинские чтения 2014». 3 –ей Международной специализированной выставке Травматология. Ортопедия. Урал 2014 (Екатеринбург, 2014), V Международной научно - практической конференции «Адаптация биологических систем к естественным и экстремальным факторам среды» (Челябинск, 2014), юбилейной X межрегиональной специализированной выставке «Уральская неделя здоровья» Инновационные технологии в травматологии и ортопедии (Екатеринбург, 2015), IV научно – практической конференции «Современное исследование в области медицины» (Екатеринбург, 2015), Всероссийской научно - практической конференция «Чаклинские чтения» (Екатеринбург, 2015) на I международной научно – практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», отмечено дипломом за 1 место (Екатеринбург, 2016).

По теме диссертации опубликовано 22 работы: 8 статей, из них 5 в журналах рецензируемых ВАК, 14 тезисов. Получен патент Российской Федерации «Стержень для чрескостного остеосинтеза» (Патент РФ № 133406).

Объем и структура работы.

Работа написана на 188 листах, включает 40 таблиц, 69 рисунков, 1 приложение. В список использованной литературы включены 293 источника из них 173 отечественных и 120 иностранных.

Глава 1. «Осложнения чрескостного остеосинтеза при лечении заболеваний и повреждений костей скелета связанные с имплантацией спиц» (Обзор литературы).

Лечение ложных суставов (ЛС) – одна из значимых проблем современной травматологии и ортопедии. Это связано с высокой частотой формирования ЛС, занимающих в РФ третье место в структуре первичной инвалидности от травм (Т.М. Андреева, В.В. Троценко, 2006; А.Г. Гончаренко с соавт., 2006; С.П. Миронов с соавт., 2007; В.П. Шестаков с соавт., 2007; А.П. Барабаш с соавт., 2010; В.И. Мамаев, 2010; О.П. Баранов с соавт. 2013 и др.). Наиболее часто возникают ложные суставы длинных трубчатых костей как следствие множественных, неудачно леченных переломов и относятся к тяжелым последствиями травм (И.Г. Жураев с соавт., 2014; J. Horn et al., 2013; R. Assaker, F. Zairi, 2015). Чаще всего данной патологией страдают лица наиболее работоспособного возраста, длительно пребывающие на инвалидности (С.В. Гюльназарова, В.П. Штин, 1992; В.И. Зоря с соавт., 2007; А.П. Барабаш с соавт. 2010 и др.). Частота несращений и псевдоартрозов после переломов костей конечностей даже на современном уровне развития медицины велика и достигает 25 - 35%, приводя к значительным нарушениям функции не только пораженного сегмента, но и всей конечности (Л.Д. Горидова, К.К. Романенко, 2001; В.И. Шевцов, 2004; В.И. Зоря, 2007; И.В. Бауэр с соавт. 2010; Н.А. Корж с соавт, 2010; Д.В. Павлов, В.В. Горин, 2012; И.Г. Жураев с соавт., 2014 и др.).

Лечение данной категории пациентов весьма трудоемкий процесс, требующий к тому же значительных экономических затрат, так как ряду больных требуются многоэтапные оперативные вмешательства (В.И.Шевцов с соавт, 1996; С.В. Гюльназарова, 2006; И.В. Бауэр, 2007; А.П. Барабаш с соавт. 2010; Л.В. Сытин с соавт., 2011; E.C. Rodriguez-Merchan, F. Gomez-Castresana, 2004; D.J. Crowley et al., 2007; A.M. Thabet et al., 2008; S. Pannier et al., 2013; A. Scola et al., 2014; R. Assaker, F. Zairi, 2015). Для лечения ложных суставов

предложено большое количество методик, в основном оперативных (А.Н. Решетников с соавт., 2010; И.В. Бауэр, М.В. Казарезов, 2010; В.Д. Балаян, 2011; С.В. Гюльназарова с соавт 2011; М.Н. Соколова 2011; Т. Vara et al., 2007; В. Dohin, R. Kohler, 2012; L.N. Solomin, V.I. Shevtsov, D.J. Borsunov, 2013; А.С. Tekin et al., 2013). Применяется костная пластика, используемая как самостоятельный метод (А.Н. Крамаров, 1997; М.Х. Маликов с соавт., 2012; В.М. Шаповалов с соавт., 2013; Н.Г. Губочкин с соавт., 2014; К. Meister et al., 1990; К. Kimura et al., 2011; G.D. Kalra, A. Agarwal, 2012) или в сочетании с другими способами остеосинтеза (В.И. Шевцов с соавт., 1996; Л.Н. Соломин, 2005; Д.Ю. Борзунов, 2010, 2012; А.П. Барабаш с соавт., 2012; D. Lai et al., 2007; В. Nadkarni et al., 2008; A.V. Korompilias et al., 2009; С. Iacobellis et al., 2010; М. Mateev et al., 2012 и др.). Поскольку псевдоартрозы длинных трубчатых костей часто являются результатом неудачного предшествующего лечения, в том числе оперативного (П.Е. Елдзаров с соавт., 2012; И.А. Плотников, А.В. Бондаренко, 2012; В.М. Шаповалов с соавт 2014; А.С. Аллахвердиев, Ю.П. Солдатов, 2014), то многие авторы активно используют замену ранее использованного фиксатора интрамедуллярным штифтом. Этот подход доказал свою эффективность в 70% - 96% случаев (А.П. Барабаш с соавт, 2010; Д.В. Павлов с соавт, 2012; M.R. Brinker, D.P. O'Connor, 2007; J.K. Oh et al., 2008; Н. Karapinar et al., 2010; A.R. Sulaiman et al 2011; M.N. Kumar et al., 2013), однако таким пациентам часто требуется последующая динамизация стержня, его удаление. Хорошие результаты лечения ЛС получены при комбинации различных оперативных методик, например, чрескостного остеосинтеза с интрамедуллярным у пациентов с ложными суставами диафизов длинных костей (Д.Ю. Борзунов с соавт., 2010; В.А. Копысова с соавт., 2012; А.А. Еманов с соавт., 2013; L. Mathieu et al, 2008; M.V. Agashe et al., 2012), либо интрамедуллярного остеосинтеза с накостным остеосинтезом блокируемыми компрессионными пластинами в сочетании с костной пластикой (В. Nadkarni et al., 2008; Н. Richter et al 2015).

Особым разделом данной проблемы является лечение ложных суставов осложненных иммобилизационным остеопорозом. Сопутствующее данной патологии снижение минеральной плотности кости и прочностных свойств её осложняет течение заболевания и влияет на тактику проведения реконструктивно-восстановительных операций (Н. А. Корж с соавт., 1999).

Четкое определение остеопороза, как системного заболевания скелета, характеризующегося потерей массы кости в единице объема и нарушением костной микроархитектоники, приводящими к повышению хрупкости кости и высокому риску переломов было дано на международных конференциях в Копенгагене (1990 г.) и в Гонконге (1993 г.) (Л.И. Беневоленская, 2005; Б.Л. Риггз, Л.Дж. Мелтон III, 2000; L.A. Russell, 2010). По медицинской и социально-экономической значимости остеопорозом занимает четвертое место после патологии сердечно-сосудистой системы, онкологии и эндокринных заболеваний (В.В. Поворознюк с соавт., 1995, 2013; Н.А. Корж, Л.Д. Горидова, 2001; Л.И. Беневоленская, 2003; Г.П. Котельников, 2003; С.П. Миронов, 2006). Известно, что число таких пациентов по всему миру постоянно увеличивается (С.П. Миронов, Т.М. Андреева, 2009; В.В. Поворознюк, А.В. Макогончук, 2013; О.М. Лесняк, 2011; O. Johnell, J.A. Kanis, 2006 и др.). Среди костной патологии остеопороз является самой распространенной нозологией (В.И. Шевцов с соавт., 2004) с постоянным увеличением частоты встречаемости и его омоложением в последнее время (С.П. Миронов, С.С. Родионова, 2003; С.П. Миронов 2006; Г.А. Блувштейн., Н.В. Чупахин с соавт., 2010; P.Brown, Jacques et al., 2002; D. J. Becker et al., 2010; P. Hadji et al., 2013; T. Willson, S. D. Nelson, 2015). Наличие остеопороза способствует возникновению переломов при низкоэнергетическом травматическом воздействии (Н.А. Корж с соавт., 2010; M. Priemel et al, 2010; Ю.В. Буклемишев с соавт., 2013). Однако само повреждение костей, как известно, является фактором риска развития как остеопении, так и остеопороза (Н.А. Корж, 2001), ввиду реакции на травму не

только вовлеченного орган, но и системной реакции костного аппарата (Т.П. Виноградова, Г.И. Лаврищева, 1974; А.В. Суханов с соавт., 1997 и др.)

В современной медицине большое количество экспериментальных и клинических исследований направлено на изучение этиологии, патогенеза и возможностей коррекции метаболических нарушений при системном остеопорозе и лечения связанных с ним маркерных переломов (Н.А. Корж с соавт., 2001, 2010; С.С. Родионова с соавт., 2001, 2006; В.В. Поворознюк, 2006, 2013 и др.). Однако сведения о посттравматическом (иммобилизационном) остеопорозе, развивающемся у пациентов с переломами, и особенности течения процессов регенерации кости в этих условиях остаются недостаточно изученными.

Иммобилизационный остеопороз, возникающий в условиях дефицита механической нагрузки (гипокинезии), относится к вторичному остеопорозу (Е.И. Марова, 1998). Данный тип остеопороза часто развивается вследствие продолжительной фиксации травмированной конечности, отсутствия или снижения осевых нагрузок на поврежденный костный сегмент и расстройств местного кровоснабжения имеющих место в процессе лечения.

Изменения костной ткани при иммобилизации определяются рядом физических эффектов (Ф.З. Меерсон, М.Г. Пшенникова, 1988; Т.Г. Васильева, 2006; Д.Г. Иванов, В.Г. Подковкин, 2009; S. Kido, 2009; P. Patterson-Buckendahl., 2011). Так, при крайнем ее проявлении - клиностатической гипокинезии характерной для пациентов, находящихся на продолжительном постельном режиме, происходит изменение направления вектора земной силы тяжести, её дисбаланс относительно вертикали тела и как результат - снижение статических и динамической силовых нагрузок опорно - двигательного аппарата. Все это приводит к снижению скорости процессов ремоделирования костной ткани, т.е. сопряженного взаимодействия двух разнонаправленных механизмов: костеобразовательного и резорбтивного (Г.Н. Дурнова с соавт., 1992; В.С. Оганов, 1998; Е.Б. Трифонова 2011; И.С. Захаров, Г.И. Колпинский, 2013; А.В.

Осипенко, Е.Б. Трифонова, 2013; L. Lieben, 2009; X. Tian, W.S. Jee, 2010; G. Chen, C. Deng, 2012). Костное ремоделирование – вариант физиологической регенерации и предполагает адекватный баланс остеобластической и остеокластической активности в отличие от репаративных процессов и моделирования. (А.В. Суханов с соавт., 1997; L.J. Melton III, 2000; K. Nakahama, 2010 и др.). При возникновении дисбаланса этих процессов, в том числе при гипокинезии, наблюдается торможение остеобластогенеза (Л.Б. Буравкова с соавт., 2010). При экспериментальном моделировании невесомости в костной ткани лабораторных животных отмечено значительное ослабление остеогенеза, а остеокластическая активность несколько повышается, хотя в некоторых случаях остается неизменной (G. Carmeliet, L. Vico, R. Bouillon, 2001). В результате развивается остеопения со временем переходящая в иммобилизационный остеопороз (В.С. Оганов, 2003). Именно нарушение костного ремоделирования чаще всего является причиной изменения костной структуры и развития нарушений МПК в организме (А.С. Аврунин с соавт., 1998; Е. Шахт, Л. Дукас, 2011; Н. Frost, 1964; L.A. Russell, 2010; R.Q. Snurr, А.Ö. Yazaydin, 2010; М.В. Demay, S.M. Krane. 2010 и др.). Дефицит функциональной нагрузки конечности влечет за собой снижение её кровоснабжения, потерю костной массы и структурную перестройку костной ткани (В.Н. Швец с соавт., 1988). Не менее значимыми в возникновении нарушений костной структуры при гипокинезии являются и изменения в мягких тканях (Т.И. Иванова, 2008; J.M. Cousins, 2010). При нарушении механизма «мышечного насоса» в условиях иммобилизации снижается кровоток в кости и костном мозге. Недостаток стимуляции скелета приводит к сдвигу баланса костного ремоделирования в сторону усиления звена остеокластов (Е.И. Марова, 1998). Уменьшение мышечного давления на кость ведет к снижению пьезоэлектрического потенциала, интенсивности обменных процессов и деминерализации костной ткани (А.А. Свешников, 2000; E. Fukada, I. Yasuda, 1957).

Нарушение баланса процессов ремоделирования, приводит к уменьшению числа костных трабекул в единице объема с сохранением соотношения остеоида и кальцифицированной ткани, первоначально в процесс регресса вовлекаются поперечные костные трабекулы с последующим вовлечением и расположенных продольно (Н.А. Корж, 2001), что связано с последующим расширением межтрабекулярных пространств. Иммобилизация конечности приводит к изменению микроархитектоники трубчатой кости с уменьшением числа внутрикостных сосудистых анастомозов, нарушению обменных процессов и в первую очередь фосфорно - кальциевого обмена как локального, так и системного значения (В.В. Некачалов, 2000).

Костная деминерализация по мнению А.А. Свешникова с соавт. (2005) в 5 – 20 раз более активна на фоне иммобилизации, чем при других состояниях организма. Отмечено, что недостаток функциональной и осевой нагрузок уже к 1 – 1,5 месяцам вызывает активизацию процессов костной деминерализации несмотря на отсутствии травмы опорного сегмента, а в случае моделировании дефицита нагрузки до 4 месяцев потери костной массы проявляются остеопенией (М.А. Дамбахер, Е. Шахт, 1996, А.Ю. Кучиев, 2008), а увеличение длительности иммобилизации до полу года может привести к остеопоротическим изменениям кости (В.С. Оганов, 2003; В.С. Оганов с соавт., 2005, 2009). Исследования, проведенные у больных с посттравматическими культями нижних конечностей подтвердили концепцию В.С. Оганова, так как продемонстрировали, что остеопороз отмечается в 100% случаев непротезированных и лишь в 50% случаев протезированных пациентов (И. С. Дондорева с соавт., 1999; В. Г. Петров с соавт., 1999). Формирование остеопороза было выявлено и при моделировании в экспериментах несращений и дефектов костей (Г.А. Оноприенко с соавт. 1985; С.В. Гюльназарова 1992; А.Ю. Кучиев, 2008; S.E. Utvag et al., 1998). Механическая стимуляция костной ткани и мышечные нагрузки являются модифицирующими факторами,

определяющими функциональную адаптацию костно-мышечной системы, её направление и характер.

В современной медицине отмечена высокая частота встречаемости иммобилизационного остеопороза (до 74% случаев), сопутствующего несросшимся переломам и ЛС, который развивается после травмы при длительном дефиците механической нагрузки поврежденной конечности (С.В. Гюльназарова, О.А. Кузнецова, 2002, 2010, 2013; С.Н. Леонова, 2005, 2006; О.А. Кузнецова, 2010; W. Liu et.al., 2015 и др.).

Известно большое количество исследований, касающихся медикаментозной коррекции остеопоротических нарушений, доказано, что такой подход в комплексе с хирургическим лечением переломов и несращений, осложненных иммобилизационным остеопорозом обеспечивает улучшение исходов лечения и сокращает его сроки (В.Б. Лузянин, В.В. Киселев, 2000; Л.Д. Горидова, К.К. Романенко, 2001; Н.А. Корж, Л.Д. Горидова, 2001; С.С. Родионова с соавт., 2003; С.В. Гюльназарова с соавт., 2006; Ю.В. Буклемишев с соавт., 2013; С.Н. Иванов с соавт., 2015; N. Geada et al, 2014; R. Bernabei et al., 2014; D.H. Yoon, D.H. Choi, 2014; P. Piscitelli et al 2014; К.У. На et al., 2015; H. Molvik, W. Khan, 2015 и др.).

Параллельно с исследованием воздействий фармакологических препаратов, проводилось изучение влияния на ИОП ряда физических факторов: лазеротерапии, магнитотерапии, КВЧ - пунктуры, вибрации, гипербарической оксигенации (Т.Г. Чилингаришвили, 1990; Ю.Н. Куликович с соавт., 1999; В.К. Ивченко с соавт., 1999; А.Ю. Кучиев, 2008; С.В. Гюльназарова, А.Ю. Кучиев, 2011; В.С. Улащик, Н.Ф. Сорока, 2011; С.В. Гюльназарова с соавт., 2014; С.Р. Kessenich, 2007; S. Sehmisch et al., 2009; S. Wu et al., 2009 A.P. Lirani-Galvão, M. Lazaretti-Castro, 2010; E. Fávares-Pípi et al., 2011; С.У. Ко et al., 2013; M. Fridoni et al., 2015; S.J. Kuo et al., 2015; С. Xiao-Feng et al., 2015). В результате этих исследований были получены доказательства благоприятного влияния

вышеуказанных факторов на оптимизацию процессов костного ремоделирования у пациентов с ИОП.

Оперативное лечение пациентов с псевдоартрозами на фоне остеопороза зачастую сопровождается сложностями, так как нарушенная архитектура костной ткани снижает её механическую прочность (В.С. Зубиков с соавт., 2006; Н.А. Муралёва с соавт., 2010; О.А. Никитинская, 2010). Это приводит к увеличению микроподвижности фиксаторов в кости при нагрузках, миграции имплантантов, нестабильности фиксации, рефрактурам, вторичным деформациям (С.В. Сергеев с соавт., 1997; А.В. Ролик, П.М. Воронцов, 2001; В.М. Гайдуков, В.М. Шаповалов, 2002; В.И. Шевцов с соавт., 2002; С.П. Миронов, С.С. Родионова, 2003; Н.Н. Карчбный, В.И. Зоря, 2005; С.П. Миронов, Н.Н. Кораблева, 2006; О.А. Кузнецова, 2010; А.В. Алабут с соавт., 2013; Н.В. Park et al 2011; М. Basbozkurt et al., 2012; А.Ж. Garbayo Marturet et al 2014; S.W. Jung et al., 2014; J.H. Yoo et al., 2015). В результате увеличиваются сроки сращения, продолжительность нетрудоспособности и число неблагоприятных исходов лечения (Г.А. Оноприенко с соавт., 1997; О.И. Рыбачук, А.В. Калашников, 1997, 2000; С.В. Гюльназарова с соавт., 1999; А.В. Рак с соавт., 1999; С.С. Родионова с соавт., 2001; А.Ф. Лазарев с соавт., 2003, 2005 и др.).

Для выполнения адекватного остеосинтеза у пациентов с последствиями переломов костей на фоне ИОП в настоящее время используются различные хирургические технологии, например, применение фиксаторов с угловой и полиаксиальной стабильностью, интрамедуллярный остеосинтез, модификации методик АО (В.С. Зубиков с соавт., 2006; Р.Р. Зулкарнеев, 2009; Р.З. Нурлыгаянов с соавт., 2010; В.В. Поворознюк, А.В. Макогончук, 2014; Е.У. Lo et al., 2013; А. Bandalović et al., 2014; Т. Nishizuka et al., 2014; F. Cukelj et al., 2014; Р. Vegt et al, 2014; А.Р. MacLeod et al., 2015;). Активно используется чрескостный остеосинтез в лечении переломов и несращений костей, осложненных ИОП (В.И. Шевцов с соавт., 1996; К.К. Романенко, 2002; А.Ю.

Кучиев, 2008; О.А. Каплунов, 2004; А.Г. Гусейнов, 2006; С.В. Гюльназарова, О.А. Кузнецова, 2008,2012; А.П. Барабаш с соавт., 2010; О.А. Кузнецова, 2010; Ю.А. Барабаш с соавт.,2011, 2012, 2013; В.Д. Балаян с соавт., 2011; F. Ali, M. Saleh, 2002; M.R. Brinker, D.P. O'Connor, 2003; E. García-Cimbrelo, J.C. Martí-González, 2004; L. Morasiewicz, 2004; T. Kabata et al., 2005; S.R. Rozbruch et al, 2008; D. Seybold et al 2009; F. Cappellari et al., 2014; D. Gulabi et al., 2014; R.K. Harshwal et al. 2014 и др.). Будучи минимально инвазивным методом, ЧО обеспечивает высокий процент благоприятных исходов у данной категории пациентов, несмотря на выраженное у них снижение МПК (Л.Д. Горидова, К.К. Романенко, 2001; В.М. Гайдуков, В.М. Шаповалов, 2003; С.В. Гюльназарова, О.А. Кузнецова, 2004, 2009; 2009; В.Ю. Черныш с соавт., 2009; Л.Ю. Науменко, Д.С. Носивец, 2009; О.А. Кузнецова, 2010). Однако, как любая другая методика ЧО имеет ряд негативных аспектов. Наиболее часто встречающимся из них является воспаление мягких тканей вокруг фиксаторов (В.И. Стецула, А.А. Девятов, 1987; А.Д. Ли, Р.С. Баширов, 2002; И.В. Бауэр, 2007; А.П.Барабаш с соавт. 2010; А.А. Гринь с соавт., 2012; А.Г. Карасев, 2011; L. Eralp, 2004; К.А. Egol et al., 2006; D. Nozawa et al., 2008; N. Özkayin et al., 2008; А.О. Ogbemudia et al., 2010; A. Lethaby et al., 2013; X.G. Wang et al., 2013). Основной причиной этого осложнения является подвижность фиксирующих элементов аппарата под влиянием циклических нагрузок, что вызывает активизацию процессов резорбции кости в зоне, прилежащей к имплантату (спица, шуруп), нередко с последующим распространением инфекции с мягких тканей на костный канал (В.П. Омельчук, 1991). Негативно влияет на качество фиксации и фактор миграции спиц в костных каналах (А.М. Хелимский, С.Б. Либерман, 1976; G. Piza et al., 2004). Доказано, что появление костной резорбции в области фиксирующих элементов при ЧО характерно именно для нестабильности костных отломков (Э.В. Кобзев, Г.М. Дубровин, 1997; В.И. Стецула, В.В. Веклич, 2003). По данным В.И. Шевцова с соавт. (2002) в слабоминерализованных участках кости нередко отмечаются вторичные

деформации, прорезывание спиц. Резорбция в зоне контакта спиц с костью приводит к снижению устойчивости фиксации, ухудшению условий репаративного остеогенеза (В.И. Стецула, В.В. Веклич, 2003) и соответственно к увеличению сроков консолидации костных отломков при ИОП (В.М. Гайдуков, В.В. Шаповалов, 2002; С.Н. Леонова с соавт., 2005; А.Б. Слободской с соавт. 2006; С.В. Гюльназарова с соавт., 2006, 2008; А.П. Барабаш с соавт. 2010; D.A. Wiss et al., 1992; C.W. Yu et al., 2002; D.S. Feldman et al., 2003; C.C. Wu, 2007; J.K. Oh et al., 2008; S.R. Rozbruch et al., 2008 и др.).

Для обеспечения надежной фиксации костных фрагментов при использовании ЧО у больных с ИОП нередко в процессе лечения приходится удалять перкутанные фиксаторы, вокруг которых сформировалась зона резорбции и заменять их другими, которые проводят в здоровых участках кости (А.А. Ганжа, О.А. Кузнецова, 2012; D. Paley et al., 1989; C. Jürgens et al., 1994; E.C. Rodriguez-Merchan, F. Gomez-Castresana, 2004; L. Eralp, 2004; D.J. Crowley et al., 2007; D. Nozawa et al 2008; N. Özkayin et al 2008), что улучшает условия стабилизации костных отломков и обеспечивает возможность адекватной нагрузки оперированной конечности. Последняя в настоящее время рассматривается при ИОП как определяющий, модифицирующий фактор повышения МПК осевого скелета (В.С. Оганов, 2000, 2009; А.С. Аврунин с соавт., 1998; В.С. Оганов с соавт., 2005; Н.В. Черницина, 2014 и др.). Поэтому ранняя функциональная нагрузка поврежденной конечности в условиях сопутствующего ИОП является важным условием достижения успеха в лечении этой категории больных (С.Н.Кривенко с соавт., 2009; О.А.Кузнецова, 2010 и др.)

С целью профилактики воспалительных явлений в области проведения спиц ранее были предложены различные способы специальной обработки поверхностного их слоя (С.В. Гюльназарова с соавт., 1997), использование покрытий с включением ионов драгоценных металлов – серебра (Л.В. Полуэктов с соавт., 1978) и платины (Г.А. Илизаров с соавт., 1979),

соединениями титана (А.А. Сафронов, Л.Л. Ильичев, 1991; В.И. Никитенко с соавт., 1996; У.Ф. Мухаметов, 2010 Ахтямов И.Ф. с соавт. 2013), анодным оксидом тантала (В.Н. Корецкий, 2003), кальций - фосфатными соединениями (А.В. Карлов с соавт., 2001; В.И. Шевцов с соавт., 2008; А.Н. Горячев с соавт., 2011; А.А. Марков с соавт., 2015), гидроксиапатитом (А.А. Гринь с соавт. 2010, 2012; A. Pommer et.al, 2001,2002; A. Moroni et.al.,2002; R. Placzek et al., 2006).

В научной литературе большое внимание уделяется разработке и применению в костной хирургии биоактивных и биоинертных покрытий и материалов фиксаторов для снижения негативного влияния металла на окружающие ткани и активизации остеорепарации (О.Е. Вырва с соавт., 2009; В.И. Калита с соавт., 2010; В.В. Лукьянченко, М.Г. Малясова, 2010; В.А. Филипенко с соавт., 2010; Э.Б. Макарова с соавт., 2012; Y. Ryan et al., 2006; A. Soinen et.al., 2009; W.H. Liao et.al., 2012; R. Agarwal et al., 2015), предназначенных в основном для эндопротезирования суставов (А.В. Хохлов, 2001; Д.А. Маланин с соавт., 2004; В.И. Калита с соавт., 2009; С.Н. Данильченко с соавт., 2009; Н.В. Дедух, С.В. Малышкина, 2010 и др.), вертебропластики (В.Н. Гусева с соавт., 2014; К.С. Сергеев, 2014) или замещении костных дефектов (В.Л. Скрябин, А.С. Денисов 2010, 2014; А.Н. Горячев с соавт., 2011; К.С. Сергеев, А.А. Гринь, 2014; В.И. Шевцов с соавт., 2014).

Особое внимание в настоящее время привлечено к работам по использованию в хирургии заболеваний и повреждений скелета нового поколения углеродных наноструктурированных имплантатов (В.И. Шевцов с соавт., 2008; К.С. Сергеев, А.А. Гринь, 2014; А.С. Денисов, В.Л. Скрябин, 2014; В.И. Шевцов с соавт., 2014; С.М. Кутепов с соавт., 2015; С.П. Миронов с соавт., 2015 Л.Б. Резник с соавт., 2015; N.A. Kononovich et al., 2015; и др.) и алмазоподобных нерезорбируемых пленок. Доказана способность этих пленок адгезировать клетки без признаков цитотоксического эффекта, атипии клеток (Cui F.Z., Li D.J., 2000; Olivares R. et al., 2004, 2007; Oliveira D.E. et al., 2007) и

направленно действовать на дифференцировку мезенхимальных клеток в остеогенном направлении (Rodil S.E. et al., 2006; Tonelly F.M.P., 2012). Эти свойства алмазоподобных пленок были успешно использованы в создании биоимплантатов для замещения костных дефектов (Э.Б. Макарова с соавт., 2011, 2015; А.П. Рубштейн с соавт., 2011 К.У. Baik et al., 2011) В настоящее время данных о возможности использования покрытий новых поколений для временных (удаляемых) имплантатов, используемых при ЧО, немного. Пилотные экспериментальные исследования углеродсодержащих наноструктурированных покрытий и их аналогов с добавлением азота показали перспективность последних лишь в отношении снижения инфицирования перкутанных металлофиксаторов (В.П. Ситников с соавт., 2014; А. Soinen, 2009; L. Yin, Y. Xiao, 2011; W.H. Liao et al 2012), однако эти работы немногочисленны. В доступной литературе не удалось обнаружить систематизированные сведения о реакции остеопоротически измененной костной ткани на имплантацию фиксаторов. Информация о возможности влияния каких-либо типов покрытий перкутанных фиксаторов на уменьшение резорбтивной активности в интерфейсе «спица – кость» в условиях ИОП практически отсутствует. Дефицит такой информации связан с тем, что большинство экспериментальных работ, затрагивающих проблематику костной регенерации, выполнены на лабораторных животных, не имевших каких-либо отклонений состояния опорно – двигательного аппарата, метаболических процессов костной ткани и минеральной плотности её. Всё это свидетельствует об актуальности данного исследования, направленного на улучшение результатов лечения пациентов с повреждениями и заболеваниями опорно – двигательного аппарата, осложненных сопутствующим ИОП.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Материал экспериментального исследования

В качестве объектов исследования использовались 184 особи самцов крыс Вистар в возрасте 3-4 месяцев, массой 100 - 140 г. Все животные содержались в равных условиях вивария с учетом положений международной конвенции о «Правилах работ с экспериментальными животными» (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86\609\EEC) под круглосуточным наблюдением, при поддержании температуры воздуха в диапазоне 20° – 22°, в световом режиме «день – ночь», с использованием стандартных рационов. 104 особям предварительно моделировали иммобилизационный остеопороз посредством ампутации голени одной из задних конечностей на уровне верхней трети с последующей имплантацией спиц на уровне проксимального, дистального метафизов соответственно большеберцовой и бедренной костей. У всех животных были использованы спицы одной партии. 40 животным имплантация спиц проводилась на фоне нормальной МПК. 40 крыс не были оперированы, они составили интактную группу, содержались в том же виварии, в аналогичных условиях.

Дизайн исследования включал 5 серий опытов (таблица 2.1.).

Первую серию опыта составили 40 лабораторных животных с нормальной МПК после имплантации стандартных спиц, изготовленных из стали (сплав 12Х18Н9Т), диаметром 0,8 мм. Сроки наблюдения за животными 1 серии после имплантации составили: 7, 14, 30, 90, 120 дней.

Во второй серии использовано 40 крыс, которым предварительно моделировали ИОП (через 90 – 120 дней после ампутации голени) с последующей имплантацией стандартных спиц того же диаметра, изготовленных из стали 12Х18Н9Т. Сроки наблюдения животных второй серии также составили: 7, 14, 30, 90, 120 дней после имплантации (таблица 2.2.).

Таблица 2.1 - Дизайн экспериментального исследования

Серии опытов	Задача исследования	Количество опытов, (n= 184)	Сроки наблюдения, дни
1	Изучение влияния спиц из стали 12Х18Н9Т на костную ткань крыс с нормальной МПК	40	До операции, 7, 14, 30, 90, 120
2	Изучение влияния спиц из стали 12Х18Н9Т на костную ткань крыс с ИОП	40	До операции, 7, 14, 30, 90, 120
3	Изучение влияния спиц с покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом на костную ткань крыс с ИОП	40	До операции, 7, 14, 30, 90, 120
4	Изучение влияния спиц с покрытием азотсодержащим алмазоподобным углеродом на костную ткань крыс с ИОП	24	До операции, 30, 90, 120
5	Изучение возрастных изменений костной ткани интактных животных	40	До операции, 7, 14, 30, 90, 120

Эксперименты по применению металлофиксаторов (спиц) с наноструктурированными углеродсодержащими покрытиями были проведены в третьей и четвертой сериях. Всем особям предварительно моделировался ИОП аналогично животным 2 серии. В третьей серии было использовано 40 крыс с экспериментальным ИОП, которым были имплантированы спицы того же диаметра с наноструктурированным покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С). В четвертой серии было использовано 24 крысы с экспериментальным ИОП, которым были имплантированы спицы с наноструктурированным покрытием азотсодержащим алмазоподобным углеродом. Сроки наблюдения в третьей серии также как и в первых двух сериях составили: 7, 14, 30, 90, 120 дней после имплантации металлофиксаторов. Сроки наблюдения в 4 серии (спицы с $CN_{0,25}$ покрытием) составили 30, 90 и 120 дней после введения спиц.

В пятую серию вошли 40 интактных крыс, наблюдавшихся в этом же виварии, которые составили фоновую группу. Эта серия экспериментальных

животных использовалась для оценки возрастных особенностей костного ремоделирования.

2.1.1. Методика формирования иммобилизационного остеопороза

Первая экспериментальная модель остеопороза на лабораторных животных впервые создана на собаках (Rommer G, 1925). В настоящее время имеется огромный опыт моделирования разных видов остеопороза в экспериментах *in vivo*, были смоделированы алиментарный (Nitta T. et al, 1966), сенильный (Giardino R. et al, 1993), гормональный (Wimalawansa S. J. et al, 1997), вторичный остеопороз вследствие воздействия различных внешних факторов (химическая, лучевая модель остеопороза), Г.Н. Дурнова с соавт. (1991) симулировали ИОП на животных путем воздействия невесомости в условиях спутника земли серии «КОСМОС» (антиортостатическая модель); вывешиванием крыс за хвост (Дурнова Г.Н., 1992), В.Н. Швец с соавт. (1998) моделировали ИОП помещая крыс в «клетки – пеналы», с целью ограничения их подвижность (клиноостатическая модель). ИОП, моделированный пересечением магистральных нервных стволов (денервационная модель) использовали в работе В.В. Фролькис с соавт., 1999.

С. В. Гюльназарова (1985), моделировала ИОП у собак, формируя неопорную конечность, за счет создания частичного дефекта костей голени, а Г.А. Оноприенко с соавт. (1985) - за счет частичной ампутации одной из голени собак.

Для моделирования ИОП в эксперимента в настоящем исследовании была использована модель, приближенная к практике. Для этого проводили резекцию костей голени в верхней трети одной из задних конечностей, что приводило к созданию неопороспособной конечности (А.Ю. Кучиев, 2008).

Техника моделирования ИОП

Операция проводилась под внутримышечным наркозом (Хула Vet 0,05-0,10 мл/кг + Zoletil 1-2 мг/кг). Обработка кожи правой задней конечности крысы 5%

раствором йода спиртового. Разрез кожи и подлежащих мягких тканей голени выполняли ниже коленного сустава на 0,5 см на уровне верхней трети диафиза. С помощью кусачек Листона пересекали берцовые кости на уровне верхней трети, лигировали кровоточащие сосуды. Разгибательные и сгибательные группы мышц голени сшивали друг с другом на уровне резекции костей. Кожную рану зашивали узловыми швами с формированием культи конечности. Послеоперационные швы обрабатывали 5% спиртовым раствором йода. Крыса помещалась в клетку после выхода из наркоза, под наблюдение сотрудников вивария.

В первые сутки после ампутации у лабораторных животных отмечался незначительный отек культи голени, разрешающийся к 3 – 4 суткам после операции. Швы на коже удаляли через 5 - 7 суток, рана заживлялась во всех случаях первичным натяжением. Животные с культей конечности не отличались по активности от крыс интактных того же возраста, однако культю оперированной конечности крысы не нагружали на протяжении всего периода наблюдения, перемещаясь на 3 здоровых конечностях. Через 3 месяца после ампутации у животных были отмечены все морфологические признаки наличия ИОП неопорной конечности (А.Ю. Кучиев, 2008).

2.1.2. Методика введения металлофиксаторов (спиц)

Под внутримышечным наркозом (Xyla Vet 0,05-0,10 мл/кг + Zoletil 1-2 мг/кг) опытным животным вводили спицы $d=0.8$ мм в дистальный эпиметафиз правой бедренной кости, а также проксимальный эпиметафиз правой большеберцовой кости. Концы спиц обрабатывали и погружали в мягкие ткани. Проводили гемостаз и обработку кожи 5% раствором йода.

2.1.3. Методика нанесения наноструктурированных покрытий

Использованные в работе наноструктурированные алмазоподобные покрытия твердым аморфным алмазоподобным углеродом (a-C) азотсодержащим алмазоподобным углеродом ($CN_{0,25}$) были разработаны в

лаборатории углеродных наноматериалов ИФМ УрОАН (руководитель д.ф.н. А.Б.Ринкевич), получены методом импульсного дугового распыления графитовой мишени (патент РФ 80743). Покрытия отличаются химическим составом, электропроводностью, количеством sp^3 -связей, структурой поверхности (наличие на поверхности твердого аморфного алмазоподобного покрытия нанотрубочек, а азотсодержащего алмазоподобного покрытия – фулереноподобных образований) (Baik K. Y. et al., 2011).

2.2. Материал клинического исследования

2.2.1 Анализ архивного материала

Проведен ретроспективный анализ 44 историй болезни из архива ФГБУ "УНИИТО им. В.Д.Чаклина" Минздрава России с целью выявления характера и частоты встречаемости осложнений при чрескостном остеосинтезе у пациентов с ложными суставами, осложненными сопутствующим снижением МПК. В исследуемую группу были включены пациенты с псевдоартрозами диафиза бедра и большеберцовой кости, которых лечили методом чрескостного остеосинтеза по Илизарову.

2.2.2 Клиническая апробация наноструктурированного покрытия перкутанных фиксаторов твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С).

В исследование были включены 22 пациента с тугоподвижными ложными суставами костей голени, осложненными снижением МПК (остеопения, ИОП), в возрасте от 19 до 76 лет (средний возраст $43,9 \pm 14,4$ года), ранее не получавшие препаратов, влияющих на минеральный обмен кости, глюкокортикоидов, антиконвульсантов, гормонов щитовидной железы, антикоагулянтов. Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение ложных суставов костей голени методом закрытого дистракционного остеосинтеза с применением аппарата Илизарова.

Эти пациенты были случайным образом разделены на 2 группы:

1 группа включила 12 пациентов с ложными суставами костей голени, на фоне снижения минеральной плотности костной ткани, которых лечили методом закрытого distractionного остеосинтеза по Илизарову с использованием спиц, стержней Введенского, изготовленных из стали 12Х18Н9Т.

2 группа включила 10 пациентов с ложными суставами костей голени, осложненными снижением минеральной плотности костной ткани, получивших лечение аналогичным методом с использованием спиц, стержней Введенского из той же партии, но имевших покрытие твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С).

2.3. Методы исследования

2.3.1. Методы морфологического исследования

Материалом для экспериментальных исследований являлись кости крыс из которых формировали костные по установленной методике блоки после предварительной фиксации в 10% растворе формалина и декальцинации в 7% растворе азотной кислоты. Подготовленные костные блоки бедренных и большеберцовых костей лабораторных животных обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафин и целлоидин, формировали продольные и поперечные срезы. Гистологические препараты окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизон.

Изучение полученных экспериментальных морфологических материалов проводилось с использованием микроскопа Olympus (Япония). Ввод визуальной информации выполнялся на цифровом модуле визуализации и документирования VIDI-CAM (СПб, Россия). Для обработки, систематизации оцифрованных изображений использовалось программное обеспечение «Видео – Тест Мастер – Морфология 5.2.» (СПб, Россия.), компьютерное программное обеспечение «Adobe Photoshop CS6».

Для всех препаратов морфометрически оценивали среднюю объемную долю новообразованной костной ткани на стенке спицевого канала, диаметр

спицевого канала и толщину капсулы вокруг спицы, прилежащей к стенке спицевого канала, на уровне метафиза бедренной и большеберцовой костей.

Гистологические препараты были изготовлены в патологоанатомической лаборатории УНИИТО, изучены совместно с заведующей лабораторией к.м.н. Кудрявцевой И.П.

2.3.2. Биохимический метод исследования

В сыворотке крови иммуноферментным анализом определяли концентрацию С-концевых телопептидов крыс (RatLaps – специфичный маркер распада коллагена 1 типа) и пропептидов крыс (PINP – специфичный маркер синтеза коллагена 1 типа) на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 3200 с автоматическим вошкром Stat Fax 2600 и микропланшетным шейкером Elmi, фирменными тест-системами. Рассчитывали индекс их соотношения RatLaps/PINP.

Унифицированными методами определяли активность костных изоферментов фосфомоноэстераз сыворотки крови (ЩФкост. - термолabileного изофермента щелочной фосфатазы и КФкост. - термолabileного изофермента кислой фосфатазы) с последующим расчетом фосфатазного индекса (соотношения ЩФкост./КФкост.). Кроме того, в сыворотке крови животных методом иммуноферментного анализа определяли концентрацию основного неколлагенового белка – остеокальцина, являющегося как маркером минерализации кости, так и остеогенеза.

Концентрации кальция, неорганического фосфата и магния определялись на селективном биохимическом анализаторе Sapphire 400 унифицированными методами с применением калибраторов и контрольных материалов оригинальных тест-систем, (Н.У.Тица, 1997 г.)

Биохимические исследования были выполнены в клинической – биохимической лаборатории УНИИТО и изучены совместно с руководителем лаборатории д.б.н. Трифионовой Е.Б.

2.3.3. Рентгенологический метод

Рентгенологическое исследование костей голени пациентов проводилось с использованием рентгеновского диагностического комплекса PHILIPS COMPACT DIAGNOST в двух стандартных проекциях в динамике наблюдения. Компьютерная томография костей обеих голеней пациентов выполнялась на диагностическом комплексе TOSHIBA AQUILION MULTI 32 после демонтажа аппарата и завершения лечения. Расчет диаметра каналов от спиц проводился с использованием программного обеспечения VitalBrowser v.2.2. У части пациентов анализ диаметра спицевых каналов проводился методом рентгеновской морфометрии с применением компьютерных программ Adobe Photoshop CS6 и Syngo Imaging XS.

2.3.4. Клинический метод

Обследование пациентов ортопедического профиля выполнялось по методике В.О. Маркса (1978). При клиническом обследовании пациентов диагностировали деформации, нарушение длины травмированного сегмента, состояние мягких тканей, сосудов и нервов, функцию смежных суставов, величину укорочения и опороспособность травмированной конечности.

2.3.5. Денситометрический метод

Для всех пациентов выполнялась оценка МПК на уровне проксимальных отделов бедренных костей с двух сторон и на уровне поясничного отдела позвоночника ($L_2 - L_4$), оценивались большой вертел, шейка бедра, зона Варда, общий показатель МПК бедра - total hip. Исследование выполняли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на денситометре Hologic discovery W (LUNAR, США). МПК оценивали в величинах стандартного отклонения (SD) с использованием Z - критерия (соотношение со средними нормативными значениями, для данного пола и возраста). Данные исследования интерпретировали согласно указаниям Международного общества клинической денситометрии (С.М. Петак, 2004). Исследования МПК выполнены в рентгенологическом отделе УНИИТО к.м.н. Зельским И.А. (зав.отделом к.м.н. Эйдлина Е.М.).

2.3.6. Статистические методы исследования

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием метода вариационной статистики (В.К.Кузнецов, 1978), цифровые данные исследований статистически обрабатывали с использованием электронных таблиц «Microsoft Excel - 2012» и программного обеспечения «Statistika». С помощью пакета анализа вычисляли средние значения параметров, стандартное отклонение и стандартную ошибку. Статистическую значимость данных оценивали, используя программное обеспечение «BIOSTAT» (v 4.03). Обработка материала проводилась с помощью непараметрических критериев, для межгрупповых сравнений использовали критерии Манна-Уитни, Краскля-Уоллиса. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Всего в экспериментальном разделе работы были изучены 736 рентгенограмм, 864 гистологических препарата, сделано 8370 биохимических исследований 9 показателей в сыворотке крови крыс. Пациентам выполнено 22 денситометрических исследования для оценки исходного состояния МПК, 924 рентгенограммы костей голени в динамике, проанализировано 11088 томографических сканов спицевых каналов.

Глава 3. Морфологические изменения, развивающиеся у лабораторных животных в зоне «кость-имплантат»

3.1. Морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость – имплантат», у здоровых животных и у животных с иммобилизационным остеопорозом при имплантации стандартных спиц Киршнера

Морфологические изменения костной ткани оценивались в динамике до 120 суток наблюдения после имплантации спиц. Особенности реакции остеопоротически перестроенной костной ткани на введение малотравматичного металлофиксатора (спица диаметром 0,8 мм) изучались во второй серии. Данные этой серии были сопоставлены с результатами группы сравнения, в которую вошли здоровые животные с нормальной минеральной плотностью кости (1 серия). Сроки наблюдения (7, 14, 30, 90, 120 дней) были аналогичны в обеих сериях.

По экспериментальным данным морфологического исследования отмечено, что в обеих сериях крыс на 7 день после имплантации металлофиксаторов (спиц) на стенках спицевого канала отмечались участки грануляционной ткани с большим количеством кровеносных сосудов, скопления макрофагов и фибробластов. В группе животных с ИОП в данный срок наблюдения костная ткань стенки спицевого канала была разрежена за счет увеличенных в диаметре гаверсовых каналов. Было отмечено расширение межтрабекулярных пространств вследствие пазушной и остеокластической резорбции, а в губчатой костной ткани отмечено истончение трабекул. В участках введения спиц в корковую пластинку у крыс обеих серий отмечалась слабая периостальная реакция в виде сети костных трабекул разной степени зрелости.

Отличия в значениях диаметра спицевого канала в этот срок в обеих сериях были недостоверными. Толщина формирующейся капсулы,

заполняющей пространство между стенкой спицевого канала и поверхностью имплантата, во второй серии была достоверно больше, чем в первой серии: разница составила 0,0068 мкм. Показатели средней объемной доли новообразованной костной ткани в просвете спицевого канала у животных первой серии были достоверно выше на 0,104 кв.мкм. (таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Морфометрические данные 1, 2 серий крыс, 7 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина формирующейся капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
1 серия (без ИОП)	0,983 ± 0,026	0,0138 ± 0,00325	0,411±0,00425
2 серия (с ИОП)	1,055 ±0,173	0,0206 ±0,00784*	0,307±0,00427*

* $p \leq 0.05$ по сравнению с 1 серией

Через 14 дней после имплантации спиц у животных обеих серий сохранялась слабо выраженная периостальная реакция вокруг имплантатов, к стенкам спицевого канала животных на отдельных участках прилежала формирующаяся капсула, состоящая из фиброцитов (рис. 3.1; рис. 3.2).

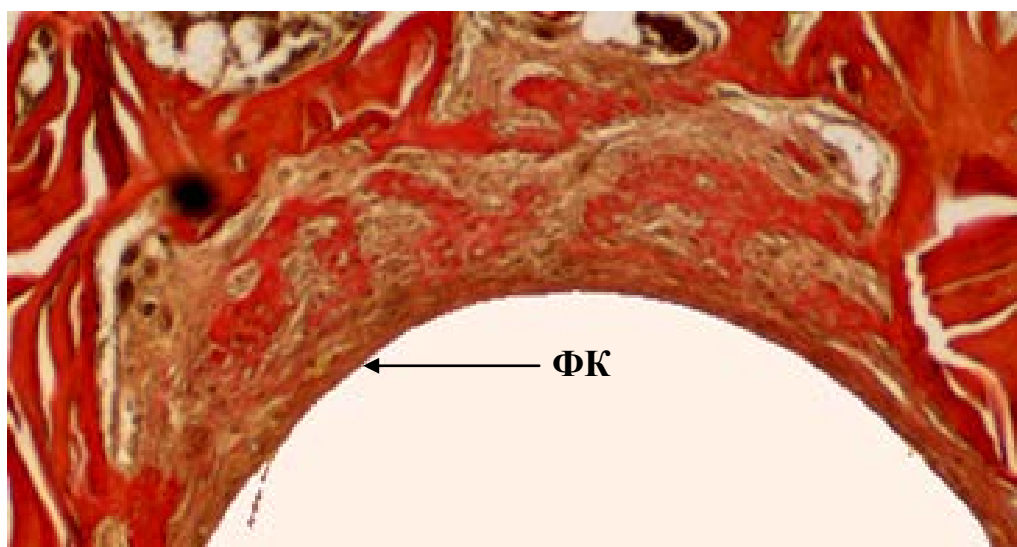


Рис. 3.1 – Микрофотография спицевого канала. 1 серия, 14 дней опыта. Формирующаяся капсула (ФК) на стенке спицевого канала. Ван-Гизон. Увеличение $\times 100$.

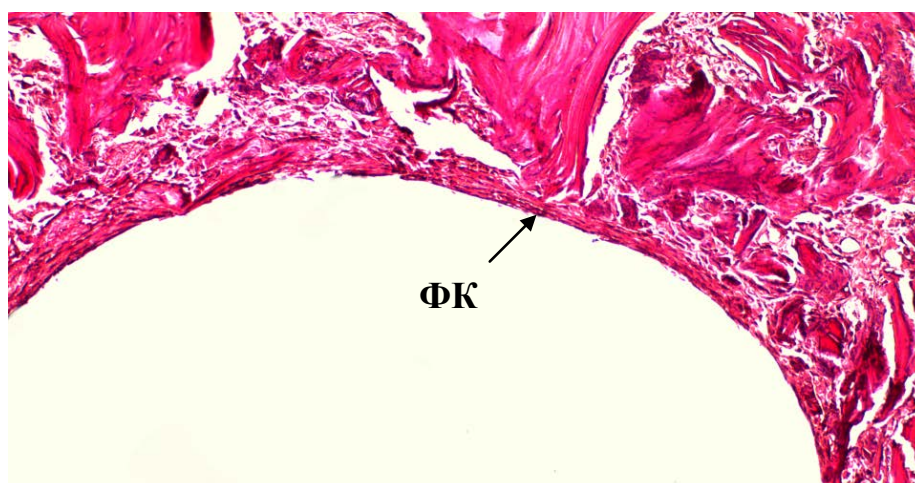


Рис. 3.2 – Микрофотография спицевого канала. 2 серия, 14 дней опыта. Формирующаяся утолщенная капсула (ФК) на стенке спицевого канала. Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 100$.

В костной ткани, прилегающей к спицевому каналу, было отмечено увеличение количества истонченных трабекул, широких межтрабекулярных пространств, появление очагов дистрофических и склеротических изменений костной ткани на отдельных участках канала. У животных с иммобилизационным остеопорозом формирующаяся фиброзная капсула была толще, чем у здоровых крыс первой серии на $0,0044$ мкм (таблица 3.2). В этот

срок отмечено увеличение диаметра спицевого канала у животных второй серии на 0,108 мкм в сравнении с первой ($p \leq 0,05$). Показатель средней объемной доли костной ткани в первой серии был достоверно больше на 0,135 кв.мкм по сравнению с животными с ИОП.

Таблица 3.2 - Морфометрические данные 1, 2 серий крыс, 14 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина фиброзной капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
1 серия (без ИОП)	0,963 ± 0,040	0,0169 ± 0,00316	0,439 ± 0,00316
2 серия (с ИОП)	1,071±0,065*	0,0213 ±0,00512*	0,304 ± 0,00465*

* $p \leq 0.05$ по сравнению с 1 серией

Через 30 дней эксперимента в обеих сериях в спицевом канале животных определялась утолщенная фиброзная капсула (рис. 3.3; рис. 3.4). В прилежащей к спицевому каналу костной ткани сохранялись дистрофические и очаговые склеротические изменения. Во второй серии животных эти явления носили более распространенный характер на фоне истонченных, атрофических трабекул, что свидетельствовало о нарастании явлений остеопороза. Широкие межтрабекулярные пространства были заполнены жировым и миелоидным костным мозгом, причем у животных с остеопорозом было выявлено преобладание жирового костного мозга.

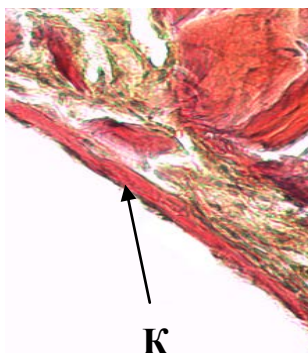


Рис. 3.3 – Микрофотография спицевого канала. 1 серия, 30 дней опыта. Капсула (К) на стенке спицевого канала. Гематоксилин - эозин. Увеличение × 100.

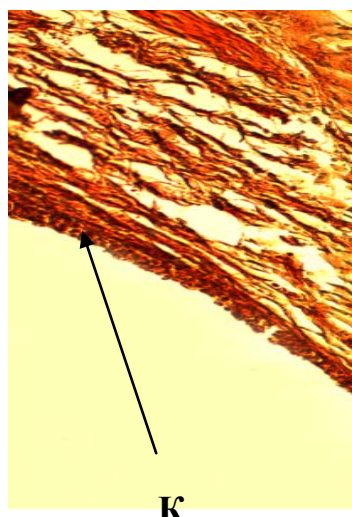


Рис. 3.4 – Микрофотография спицевого канала. 2 серия, 30 дней опыта.
Утолщение капсулы (К) на стенке спицевого канала.
Ван-Гизон. Увеличение $\times 100$.

Диаметр спицевого канала, как и в предыдущий срок наблюдения у животных второй серии был достоверно больше, чем в первой на 0,092 мкм; изменения толщины капсулы были недостоверными, а объемная доля костной ткани закономерно предыдущим срокам наблюдения достоверно превышала этот показатель у животных первой серии на 0,122 кв.мкм (таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Морфометрические данные 1, 2 серий крыс, 30 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
1 серия (без ИОП)	$0,978 \pm 0,032$	$0,0212 \pm 0,00317$	$0,413 \pm 0,00317$
2 серия (с ИОП)	$1,070 \pm 0,084^*$	$0,0219 \pm 0,0037$	$0,291 \pm 0,0035^*$

* $p \leq 0.05$ по сравнению с 1 серией

Через 90 дней наблюдения у животных с ИОП фиброзная капсула, расположенная на стенках спицевого канала, была представлена упорядоченными зрелыми коллагеновыми волокнами (рис. 3.5).

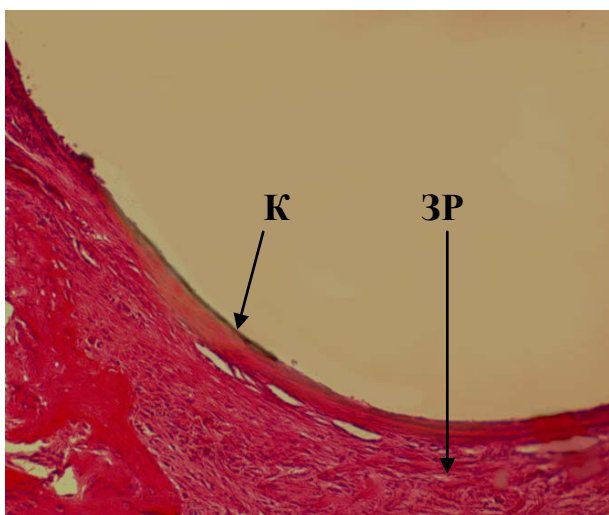


Рис. 3.5 – Микрофотография спицевого канала. 2 серия, 90 дней опыта. Капсула (К) на стенке спицевого канала сформирована, зона разрежения (ЗР) кости в стенке канала.

Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 100$

Диаметр спицевого канала у животных с ИОП в этот срок был достоверно больше, чем в первой на 0,154 мкм, также как и толщина капсулы (на 0,0054 мкм). Объемная доля костной ткани у животных первой серии была больше на 0,180 кв.мкм (таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Морфометрические данные 1, 2 серий крыс, 90 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
1 серия (без ИОП)	1,015 \pm 0,033	0,0234 \pm 0,00575	0,447 \pm 0,00575
2 серия (с ИОП)	1,169 \pm 0,090*	0,029 \pm 0,0036*	0,267 \pm 0,0043*

* $p \leq 0.05$ по сравнению с 1 серией

К 120 дню эксперимента стенка спицевого канала у животных обеих серий была представлена костной тканью компактного строения (рис. 3.6; рис. 3.7). На стенках спицевого канала в первой серии отмечались отдельные фрагменты фиброзной капсулы, у животных с иммобилизационным остеопорозом

фиброзная капсула была уплотнена, располагалась по всей окружности спицевого канала.

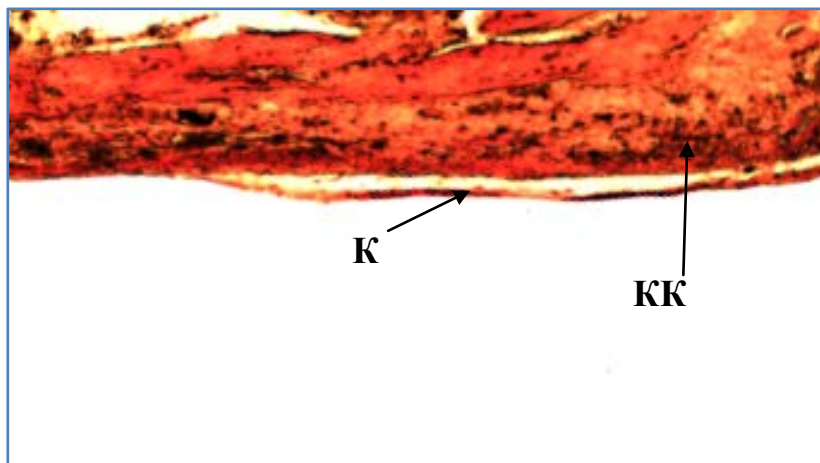


Рис. 3.6 – Микрофотография спицевого канала (продольный срез). 1 серия, 120 дней опыта. Фиброзная капсула на стенке спицевого канала (К).
Участки компактизации кости (КК).
Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 80$

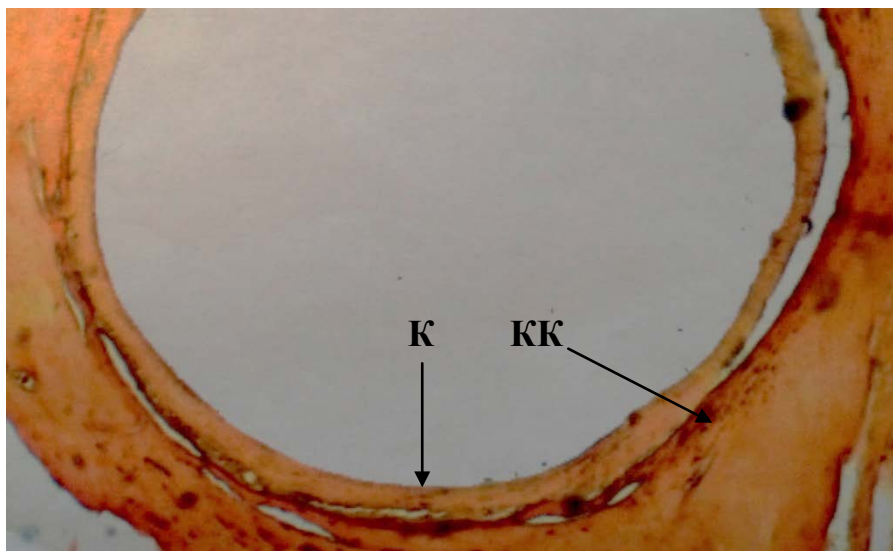


Рис. 3.7 – Микрофотография спицевого канала. 2 серия, 120 дней опыта. Фиброзная капсула на стенке спицевого канала (К).
Участки компактизации кости (КК).
Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 80$

К завершению эксперимента у животных 2 серии в окружающий спицевой канал костной ткани сохранялись распространенные явления остеопороза. В обеих сериях эксперимента в этот срок в губчатой костной ткани, прилежащей к спицевому каналу, определялись дистрофические изменения, а очаги склероза были увеличенными по площади относительно предыдущего срока наблюдения. Диаметр спицевого канала во второй серии был на 0,083 мкм достоверно больше, чем в первой ($p \leq 0,05$), как и толщина капсулы на 0,0058 мкм. Объемная доля новообразованной костной ткани в серии здоровых животных преобладала сравнительно со второй серией на 0,206 кв.мкм.

Таблица 3.5 - Морфометрические данные 1,2 серий крыс, 120 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
1 серия (без ИОП)	0,957 ± 0,015	0,0234 ± 0,00575	0,457 ± 0,00134
2 серия (с ИОП)	1,076 ± 0,052*	0,0292 ± 0,00134*	0,251 ± 0,0047*

* $p \leq 0.05$ по сравнению с 1 серией экспериментальных животных

Анализ динамики морфологических данных обеих серий опытов показал, что у животных с ИОП после имплантации спиц явления остеопороза в процессе эксперимента нарастали: увеличилось число участков пазушной и остеокластической резорбции, истонченных костных трабекул, расширенных межтрабекулярных пространств, что сопровождалось постепенным достоверным снижением средней объемной доли костной ткани во второй серии относительно этого показателя в первой (рис. 3.8). Наиболее ярким показателем активизации явлений остеопороза было прогрессирующее увеличение диаметра спицевого канала у животных с ИОП (рис. 3.9).

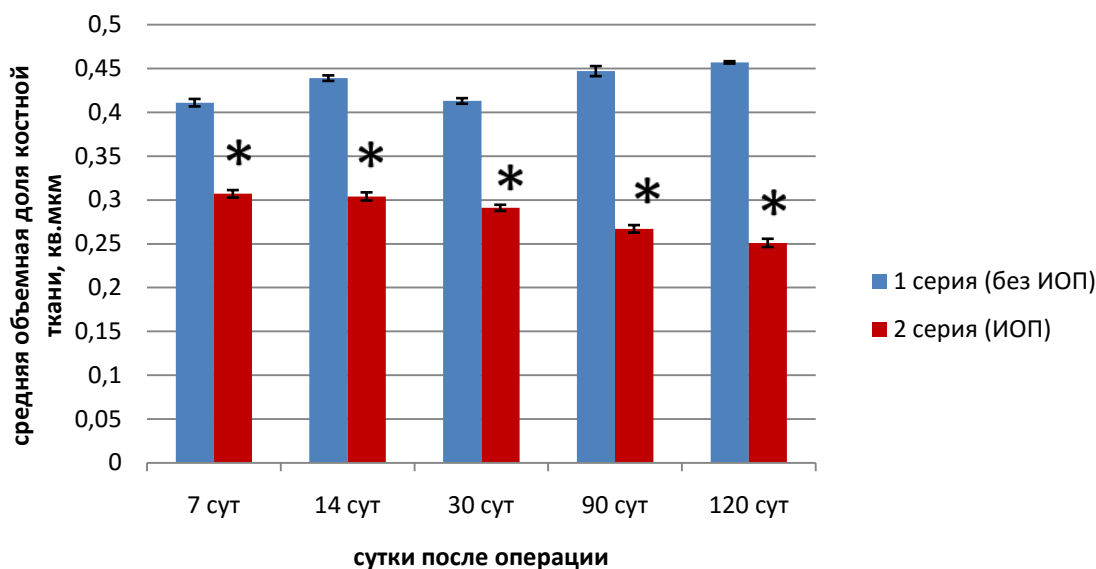


Рис. 3.8 – Динамика изменений средней объемной доли костной ткани у здоровых животных и животных с остеопорозом

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

Увеличение диаметра спицевого канала при ИОП по-видимому связано с изменением структуры костной ткани и сниженной её прочностью при остеопорозе. Это подтверждается данными сравнительного исследования, которые показали, что во все сроки наблюдения у здоровых животных диаметр спицевого канала оставался без изменений.

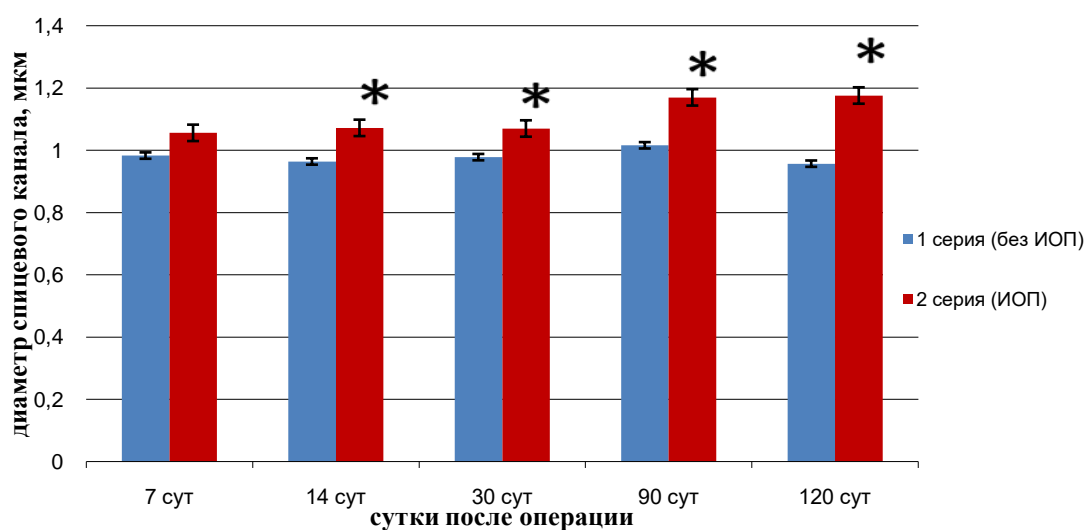


Рис. 3.9 – Динамика изменений диаметра спицевого канала у здоровых животных и животных с остеопорозом

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

При морфологическом изучении реакции кости здоровых животных и животных с ИОП на введение спиц, в обеих сериях было отмечено образование фиброзной капсулы - как результат организации грануляционной ткани на внедрение инородного тела (рис.3.10). При этом выраженность капсулы, её толщина у животных с ИОП достоверно превышала эти показатели в сравнении со здоровыми животными. Компактизация стенок спицевого канала также отмеченная у всех животных, особенно выраженная на поздних сроках эксперимента, является типичным следствием репаративной реакции костной ткани на внедрение спицы.

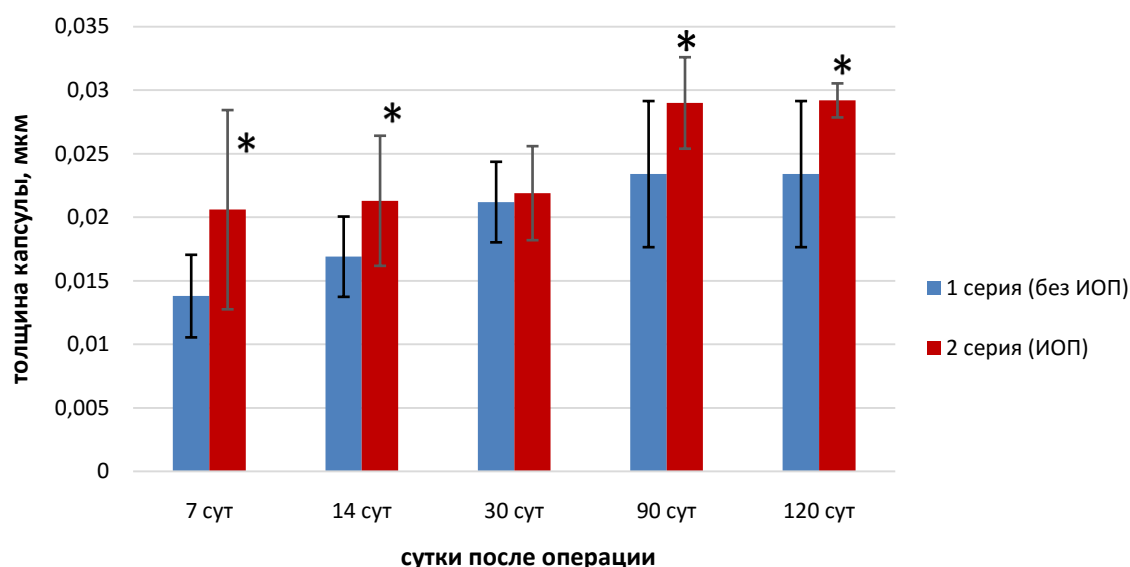


Рис. 3.10 – Динамика изменений толщины капсулы у здоровых животных и животных с остеопорозом

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

Таким образом, морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость - имплантат», в обеих сериях характеризовались формированием фиброзной капсулы вокруг спиц и компактизацией стенки спицевого канала. Принципиальное отличие между опытными сериями состояло в том, что у животных с нормальной плотностью кости диаметр спицевого канала практически не изменялся в течение всего периода наблюдения, в то время как

в условиях остеопоротической перестройки костной ткани введение даже такого малоинвазивного металлического имплантата как спица активизировало выраженность резорбтивных процессов, что и приводило к увеличению диаметра спицевого канала.

3.2. Морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость – имплантат», у животных с иммобилизационным остеопорозом при имплантации спиц Киршнера с покрытиями наноструктурированными углеродными алмазоподобными пленками

В данном разделе представлены морфологические изменения остеопоротически измененной костной ткани, развивающиеся после имплантации спиц из стали 12Х18Н9Т с покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С) - 3 серия и покрытием алмазоподобным углеродом, дотированным ионами азота (СN_{0,25}) - 4 серия.

Полученные показатели были сопоставлены в аналогичные сроки наблюдения с данными здоровых животных (1 серия) и животных с ИОП после имплантации стандартных спиц из стали 12Х18Н9Т (2 серия).

3.2.1. Морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость – имплантат», у животных с иммобилизационным остеопорозом (3 серия) при имплантации спиц Киршнера с покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С)

Морфологическое исследование экспериментального материала показало, что у экспериментальных животных 3 серии (использование а-С покрытия) через 7 суток после имплантации спиц на гистотопограммах наблюдались участки неравномерно расположенного периостального хондрогенеза различных размеров и толщины. В просвете спицевого канала между его стенкой и поверхностью фиксатора располагались упорядоченные фибробласты, частично атрофичные и частично компактизированные костные трабекулы разной степени зрелости (рис. 3.11).

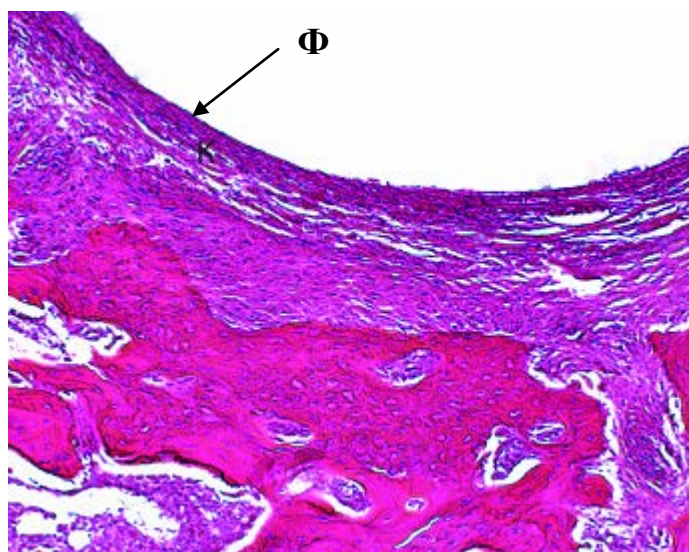


Рис. 3.11 –Микрофотография спицевого канала. 3 серия, 7 дней опыта. Упорядоченно расположенные фибробласты (Ф) на стенке спицевого канала. Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 100$

Диаметр спицевого канала в этот срок составил $0,957 \pm 0,045$ мкм. Толщина формирующейся капсулы, заполняющей пространство между стенкой спицевого канала и поверхностью имплантата, составляла $0,0138 \pm 0,003$. Показатель средней объемной доли новообразованной костной ткани в стенке спицевого канала в этот срок составил $0,350 \pm 0,003$ кв.мкм (таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Морфометрические данные 3 серии крыс, 7 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина формирующейся капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
3 серия (а-С)	$0,957 \pm 0,045$	$0,0013 \pm 0,003$	$0,350 \pm 0,003$

Через 14 дней после имплантации в серии животных, оперированных с использованием спиц с покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С) стенка спицевого канала состояла из костной ткани с

участками очень тонкой фиброзной выстилки с включением костных трабекул разной степени зрелости (рис. 3.12).

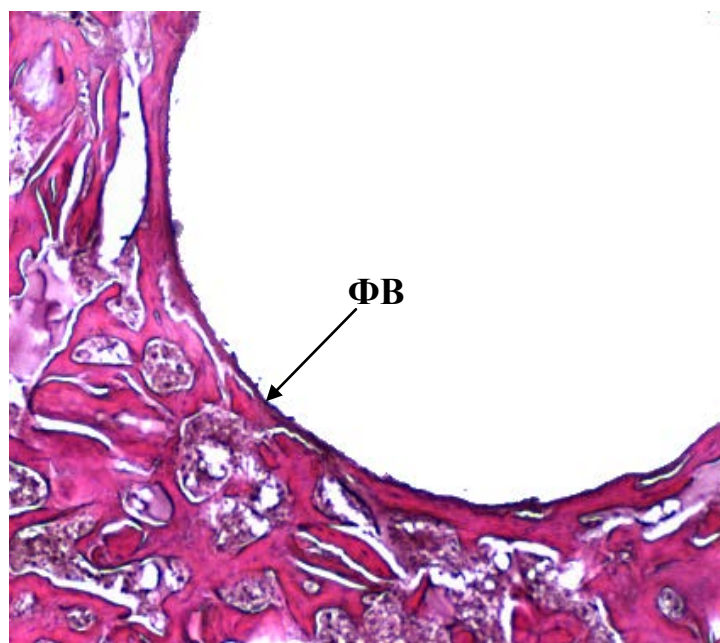


Рис. 3.12 – Микрофотография спицевого канала. 3 серия, 14 дней опыта. Формирование тонкой фиброзной выстилки (ФВ) на стенке спицевого канала. Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 100$

Диаметр спицевого канала в этот срок был достоверно на 0,022 мкм меньше данного показателя, соответствующего 7 дням после операции. Толщина формирующейся капсулы и показатель средней объемной доли новообразованной костной ткани в этот срок не отличались от предыдущего срока наблюдения (таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Морфометрические данные 3 серии крыс, 14 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина формирующейся капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
3 серия (а-С)	$0,935 \pm 0,074^{\wedge}$	$0,0016 \pm 0,003$	$0,350 \pm 0,003$

$^{\wedge} p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения

Через 30 дней после операции в костной ткани, окружающей спицевой канал, сохранялись истонченные, атрофические трабекулы, характерные для остеопороза. В спицевых каналах животных этой серии стенка состояла из костной ткани с отдельными фрагментами тонкой фиброзной капсулы (рис. 3.13)

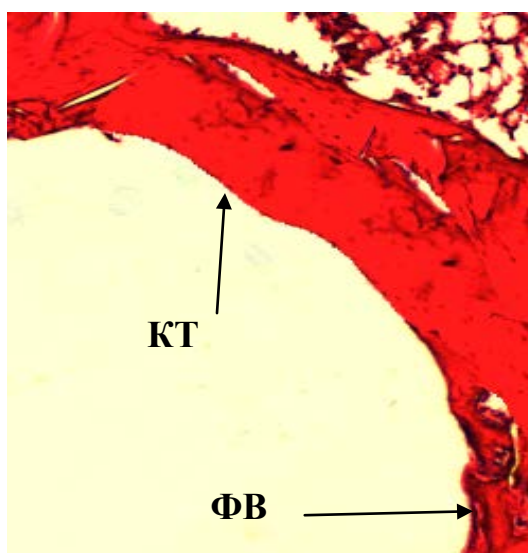


Рис. 3.13 – Микрофотография спицевого канала. 3 серия, 30 дней опыта. Стенка канала состоит из костной ткани (КТ). Фрагмент тонкой фиброзной выстилки (ФВ) Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 100$

Диаметр спицевого канала и толщина капсулы животных третьей серии в этот срок не отличались от таковых в 14 дней наблюдения, а объемная доля костной ткани достоверно превышала данный показатель предыдущего срока наблюдения на 0,059 кв.мкм (таблица 3.8).

Таблица 3.8 - Морфометрические данные 3 серии крыс, 30 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина формирующейся капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
3 серия (а-С)	0,941 \pm 0,032	0,0016 \pm 0,003	0,423 \pm 0,003 [^]

[^] $p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения

Через 90 дней наблюдения в 3 серии животных с использованием спиц с а-С покрытием стенка спицевого канала состояла из костной ткани с прилежащими полями компактной и новообразованной губчатой костной ткани. Фиброзная капсула в спицевом канале в этой серии практически отсутствовала (рис. 3.14).

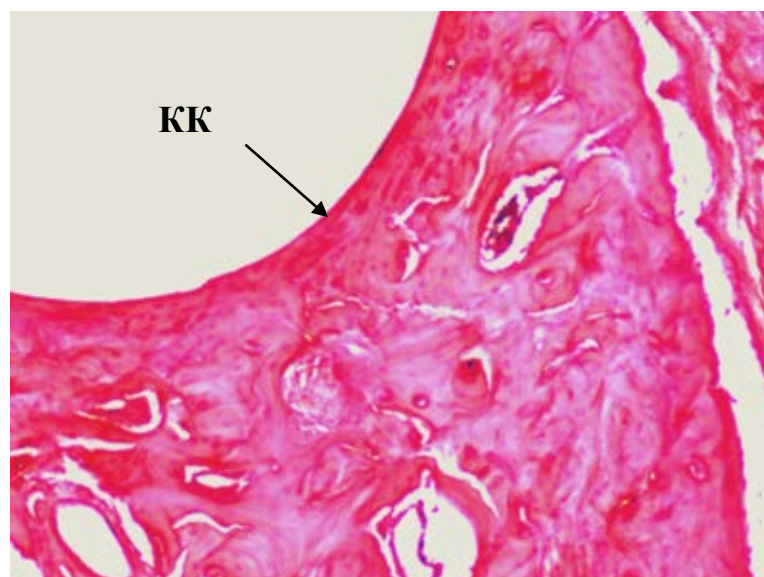


Рис. 3.14 – Микрофотография спицевого канала.3 серия, 90 дней опыта. Стенка спицевого канала представлена компактной костной тканью (КК).
Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 100$

Величина диаметра спицевого канала у животных исследуемой серии изменялась к этому сроку незначительно. Объемная доля новообразованной костной ткани достоверно увеличивалась по сравнению с этим же показателем 30 суток наблюдения на 0,007 кв.мкм (таблица 3.9).

Таблица 3.9 - Морфометрические данные 3 серии крыс,
90 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
3 серия (а-С)	$0,947 \pm 0,077$	$0,001 \pm 0,003$	$0,430 \pm 0,004^{\wedge}$

$^{\wedge} p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения

Через 120 дней спицевой канал у животных этой серии также как и через 90 дней после операции имел стенку, состоящую из костной ткани. Фиброзная капсула в спицевом канале в этот срок отсутствовала. (рис. 3.15). Средняя объемная доля новообразованной костной ткани на стенках спицевого канала была аналогична таковой в 90 дней наблюдения (таблица 3.10).

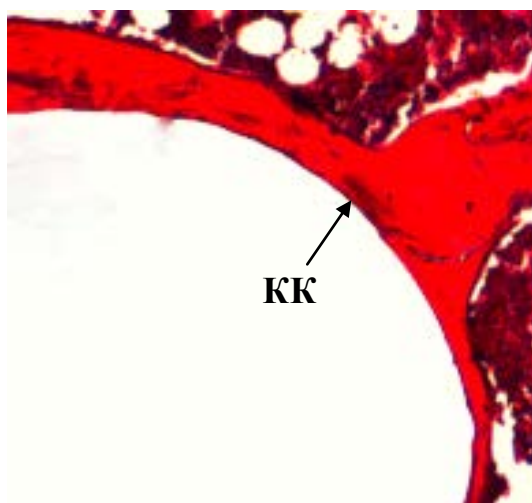


Рис. 3.15 – Микрофотография спицевого канала. 3 серия, 120 дней опыта.

Стенка спицевого канала состоит из компактной костной ткани (КК).

Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 100$

Морфологическое исследование препаратов 3 серии опытов в этот срок при применении спиц с а-С покрытием показало отсутствие сформированной фиброзной капсулы в спицевом канале с 90 дня наблюдения, что свидетельствовало об отсутствии реакции костной ткани на внедрение спицы с а-С покрытием. Сохранение диаметра спицевого канала неизменным в течение всего опыта является доказательством минимальной активности резорбтивных процессов на границе «кость-спица».

Таблица 3.10 - Морфометрические данные 3 серии крыс,
120 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
3 серия (а-С)	0,939± 0,034	0,001 ± 0,006	0,436±0,003

Таким образом, у животных с применением спиц, имеющих а-С покрытие, признаки полноценной капсулы не определялись на протяжении всего эксперимента, а диаметр спицевого канала достоверно сохранялся на исходном уровне в течение всего срока наблюдения (рис. 3.16).

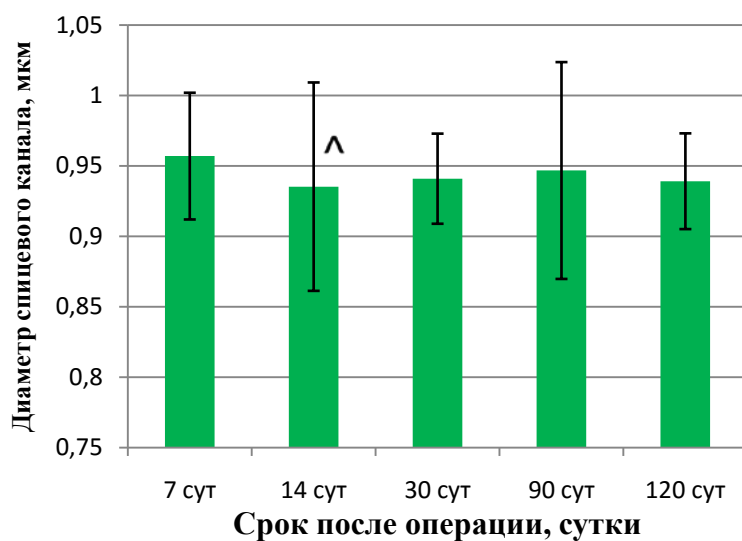


Рис. 3.16 – Динамика изменений диаметра спицевого канала у животных 3 серии

^ $p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

Достоверное увеличение показателя объемной доли новообразованной костной ткани на стенке спицевого канала в сроки 30 - 120 суток эксперимента (рис. 3.17) свидетельствует об активизации остеогенеза в зоне контакта кости со спицей, имеющей покрытие твердым аморфным алмазоподобным углеродом, и отсутствии прогрессирования ИОП у этой группы животных.

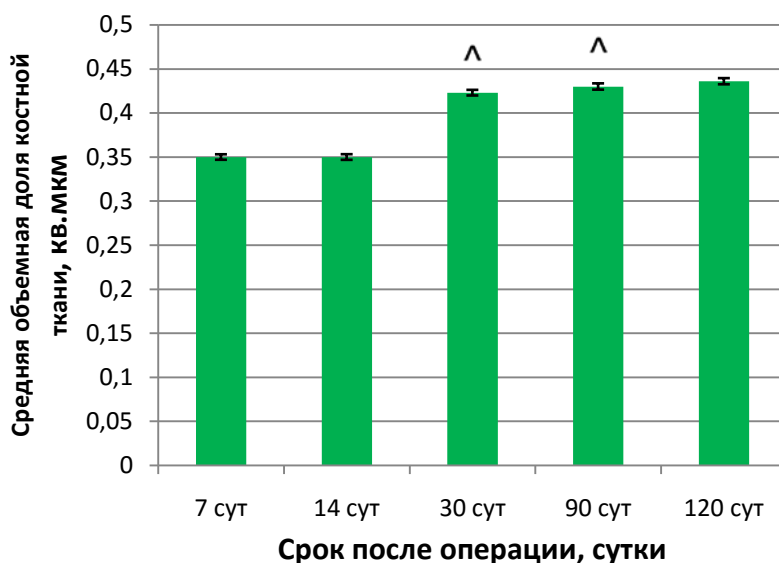


Рис. 3.17 – Динамика изменений средней объемной доли костной ткани у животных 3 серии
 $\wedge p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

Таким образом, по данным морфологического и морфометрического исследования установлено, что при использовании спиц с а-С покрытием у экспериментальных животных с ИОП фиброзная капсула в спицевом канале не формировалась, а диаметр его оставался неизменным на протяжении всего срока опыта. Это свидетельствовало об отсутствии ранее описанной реакции остеопоротически измененной костной ткани (2 серия) на введение стандартных спиц. Прогрессирующее увеличение показателя объемной доли новообразованной костной ткани на стенках спицевого канала позволяет рассматривать его как показатель остеоиндуктивного влияния покрытия из твердого аморфного алмазоподобного углерода (а-С) на костную ткань животных в условиях ИОП.

3.2.2. Морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость – имплантат», у животных с иммобилизационным остеопорозом (4 серия) при имплантации спиц Киршнера с алмазоподобным азотсодержащим покрытием (CN_{0,25})

Морфологическое исследование препаратов 4 серии животных показало, что через 30 дней после имплантации спиц с покрытием алмазоподобным азотсодержащим углеродом (CN_{0,25}) в костной ткани определялись атрофические костные трабекулы, являющиеся характерным признаком остеопоротической перестройки костной ткани. В спицевом канале экспериментальных животных 4 серии в этот срок определялась фиброзная капсула из упорядоченно расположенных фибробластов (рис. 3.18)

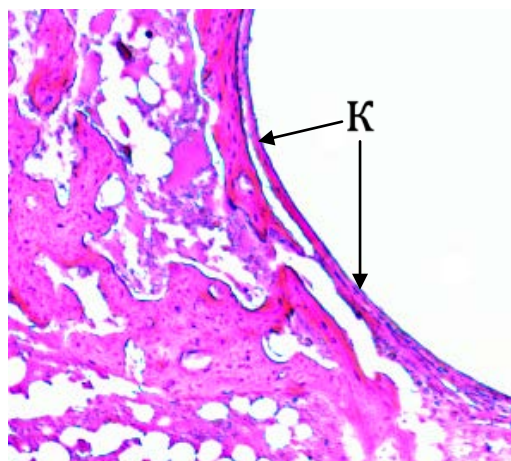


Рис. 3.18 – Микрофотография спицевого канала. 4 серия, 30 дней опыта.
Фиброзная капсула (К) в просвете спицевого канала
Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 100$

Диаметр спицевого канала в этот срок составил $0,928 \pm 0,067$ мкм. Толщина формирующейся капсулы, заполняющей пространство между стенкой спицевого канала и поверхностью имплантата, была $0,0151 \pm 0,002$ мкм. Объемная доля новообразованной костной ткани в просвете спицевого канала в этот срок составила $0,354 \pm 0,004$ кв.мкм (таблица 3.11).

Таблица 3.11 - Морфометрические данные 4 серии крыс,
30 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина формирующейся капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
4 серия (CN _{0,25})	0,928 ± 0,067	0,0151 ± 0,002	0,354 ± 0,004

Через 90 дней наблюдения в 4 серии опытов стенка спицевого канала состояла из костной ткани с атрофическими костными трабекулами, неравномерно расширенными запустевшими гаверсовыми каналами, лишенными кровеносных сосудов, характерными для остеопоротически измененной костной ткани. На внутренней поверхности спицевого канала четко определялась сформированная фиброзная капсула (рис. 3.19).

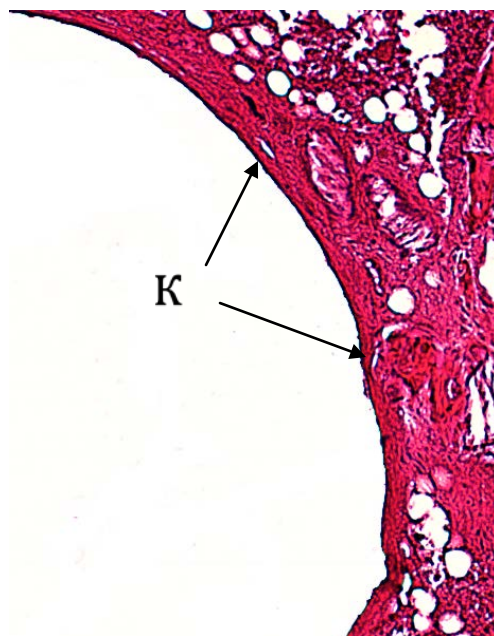


Рис. 3.19 – Микрофотография спицевого канала.4 серия, 90 дней опыта.
Фиброзная капсула (К) на стенке спицевого канала
Гематоксилин - эозин. Увеличение × 100

Диаметр спицевого канала у животных 4 серии составил в этот срок $0,932 \pm 0,072$ мкм, толщина капсулы увеличилась и составила $0,0161 \pm 0,00321$ мкм. Средняя объемная доля новообразованной костной ткани в просвете спицевого канала составила $0,27 \pm 0,0028$ кв.мкм (таблица 3.12), что было достоверно меньше, чем у животных, наблюдавшихся в течение 30 дней.

Таблица 3.12 - Морфометрические данные 4 серии крыс, 90 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
4 серия (CN _{0,25})	$0,932 \pm 0,072$	$0,0161 \pm 0,00321$	$0,27 \pm 0,0028^{\wedge}$

[^] $p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения

К концу эксперимента (120 дней наблюдения) спицевой канал в исследуемой серии также как в 90 дней имел стенку, выстланную фиброзной капсулой (рис. 3.20). Значение средней объемной доли костной ткани на стенках спицевого канала к концу эксперимента продолжало уменьшаться и составило $0,253 \pm 0,0031$ кв.мкм. Диаметр спицевого канала через 120 дней опыта составил $0,952 \pm 0,034$ мкм, а толщина капсулы была достоверно больше предыдущего срока наблюдения и составила $0,0161 \pm 0,00321$ мкм (таблица 3.13; рис. 3.21).

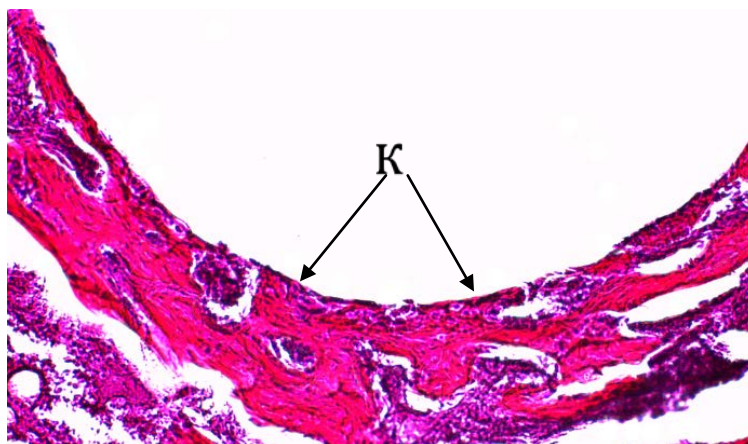


Рис. 3.20 – Микрофотография спицевого канала. 4 серия, 120 дней опыта.
Фиброзная капсула (К) выстилает стенку спицевого канала
Гематоксилин - эозин. Увеличение $\times 100$

Таблица 3.13 - Морфометрические данные 4 серии крыс,
120 дней эксперимента

Опытная серия	Диаметр спицевого канала, мкм	Толщина капсулы, мкм	Костная ткань – средняя объемная доля, кв.мкм
4 серия (CN _{0,25})	0,952 ± 0,034	0,0252 ± 0,0032 [^]	0,253 ± 0,0031

[^] $p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения

Исследование морфологических препаратов 4 группы животных после применения спиц с алмазоподобным азотсодержащим покрытием (CN_{0,25}) показало, что фиброзная капсула в спицевом канале сохранялась на протяжении всего эксперимента, с достоверным увеличением её толщины к концу опыта (рис. 3.21). Явления остеопороза в окружающей спицевой канал костной ткани прогрессировали, о чем свидетельствовала активизация процессов остеорезорбции на границе раздела "кость - имплантат", подтвержденная отрицательной динамикой изменения значения средней объемной доли новообразованной костной ткани (рис. 3.22).

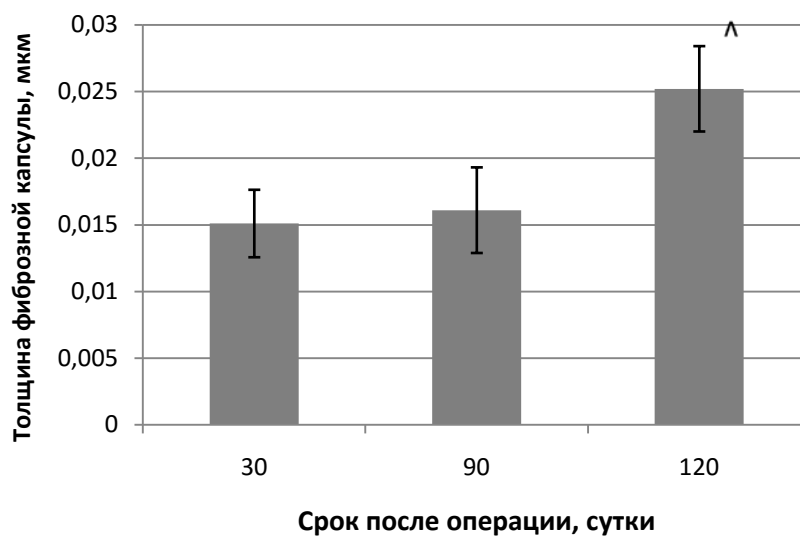


Рис. 3.21 – Динамика изменений толщины фиброзной капсулы в просвете спицевого канала у животных 4 серии
 ^ $p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения

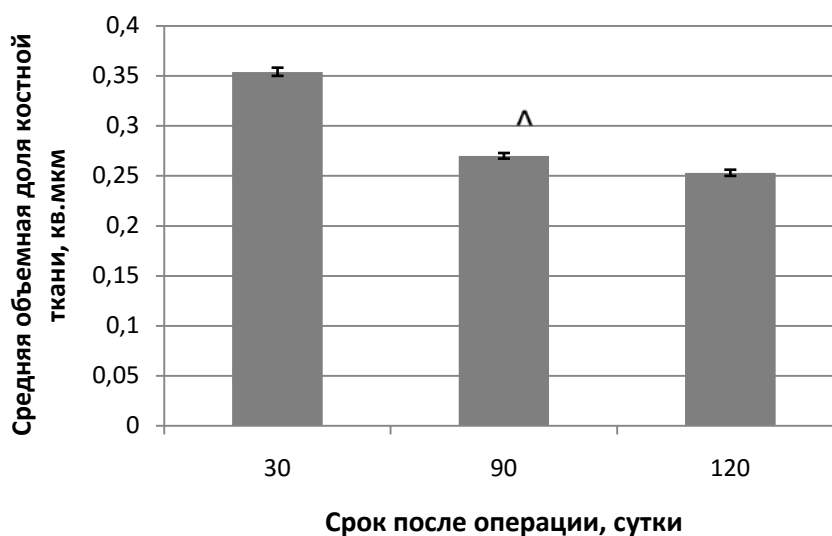


Рис. 3.22 – Динамика изменений средней объемной доли костной ткани у животных 4 серии
 ^ $p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения

Морфологические данные эксперимента по изучению влияния наноструктурированного азотсодержащего алмазоподобного покрытия ($CN_{0,25}$) на костную ткань в условиях ИОП свидетельствовали о прогрессировании остеорезорбции на границе "кость - имплантат" в процессе наблюдения.

Полученные данные оказались близки к морфологическим данным 2 экспериментальной серии, где использовались стандартные спицы у животных с остеопоротически перестроенной костной тканью. Таким образом, было установлено, что в отличие от алмазоподобного а-С покрытия (3 серия) алмазоподобное азотсодержащее покрытие (4 серия) не проявило морфологических признаков остеоиндукции в процессе эксперимента.

3.3. Резюме

В проведенном исследовании изучались особенности реакции остеопоротически перестроенной и интактной костной ткани на введение стандартных спиц и спиц с наноструктурированными алмазоподобными покрытиями. На экспериментальной модели исследовались морфологические изменения на границе раздела «кость – имплантат» при введении малотравматичного металлофиксатора (спица), оценивались показатели диаметра спицевого канала, толщины капсулы в его просвете и средней объемной доли новообразованной костной ткани в нем.

Морфологические изменения, развивающиеся в зоне «кость - имплантат», в 1 и 2 сериях характеризовались формированием фиброзной капсулы вокруг спиц и компактизацией стенок спицевого канала. У животных с ИОП после имплантации спиц явления остеопороза в процессе эксперимента нарастали. Об этом свидетельствовали увеличение числа участков пазушной и остеокластической резорбции, истонченных костных трабекул, расширенных межтрабекулярных пространств и постепенного снижения средней объемной доли новообразованной костной ткани относительно этого показателя у здоровых животных (рис.3.23). Принципиальное отличие между этими сериями состояло в том, что у животных с нормальной плотностью кости (1 серия) диаметр спицевого канала практически не изменялся в течение всего периода наблюдения, в то время как в условиях ИОП (2 серия) введение даже такого малоинвазивного металлического имплантата как спица $d = 0,8$ мм активизировало выраженность резорбтивных процессов, что приводило к

увеличению диаметра спицевого канала (рис.3.24). Параллельно с этим процессом при ИОП толщина фиброзной капсулы в просвете спицевого канала возрастала к концу опыта на 19.9 % относительно здоровых животных.

Использование спиц с наноструктурированным а-С покрытием (3 серия) не вызывало активизации ИОП, что подтверждено достоверным прогрессирующим увеличением средней объемной доли новообразованной костной ткани в нем (см. рис. 3.23), а также сохранением неизменным диаметра спицевого канала (см.рис. 3.24), отсутствием фиброзной капсулы в его просвете. Морфологические данные 3 серии опытов выявили активацию репаративного остеогенеза на границе раздела «кость-спица» на фоне отсутствия в этой зоне процессов фиброгенеза, что свидетельствует о наличии выраженного остеоиндуктивного эффекта а-С покрытия даже в условиях ИОП.

Изучение влияния наноструктурированного азотсодержащего алмазоподобного покрытия $CN_{0.25}$ на костную ткань при ИОП (4 серия) показало, что в прилежащей к спице кости на фоне типичных морфологических признаков ИОП отмечалась отрицательная динамика средней объемной доли новообразованной костной ткани (см.рис. 3.23), сопоставимая к концу эксперимента с реакцией кости животных с ИОП на введение стандартных спиц. В просвете спицевого канала также, как у животных 2 серии (ИОП) определялась фиброзная капсула, которая утолщалась к концу опыта на 36,1% относительно фоновых данных.

Морфологические данные 4 серии опытов позволили заключить, что в условиях ИОП покрытие спиц $CN_{0.25}$ не проявило значимого остеоиндуктивного эффекта в отличие от а-С покрытия.

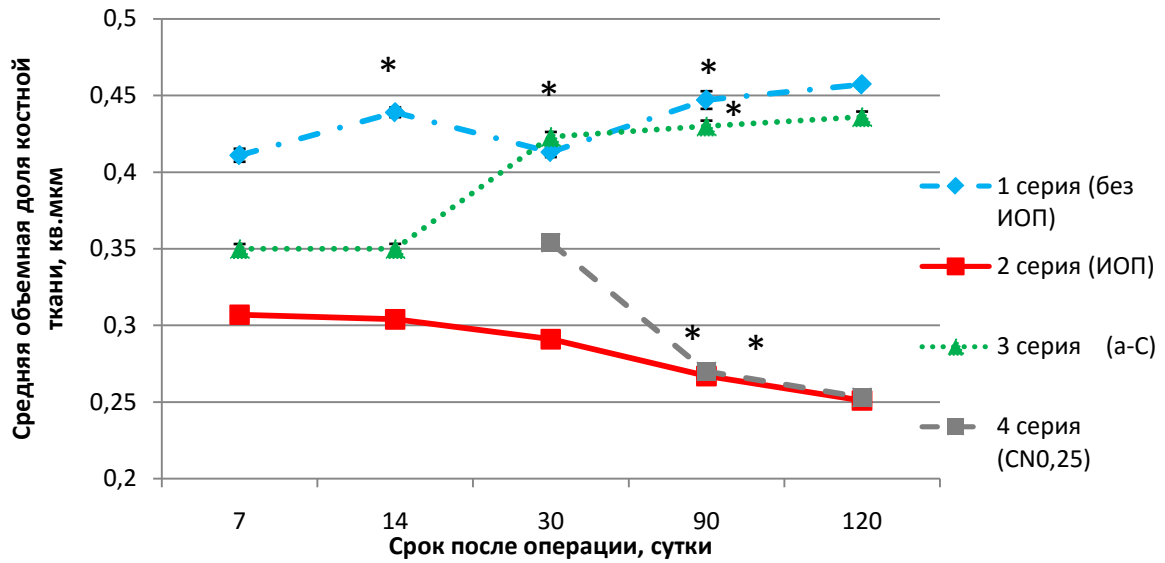


Рис. 3.23 – Динамика изменений средней объемной доли костной ткани экспериментальных животных

* $p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения

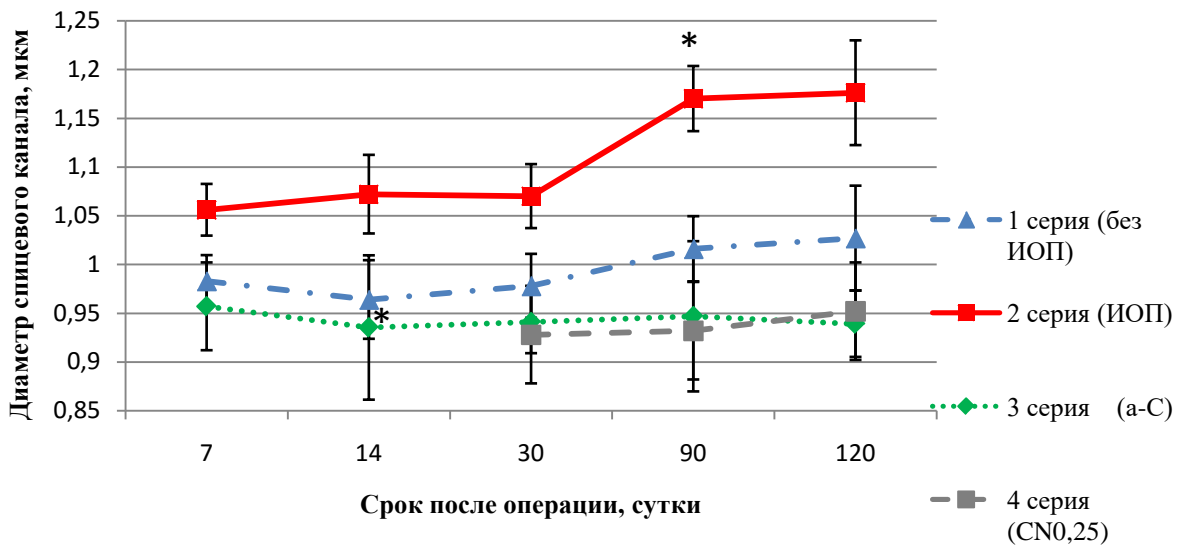


Рис. 3.24 – Динамика изменений диаметра спицевого канала экспериментальных животных

* $p \leq 0.05$ по сравнению с предыдущим сроком наблюдения

Глава 4. Метаболические особенности экспериментальных животных при имплантации спиц Киршнера в кость

4.1. Метаболические особенности здоровых лабораторных животных и животных с иммобилизационным остеопорозом при имплантации стандартных спиц Киршнера в кость

В эксперименте было проведено изучение динамики маркеров костного ремоделирования и минерального обмена после имплантации в кость малоинвазивных металлофиксаторов (спиц) здоровым животным (1 серия) и в остеопоротически измененную костную ткань (2 серия) в сроки до 120 дней после операции.

В сыворотке крови крыс определяли концентрацию С-концевых телопептидов (RatLaps – специфичный маркер деградации коллагена 1 типа у крыс и мышей) и N-терминальных пропептидов проколлагена 1 типа (PINP – специфичный маркер синтеза коллагена 1 типа), активность костных изоферментов фосфомоноэстераз (ЩФкост - термолабильного изофермента щелочной фосфатазы и КФкост - тартратрезистентного изофермента кислой фосфатазы). Рассчитывали индексы RatLaps/PINP и фосфатазный индекс – соотношение ЩФкост/КФкост (ФИ) для оценки баланса остеорезорбции и остеогенеза. Также в сыворотке крови животных определяли концентрацию основного неколлагенового белка – остеокальцина (ОК), являющегося маркером минерализации и остеогенеза, и содержание минералов - кальция, неорганического фосфата и магния.

Полученные данные животных с ИОП были сопоставлены с данными здоровых крыс, составляющих группу сравнения (1 серия) в аналогичные сроки наблюдения (14, 30, 90, 120 дней).

4.1.1. Анализ динамики маркеров костного ремоделирования при имплантации спиц в кость с нормальной структурой кости и при остеопоротической перестройке её (ЩФкост., КФкост., ФИ, PINP, RatLaps, RatLaps/PINP, ОК).

Определение активности щелочной фосфатазы дает представление о метаболической активности остеобластов. Наибольшая активность этого фермента была обнаружена у крыс 2 серии (ИОП) через три месяца после имплантации спиц. У здоровых крыс активность щелочной фосфатазы достигла максимума на 120 сутки (таблица 4.1). В период 14 – 90 суток после операции в группе животных с ИОП активность ЩФкост была достоверно и многократно выше, чем у здоровых крыс (рис. 4.1).

Таблица 4.1 - Динамика активности термолabileного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке крови животных 1 и 2 серий, Ед/л

Серии опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
1 серия (без ИОП)	61,25±33,6	23,25±18,05	23,14±16,34	72,37±50,34	149±38,65
2 серия (ИОП)	61,25±33,6	201,62±68,06*	190,75±51,71*	251,67±55,61*	142,57±21,36

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

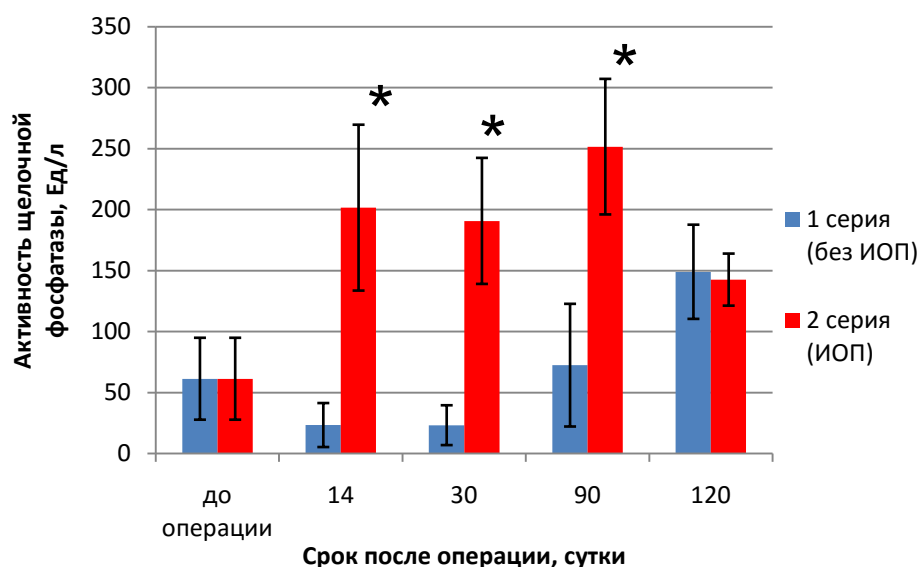


Рис. 4.1- Динамика активности термолabileного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке крови животных 1 и 2 серий

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

Динамика активности тартратрезистентного изофермента кислой фосфатазы – метаболического маркера остеокластов, также была различна между этими сериями животных (таблица 4.2). Рост активности КФкост выявили у животных с иммобилизационным остеопорозом, в то время как у здоровых – наоборот отмечено снижение активности КФтарт. Максимальную активность этого показателя у здоровых крыс отметили на 14 сутки, а при иммобилизационном остеопорозе - на 90 сутки после имплантации спиц (рис. 4.2).

Таблица 4.2 - Динамика активности тартратрезистентного изофермента кислой фосфатазы в сыворотке крови животных 1 и 2 серий, Ед/л

Серии опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
1 серия (без ИОП)	1,57±0,22	15,04±6,99	11,82±1,84	10,12±1,87	8,89±1,64
2 серия (ИОП)	1,57±0,22	2,75±2,05*	2,24±1,16*	10,18±2,02	8,96±1,95

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

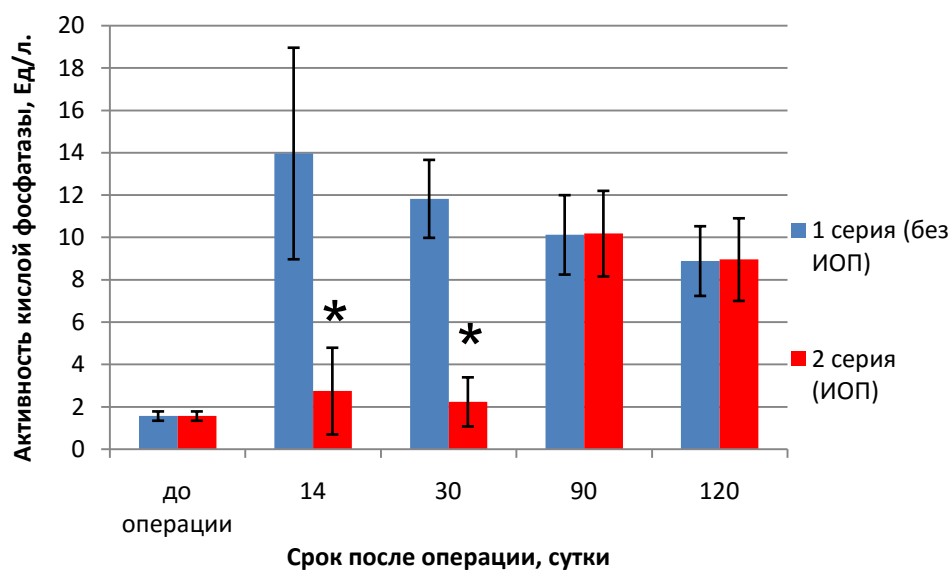


Рис. 4.2 -Изменения активности термолabileного изофермента кислой фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 1 и 2 серий
* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

Как видно на рисунках 4.1; 4.2 в ответ на имплантацию спиц животные с иммобилизационным остеопорозом прореагировали повышением активности ЩФкост на фоне низкой активности КФкост. У животных с нормальной плотностью кости реакция метаболических маркеров остеогенных клеток была обратной.

Величина фосфатазного индекса сыворотки крови (ЩФкост/КФкост) была значимо выше на протяжении трех месяцев после имплантации при иммобилизационном остеопорозе (рис. 4.3).

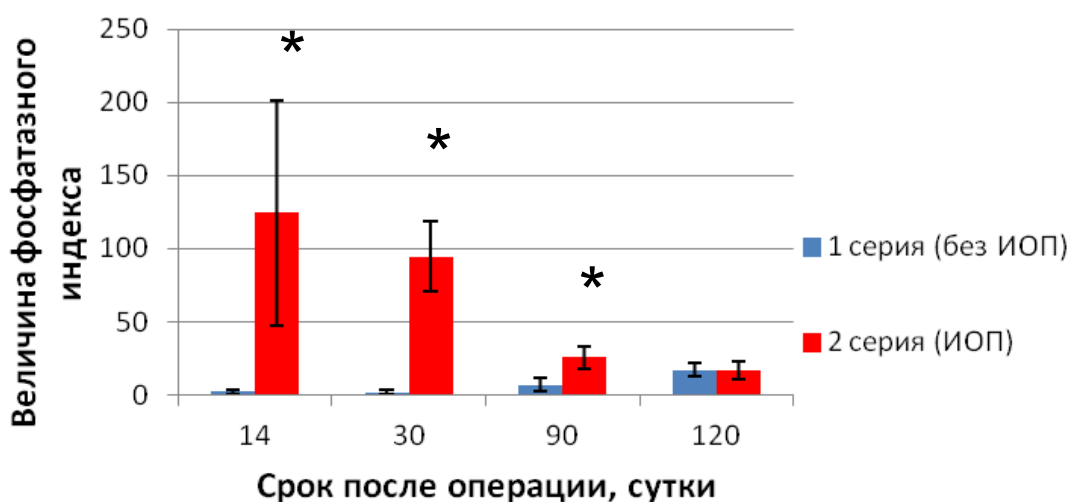


Рис. 4.3 – Изменение величины фосфатазного индекса в сыворотке периферической крови животных 1 и 2 серий
* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

Анализ динамики специфичных маркеров метаболизма коллагена 1 типа (RatLaps, PINP) в сыворотке крови здоровых животных и крыс с остеопоротическими изменениями также свидетельствовал о различной реакции костного матрикса на имплантацию спиц. При иммобилизационном остеопорозе у крыс по сравнению со здоровыми животными в большей степени были активированы процессы деструкции коллагена, о чем свидетельствовала динамика RatLaps (таблица 4.3, рис. 4.4), на фоне сниженной активности его синтеза (динамика PINP, таблица 4.4, рис. 4.5).

Таблица 4.3 - Динамика концентрации RatLaps в сыворотке периферической крови животных 1 и 2 серий, нг/мл

Серии опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
1 серия (без ИОП)	18,33±2,7	43,67±2,12	52,67±3,79	52,08±1,47	50,42±9,63
2 серия (ИОП)	18,33±2,7	44,56±4,04	57,7±5,83*	49,69±1,02	58,76±19,60*

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

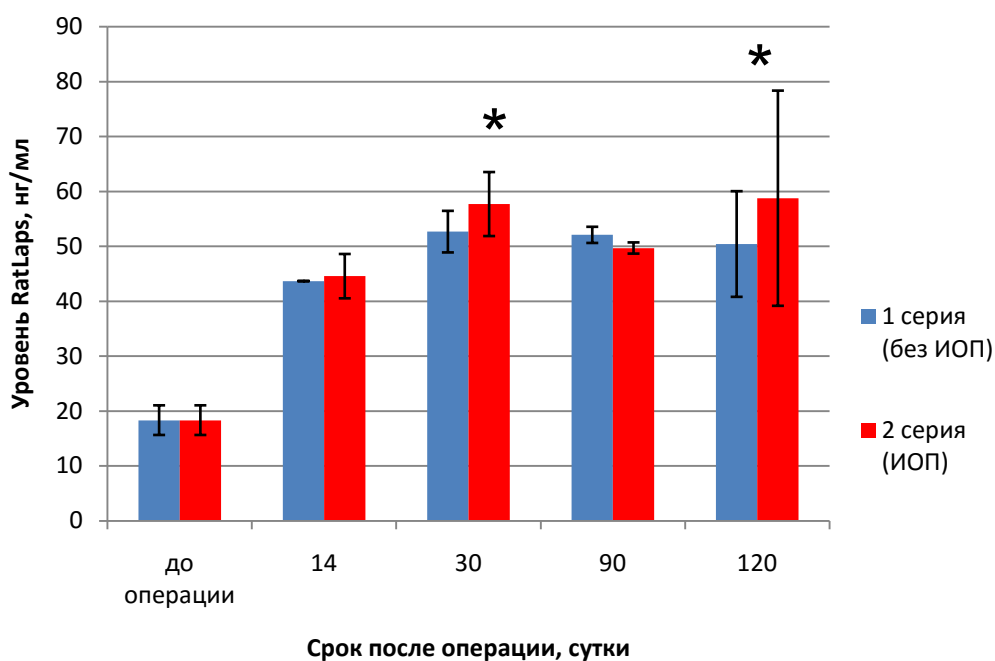


Рис. 4.4 – Динамика концентрации RatLaps в сыворотке периферической крови животных 1 и 2 серий
* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

Таблица 4.4 - Динамика концентрации PINP в сыворотке периферической крови животных 1 и 2 серий, нг/мл

Серии опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
1 серия (без ИОП)	15,22±1,57	25,5±18,12	15,75±6,99	16±2,96	11,62±2,12
2 серия (ИОП)	15,22±1,57	7,25±1,48*	16±2,10	9,17±1,77*	8,14±1,55*

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

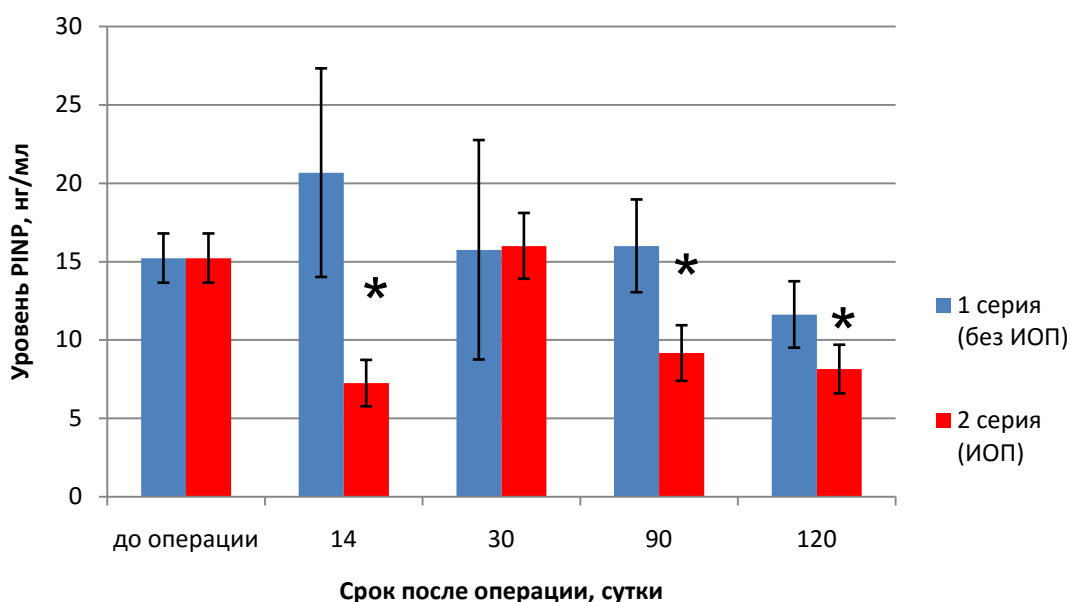


Рис. 4.5- Динамика концентрации PINP в сыворотке периферической крови животных 1 и 2 серий

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

Динамика концентрации в сыворотке крови остеокальцина - маркера функции остеобластов и минерализации остеоида (Е.А. Побел, 2012) после имплантации отличалась в период 14-30 сутки между 1 и 2 сериями животных (таблица 4.5). У здоровых животных к 14 суткам выявили тенденцию роста показателя в 1,2 раза по сравнению с дооперационными значениями, в то время как у крыс с ИОП уровень остеокальцина в крови снижен к 14 суткам в 1,6 раза ($p \leq 0,05$), а к 30 суткам в 1,3 раза по сравнению с уровнем до операции (рис.

4.6), что негативно влияло не только на активность остеогенеза, но и на регуляцию энергетического метаболизма (A.L.Schafer, D.E.Sellmeyer, A.V.Schwartz et al., 2011).

Таблица 4.5 – Динамика концентрации остеокальцина в сыворотке крови крыс 1 и 2 серий, нг/мл

Серии опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
1 серия (без ИОП)	125,7±6,2	146,6±67,7	100,3±19,8	105,1±38,3	94,1±24,1
2 серия (ИОП)	107,8±30,2	67,4±2,1*	76,8±6,8*	104,3±28,3	73,7±8,4

* - $p \leq 0,05$ по отношению к первой серии

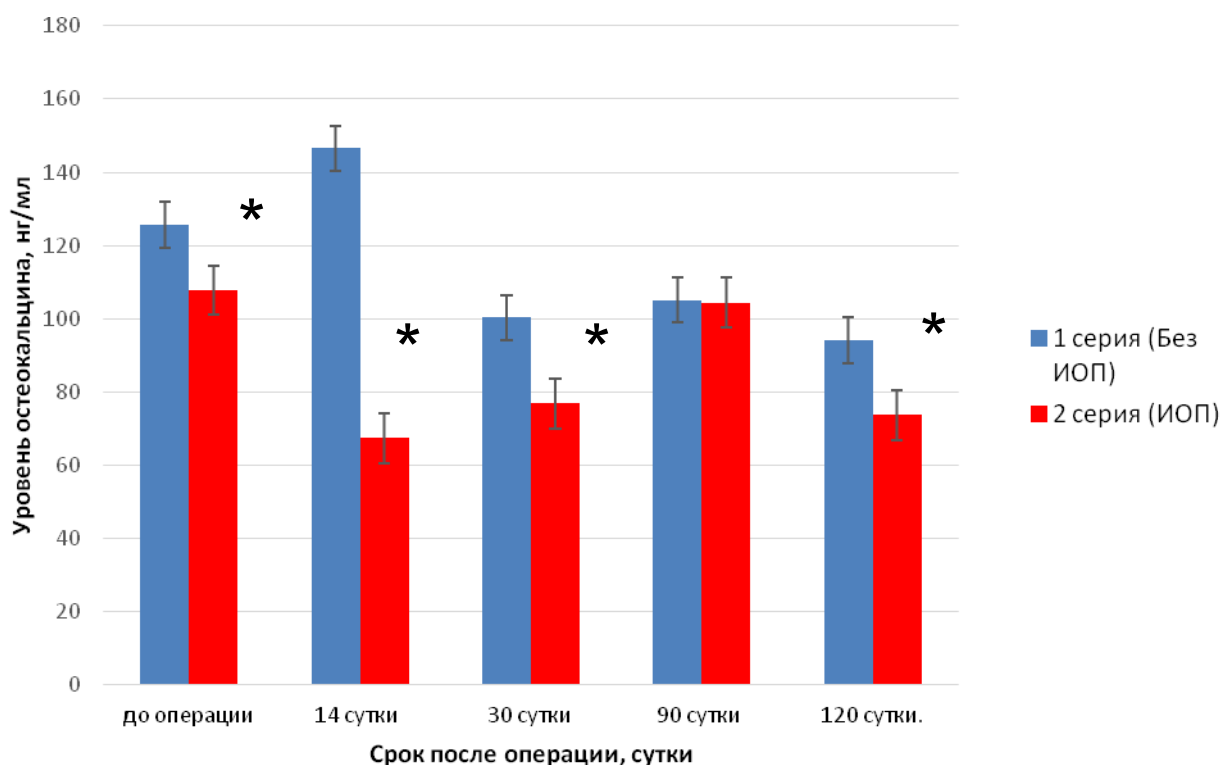


Рис. 4.6 - Динамика концентрации остеокальцина в сыворотке периферической крови животных 1 и 2 серий
* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

В течение 120 суток после имплантации спиц концентрация остеокальцина в крови крыс второй серии (ИОП) была значимо ниже по отношению к

животным первой серии. Динамика концентрации остеокальцина коррелировала с динамикой PINP.

4.1.2 Анализ маркеров минерального обмена при имплантации спиц в кость с нормальной минеральной плотностью и при остеопоротической перестройке её (кальций, неорганический фосфат, магний)

В сыворотке крови здоровых животных (1 серия) и животных с ИОП (2 серия) выявлена различная динамика концентрации основных макроэлементов костной ткани: кальция, неорганического фосфата и магния.

После имплантации спиц у всех крыс обнаружили снижение уровня кальция в сыворотке крови (таблица 4.6). У здоровых животных значимо низкий уровень кальция по отношению к дооперационному в сыворотке крови выявлен начиная с 14 суток (в 1,2 раза, $p \leq 0,05$) и до конца опыта. Во второй серии (ИОП) через 14 суток после имплантации спицы уровень кальция в крови опытных крыс был в 1,1 раза ниже ($p \leq 0,05$), а в 90 суток в 1,13 раза выше ($p \leq 0,05$), чем у здоровых животных (рис. 4.7).

Таблица 4.6 – Динамика кальциемии у крыс 1 и 2 серий, ммоль/л

Серии опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
1 серия (без ИОП)	2,70±0,39	2,27±0,07 [^]	2,12±0,08	2,09±0,09	2,27±0,08
2 серия (ИОП)	3,04±0,13*	2,08±0,06* [^]	2,29±0,17* [^]	2,36±0,16* [^]	2,3±0,08 [^]

* - $p \leq 0,05$ по отношению к первой серии

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

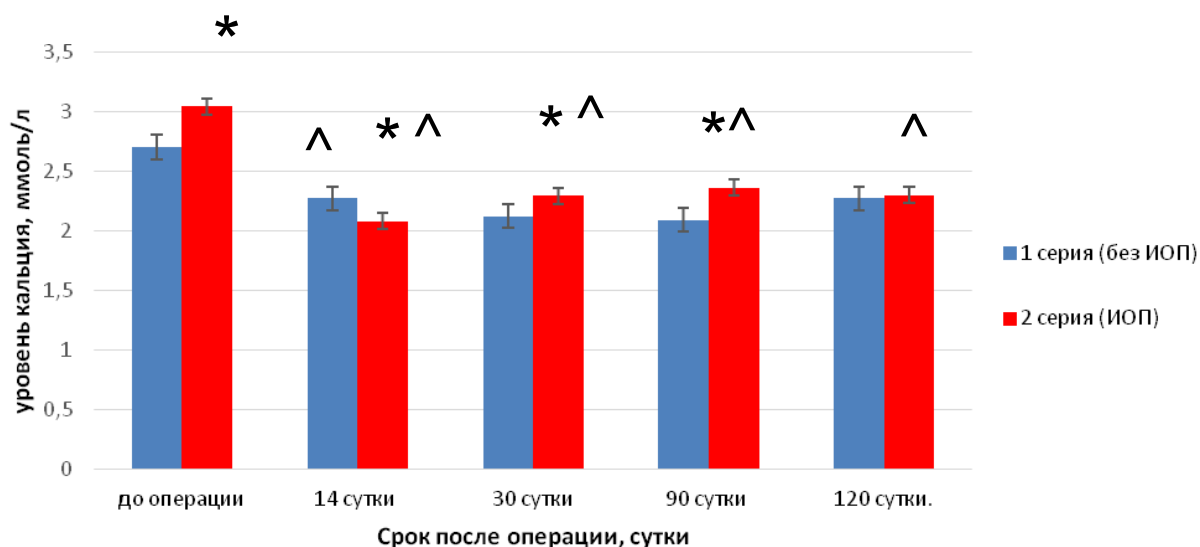


Рис. 4.7 – Динамика кальциемии животных 1 и 2 серий
 * $p \leq 0,05$ относительно первой серии
 ^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Динамика фосфатемии у здоровых и опытных крыс после имплантации спиц в костную ткань также оказалась различной (таблица 4.7). В серии здоровых животных не выявили существенных различий в концентрации неорганического фосфата в сыворотке крови в течение 120 суток по отношению к дооперационному значению. У крыс второй серии (ИОП) обнаружили более высокий уровень фосфата неорганического во все сроки наблюдения по сравнению с уровнем до операции в 1,8 - 2,2 - 2,2 - 1,8 раза соответственно срокам ($p \leq 0,05$), максимум концентрации неорганического фосфата отметили через месяц после имплантации. В период 90-120 сутки у крыс второй серии уровень фосфатемии значимо выше, чем у животных первой серии - в 1,5 - 1,2 раза соответственно срокам ($p \leq 0,05$).

Таблица 4.7 – Динамика фосфатемии у крыс 1 и 2 серий, ммоль/л

Серии опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
1 серия (без ИОП)	1,74±0,81	1,75±0,32	1,82±0,26	1,47±0,19	1,47±0,15
2 серия (ИОП)	1,00±0,04	1,76±0,31 [^]	2,24±0,53 * [^]	2,15±0,63 * [^]	1,78±0,15 * [^]

* - $p \leq 0,05$ по отношению к здоровым животным

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

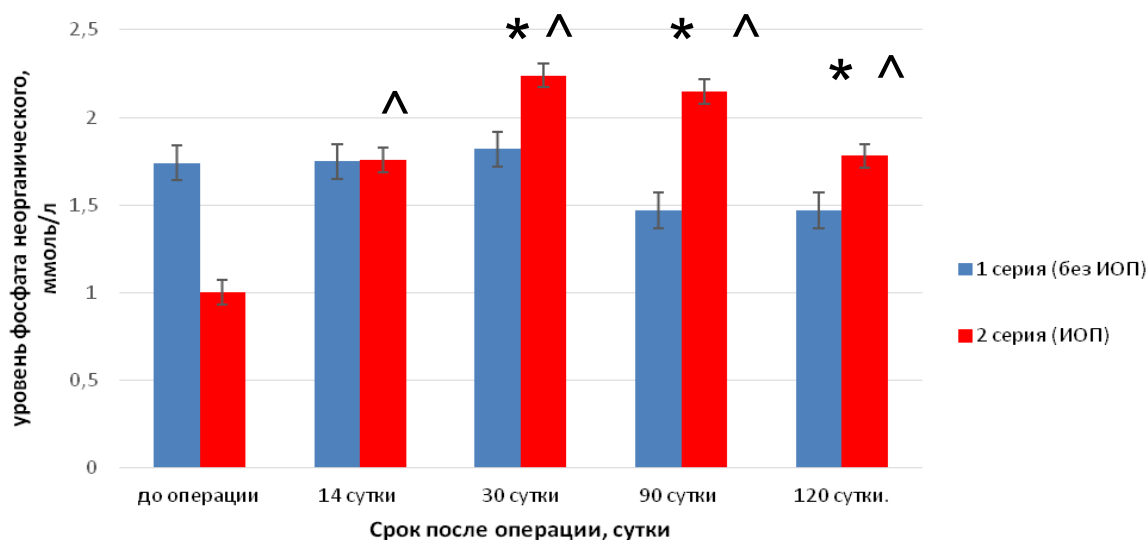


Рис. 4.8 – Динамика фосфатемии у животных 1и 2 серий

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Несмотря на различную динамику кальциемии и фосфатемии у здоровых и животных с ИОП, изменения индекса кальций/фосфат крови в обеих группах аналогичны: снижение к 30 суткам наблюдения с последующим ростом (рис. 4.9). В период 90 - 120 сутки после имплантации спиц величина данного индекса при ИОП значимо ниже (в 1,2 раза, $p \leq 0,05$) по сравнению со здоровыми крысами.

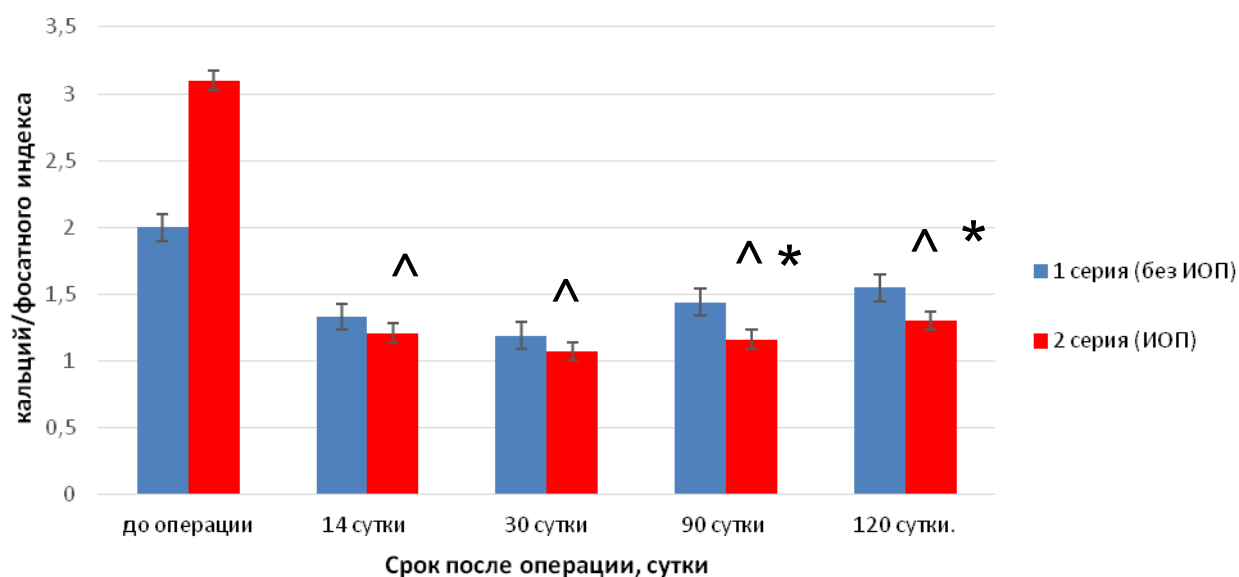


Рис. 4.9 - Динамика кальций/фосфатного индекса в сыворотке крови животных 1 и 2 серий

* $p \leq 0,05$ относительно первой серии

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Значимой динамики уровня магния в крови здоровых крыс не выявлено, в то время как у крыс второй серии в 14 и 120 сутки отметили более низкие его концентрации по сравнению с уровнем до операции (таблица 4.8). В период 30-90 сутки уровень магния в крови крыс с иммобилизационным остеопорозом значительно выше, чем у здоровых животных в 1,4 раза ($p \leq 0,05$) (рис. 4.10).

Таблица 4.8 – Динамика магниемии у крыс после имплантации спиц 1 и 2 серий, ммоль/л

Серии опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
1 серия (Без ИОП)	0,67±0,09	0,63±0,08	0,68±0,11	0,72±0,07	0,66±0,15
2 серия (ИОП)	0,81±0,03*	0,65±0,06 [^]	0,93±0,21*	1,04±0,36*	0,7±0,09 [^]

* - $p \leq 0,05$ по отношению к здоровым животным

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

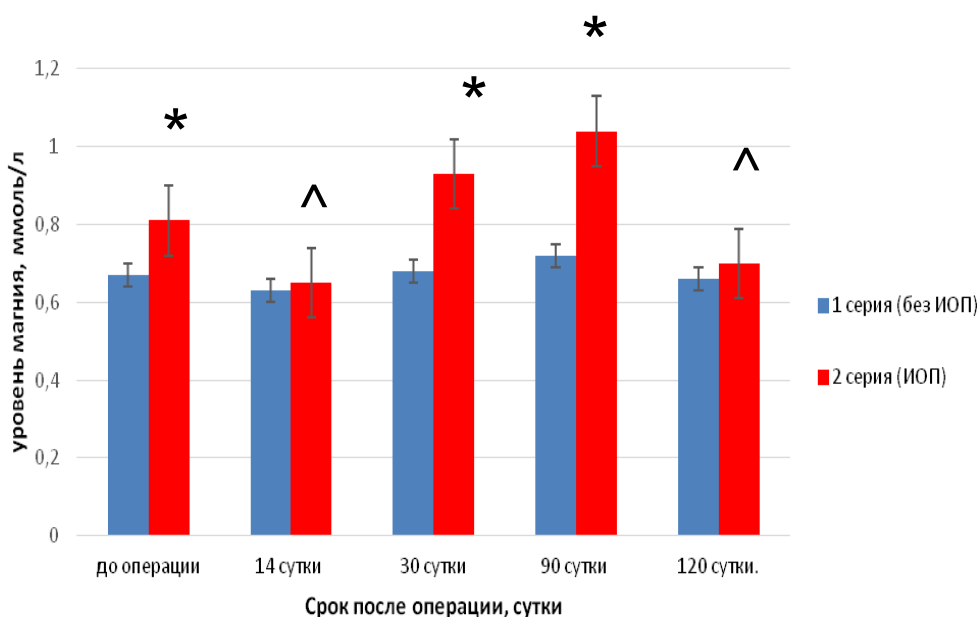


Рис.4.10 – Динамика магниемии животных 1 и 2 серий
 * $p \leq 0,05$ относительно первой серии
 ^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Полученные лабораторные данные свидетельствовали о развитии различной реакции маркеров минерального обмена на имплантацию малоинвазивных металлофиксаторов в условиях иммобилизационного остеопороза и интактной костной ткани. Известно, что формирование остеопороза сопровождается нарушением баланса процессов костного ремоделирования, с чем связаны различия в динамике кальциемии, фосфатемии, магниемии у здоровых и опытных крыс. Значимо более высокие уровни в крови кальция, фосфата и магния, начиная с 30 суток после имплантации спиц у крыс с ИОП, в сравнении со здоровыми животными косвенно свидетельствовали о более низкой активности остеогенеза и процессов минерализации костного матрикса. При иммобилизационном остеопорозе по сравнению со здоровыми крысами (первая серия) в большей степени активированы процессы деструкции коллагена, что отражено в динамике RatLaps/PINP, а также снижена активность процесса минерализации органического матрикса костной ткани, исходя из динамики остеокальцина.

Реакция метаболических маркеров остеогенных клеток также была различной. Выявленный более высокий уровень фосфатазного индекса крови является адаптивной реакцией организма на отсутствие сопряжения остеогенеза и костной резорбции при иммобилизационном остеопорозе.

4.2. Метаболические особенности у животных с ИОП при имплантации спиц с наноструктурированными углеродными покрытиями

В работе проведено изучение в течение 120 дней динамики маркеров костного ремоделирования и минерального обмена экспериментальных животных после имплантации спиц диаметром 0,8 мм с наноструктурированными углеродсодержащими покрытиями в условиях иммобилизационного остеопороза.

В сыворотке крови аналогично первым двум сериям определяли концентрацию С-концевых телопептидов коллагена 1 типа и N-терминальных пропептидов проколлагена 1 типа крыс (RatLaps и PINP соответственно), активность костных изоферментов фосфомоноэстераз сыворотки крови (ЩФкост и КФкост), рассчитывали индексы их соотношения. Определяли концентрацию остеокальцина, содержание кальция, неорганического фосфата и магния. Полученные значения показателей сопоставляли с данными 1 и 2 серий в аналогичные сроки наблюдения.

4.2.1. Метаболические особенности животных с ИОП при имплантации в кость спиц с покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом (3 серия)

4.2.1.1. Анализ динамики маркеров костного ремоделирования при имплантации спиц с покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С) на фоне ИОП (ЩФкост., КФкост., ФИ, PINP, RatLaps, RatLaps/PINP, ОК)

Определение активности термолabileного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке периферической крови показало наибольшую

активность его к концу эксперимента – 120 суток (рис. 4.11), причем изменения этого показателя носили нарастающий характер в процессе наблюдения (таблица 4.9).

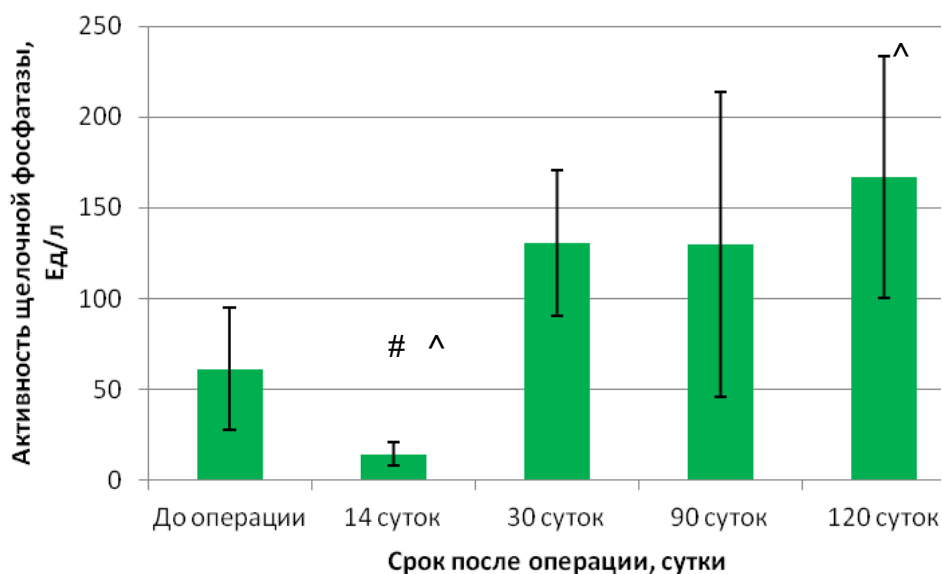


Рис. 4.11- Динамика активности термолabileного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 3 серии
[#] $p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Таблица 4.9 - Динамика активности термолabileного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 3 серии , Ед/л

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
3 серия (а-С)	61,25±33,6	14,33±6,6 [#]	130,6±40,19	142,8±116,43	167±66,46 [^]

[#] $p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Динамика активности тартратрезистентного изофермента кислой фосфатазы в сыворотке периферической крови крыс оказалась обратной в сравнении с ЩФкост, так как обнаружили её снижение к 120 дню опыта (рис.

4.12). Значение этого показателя было стабильным на протяжении 90 суток эксперимента, но в то же время, оно оставалось достоверно сниженным по отношению к фоновому (таблица 4.10).

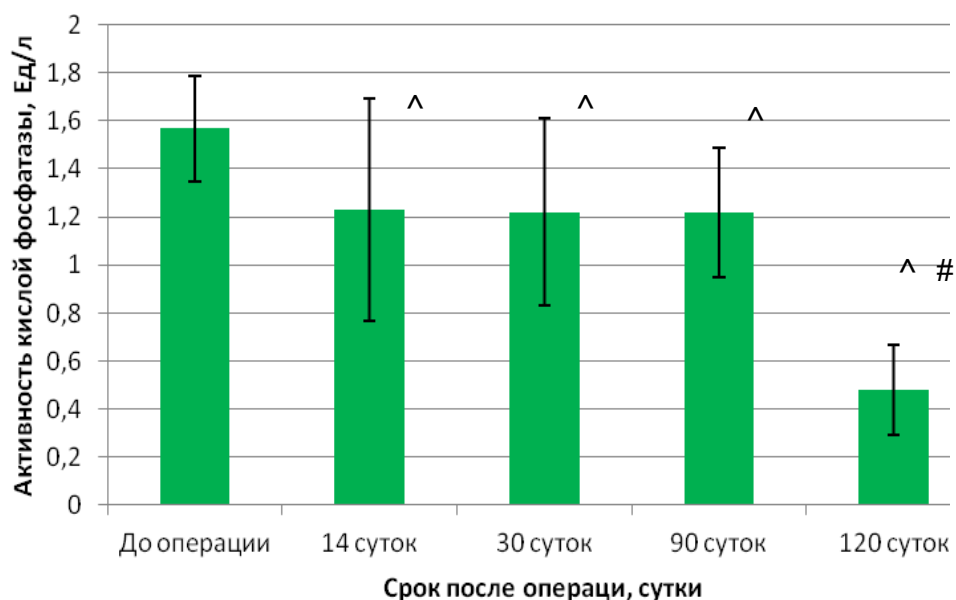


Рис. 4.12 - Динамика активности тартратрезистентного изофермента кислой фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 3 серии
[#] $p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Таблица 4.10 - Динамика активности тартратрезистентного изофермента кислой фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 3 серии, Ед/л

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
3 серия (а-С)	1,57±0,22	1,23±0,46 [^]	1,22±0,39 [^]	1,22±0,27 [^]	0,48±0,19 ^{#^}

[#] $p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Вышеуказанная динамика фосфомоноэстераз обусловила достоверное увеличение фосфатазного индекса крови (ЩФкост/КФкост) к 30 и 120 суткам после операции (рис. 4.13). Разнонаправленные векторы значений костных изоферментов щелочной и кислой фосфатаз свидетельствовали об активации

остеогенеза на фоне снижения активности костной резорбции при использовании а-С покрытия.

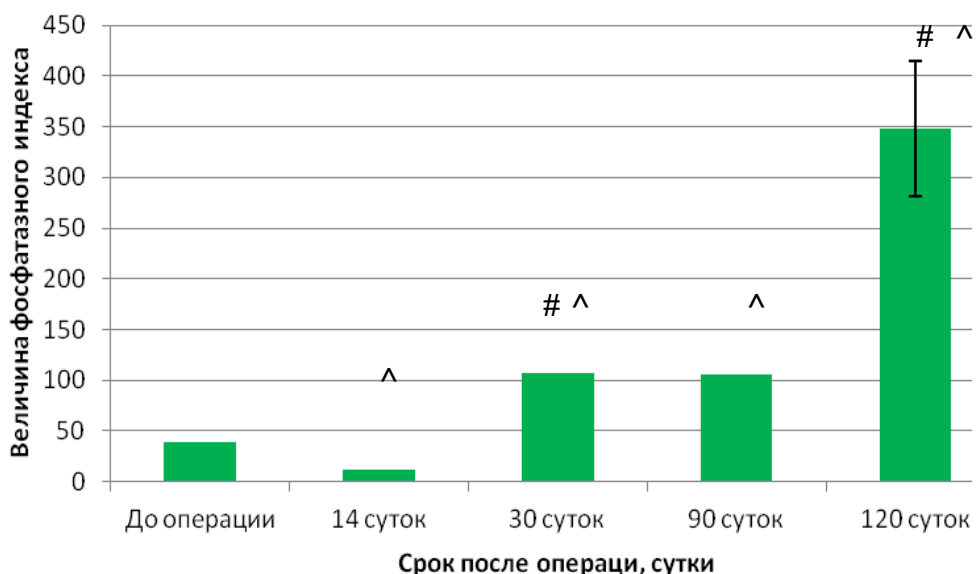


Рис. 4.13 - Динамика фосфатазного индекса в сыворотке периферической крови экспериментальных животных 3 серии
 # $p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
 ^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

У животных 3 серии (а-С) анализ динамики RatLaps выявил подъем его уровня с 14 суток с последующим снижением. Однако через 120 суток уровень RatLaps был достоверно в 1,9 раз выше дооперационного значения (таблица 4.11, рис. 4.14). Динамика уровня PINP у этой группы крыс иная: значимый рост начиная с 14 суток после имплантации и к 120 суткам концентрация PINP также была значимо выше дооперационной величины в 1,9 раза (таблица 4.12, рис. 4.15). Данная динамика метаболических маркеров коллагена 1 типа свидетельствовала об активизации процессов костеобразования, что отражает остеоиндуктивные свойства а-С покрытия.

Таблица 4.11 - Динамика концентрации RatLaps в сыворотке периферической крови животных 3 серии, нг/мл

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
3 серия (а-С)	18,33±2,7	47,93±11,39 [^]	38,68±9,22 [^]	36,31±9,32 [^]	34,19±5,25 [^]

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

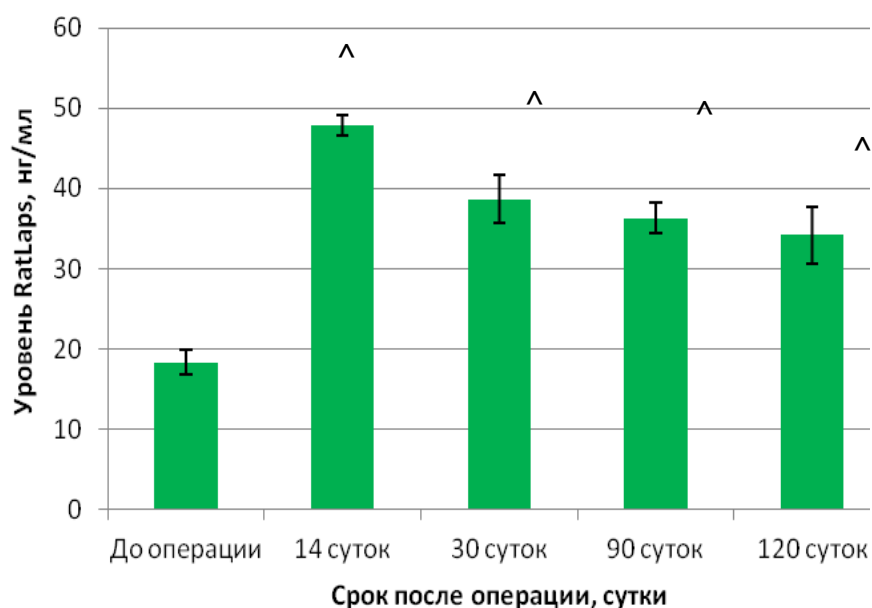


Рис. 4.14 – Динамика уровня RatLaps в сыворотке периферической крови экспериментальных животных 3 серии

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Таблица 4.12 - Динамика уровня PINP в сыворотке периферической крови животных 3 серии, нг/мл

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
3 серия (а-С)	15,22±1,57	17,86±1,27	18,38±2,99	22,13±1,95 # [^]	29,07±3,49 # [^]

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

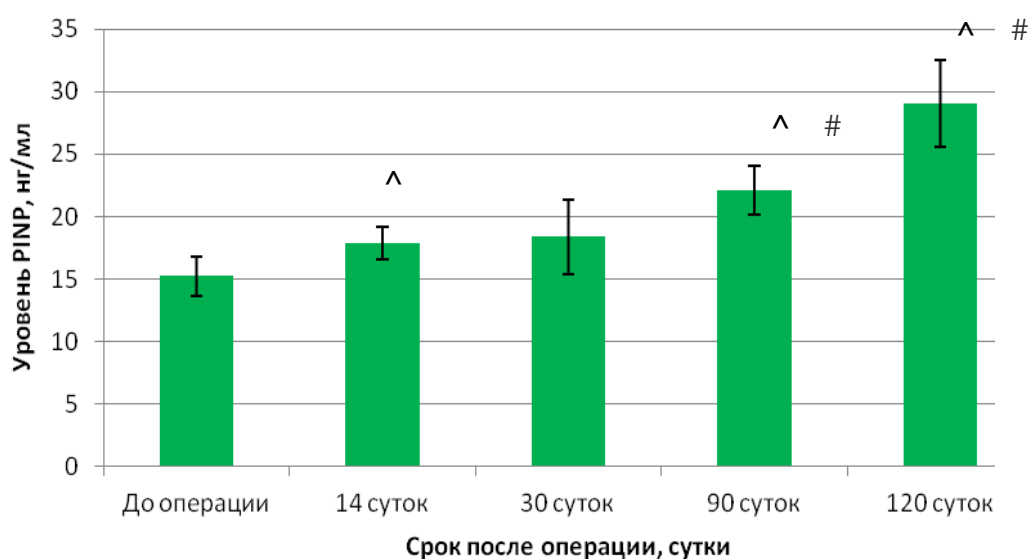


Рис. 4.15- Динамика концентрации PINP в сыворотке периферической крови экспериментальных животных 3 серии
 # $p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
 ^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Максимум уровня остеокальцина в сыворотке крови животных после имплантации спиц с а-С покрытием обнаружили на 90 сутки эксперимента (таблица 4.13), что значительно выше значений до операции, в 14 и в 30 суток в 1,6 - 1,13 - 1,5 раз соответственно. К концу эксперимента уровень ОК был незначительно ниже дооперационного (рис. 4.16).

Таблица 4.13 – Динамика концентрации остеокальцина в сыворотке крови животных 3 серии, нг/мл

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
3 серия (а-С)	86,68±38,68	125±29,86#^	89±49,76	141,9±32,7#^	66,78±18,6#

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
 ^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

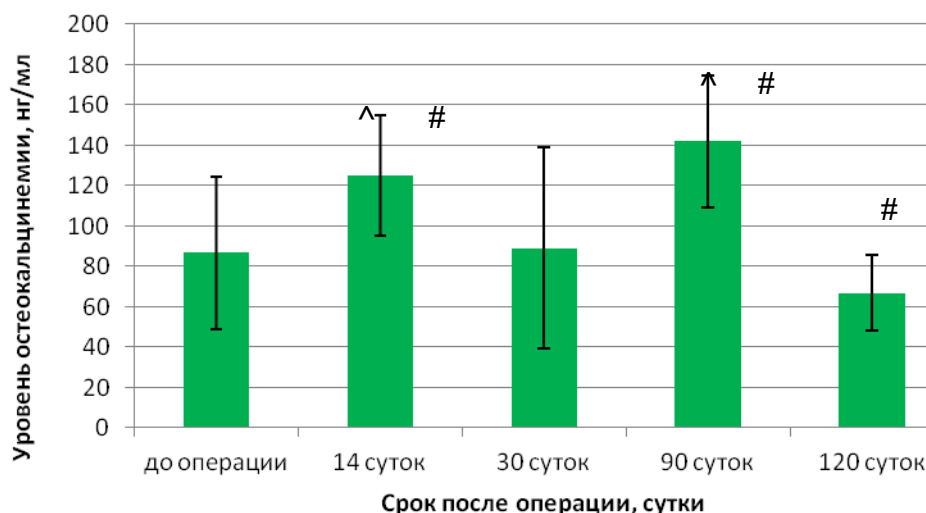


Рис. 4.16 - Динамика концентрации остеокальцина в сыворотке периферической крови животных 3 серии
 # $p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
 ^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Таким образом, динамика снижения RatLaps сопровождалась увеличением концентрации PINP и ОК, что свидетельствовало о выраженной активации остеогенеза также как и динамика фосфомоноэстераз.

4.2.1.2. Анализ маркеров минерального обмена при имплантации спиц с покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом при ИОП (кальций, неорганический фосфат, магний)

В сыворотке крови животных после имплантации спиц с а-С покрытием (3 серия) оценивали концентрацию основных макроэлементов костной ткани: кальция, неорганического фосфата и магния.

Отмечено увеличение уровня кальция в сыворотке крови животных 3 серии на протяжении всего эксперимента (таблица 4.14; рис. 4.17), причем уровень был достоверно выше к концу эксперимента по отношению к дооперационному значению в 1,13 раза.

Таблица 4.14 – Динамика кальциемии у животных 3 серии, ммоль/л

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
3 серия (а-С)	2,46±0,28	2,56±0,11	2,64±0,11	2,58±0,06	2,75±0,01 [^]

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

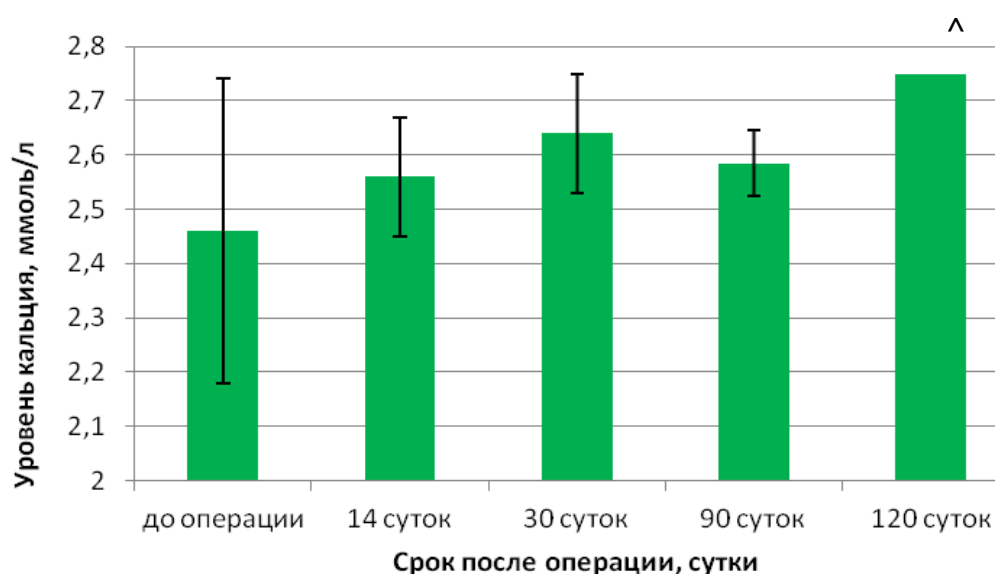


Рис. 4.17 – Динамика кальциемии у животных 3 серии

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Выраженность фосфатемии в 3 серии крыс после имплантации спиц с а-С покрытием в костную ткань постепенно снижалась на протяжении эксперимента, достигая минимального значения к его завершению (таблица 4.15). Уровень фосфатемии в 90 и в 120 суток был достоверно ниже величин до операции, соответственно в 1,8 и 1,5 раза (рис. 4.18).

Таблица 4.15 – Динамика фосфатемии у животных 3 серии, ммоль/л

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
3 серия (а-С)	2,77±1,18	2,06±0,48	1,98±0,28	1,54±0,13 ^ #	1,83±0,18 ^ #

^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

- $p \leq 0,05$ по сравнению с предыдущим сроком

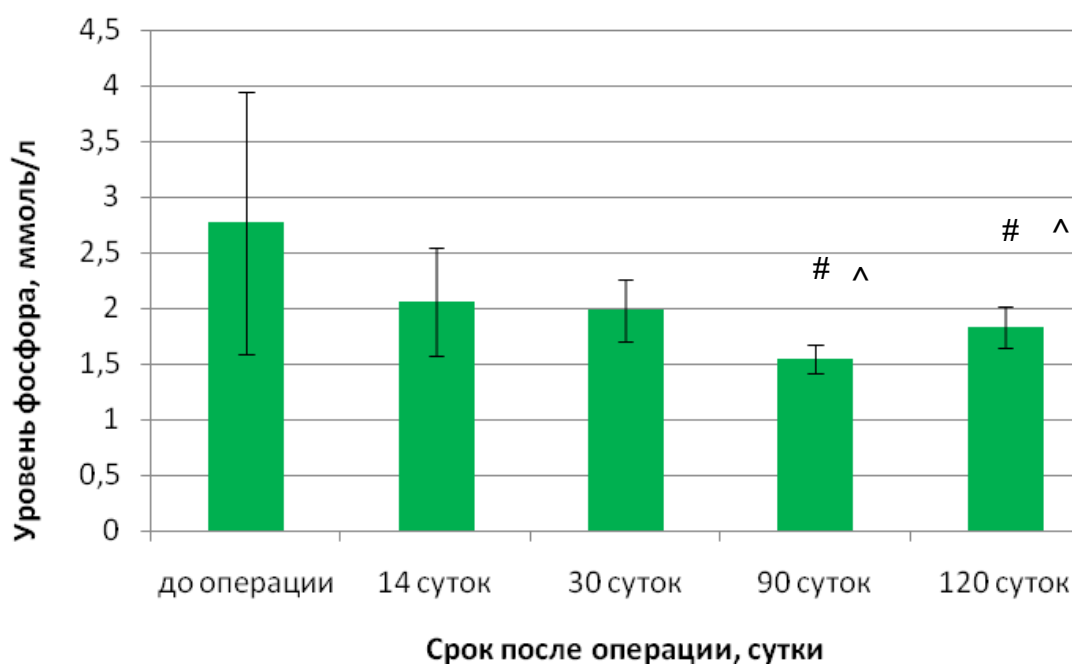


Рис. 4.18 – Динамика фосфатемии у экспериментальных животных 3 серии

^ $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

- $p \leq 0,05$ по сравнению с предыдущим сроком

Уровень магния в крови 3 серии животных после имплантации спиц с а-С покрытием был достоверно ниже дооперационного значения на протяжении всего эксперимента, что коррелировало с динамикой кальциемии (см. таблицу 4.14; рис. 4.17). Низкая концентрация неорганического фосфата и магния в сравнении с кальцием является характерной особенностью ИОП (Осипенко А.В., Трифонова Е.Б., 2013)

Таблица 4.16 – Динамика магниемии у животных 3 серии, ммоль/л

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
3 серия (а-С)	1,78±0,1	1,24±0,08 ^ #	1,26±0,07 ^	1,13±0,07 ^ #	1,31±0,07 ^ #

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
 ^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

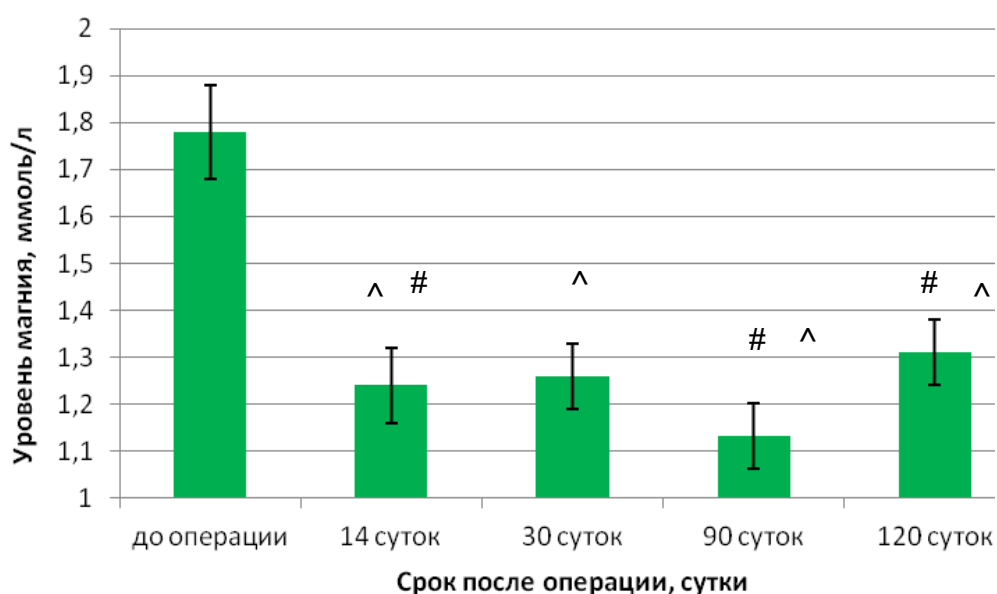


Рис. 4.19 - Динамика магниемии у экспериментальных животных 3 серии
 # $p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
 ^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Увеличение уровней кальция, N - терминальных пропептидов проколлагена 1 типа (PINP) и RatLaps, активности ЩФкост на протяжении эксперимента на фоне снижения выраженности фосфатемии, магниемии, активности КФкост свидетельствовало об оптимизации метаболических процессов в остеопоротической костной ткани за счет положительного баланса процессов костного ремоделирования, что обусловлено остеоинтегративными свойствами покрытия твердым аморфным алмазоподобным углеродом.

4.2.2. Метаболические особенности у животных с ИОП при имплантации в кость спиц с покрытием азотсодержащим алмазоподобным углеродом (4 серия)

4.2.2.1. Анализ динамики маркеров костного ремоделирования при имплантации спиц с азотсодержащим алмазоподобным покрытием (CN_{0,25}) на фоне ИОП (ЩФкост., КФкост., ФИ, PINP, RatLaps, ОК)

Активность термолabileного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 4 серии на протяжении эксперимента значительно снижалась на 14, 30 сутки в 3,15 и 1,8 раз соответственно (рис. 4.20; таблица 4.17) относительно исходного значения, к концу эксперимента значение показателя было близким к предоперационному.

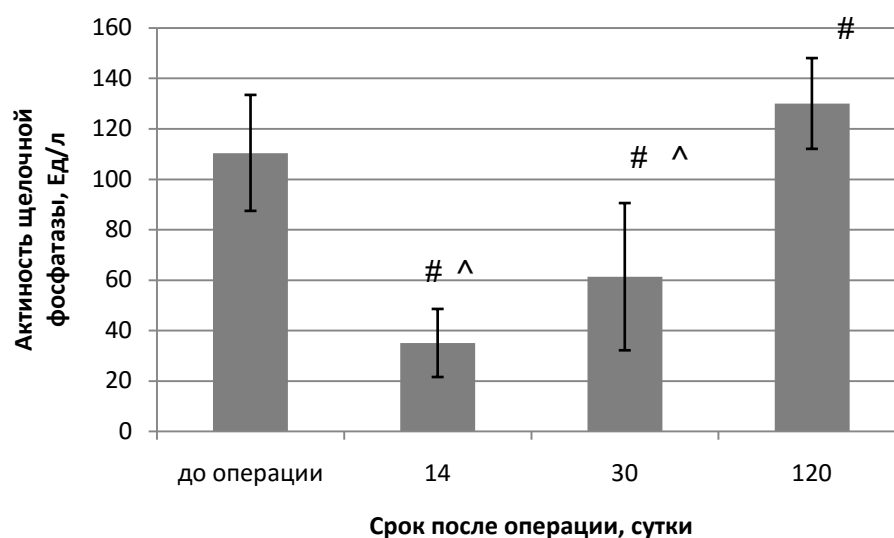


Рис. 4.20 – Динамика активности термолabileного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 4 серии
 # $p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
 ^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Таблица 4.17 - Динамика активности термолабильного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 4 серии, Ед/л

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки			
	до операции	14	30	120
4 серия (CN _{0,25})	110,4±23	35±13,5 [#]	61,3±29,2 [#]	130±18 [#]

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Как следует из таблицы 4.17 к 120 суткам после имплантации спиц с покрытием CN_{0,25} активность метаболического маркера остеобластов возросла в 3,7 раза по сравнению с 14 сутками, и превышала уровень активности данного фермента до операции в 1,2 раза. Таким образом, максимальная величина активности ЩФкост отмечена к 120 суткам эксперимента.

Активность тартратрезистентного изофермента кислой фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 4 серии снижалась к концу эксперимента в 1,41 раза (рис. 4.21).

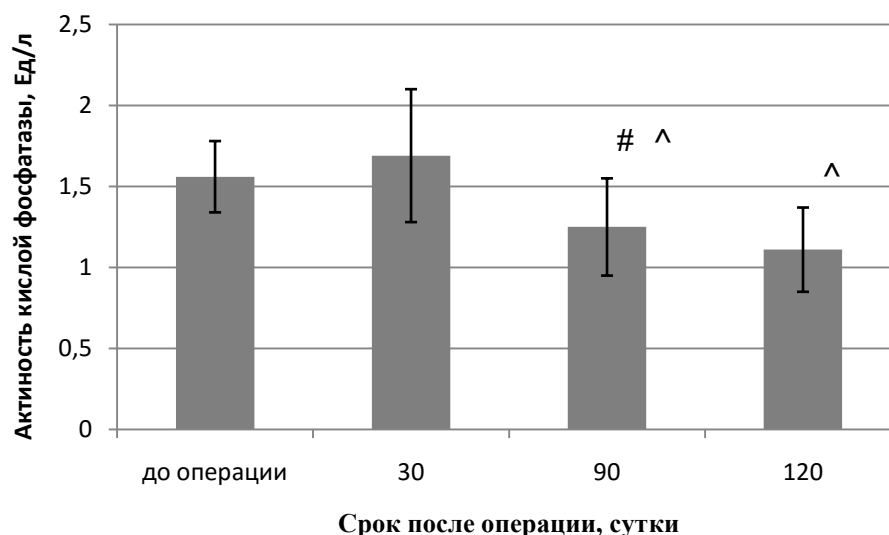


Рис. 4.21 -Динамика активности тартратрезистентного изофермента кислой фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 4 серии

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Таблица 4.18 - Динамика активности тартратрезистентного изофермента кислой фосфатазы в сыворотке периферической крови животных 4 серии, Ед/л

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки			
	До операции	30	90	120
4 серия (CN _{0,25})	1,56±0,22	1,69±0,41	1,25±0,3 ^#	1,11±0,26^

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

У животных этой серии концентрация RatLaps в крови после имплантации спиц с CN_{0,25} покрытием была выше дооперационного уровня, причем в сроки 30 и 120 суток значимо выше в 2,18 и 1,96 раза соответственно (рис. 4.22; таблица 4.19), что свидетельствовало об активации деструкции коллагена 1 типа.

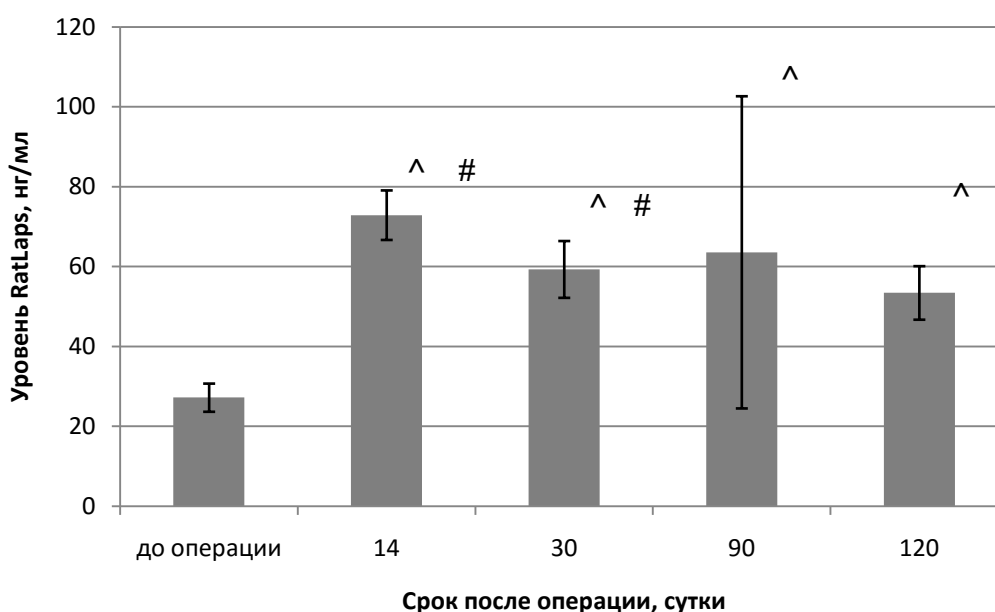


Рис. 4.22 - Динамика RatLaps в сыворотке периферической крови животных 4 серии

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Таблица 4.19 - Динамика концентрации RatLaps в сыворотке периферической крови животных 4 серии, нг/мл

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
4 серия (CN _{0,25})	27,22±3,52	72,9±6,2 ^{^#}	59,32±7,11 ^{^#}	63,6±39,07 [^]	53,44±6,7 [^]

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Анализ динамики PINP также показал более высокие его значения после имплантации спиц. Максимальное значение PINP выявлено на 30 сутки после операции, что превышало исходный уровень в 2,7 раза ($p < 0,05$), но в последующем отмечено достоверное снижение этого показателя до исходных величин к 120 суткам (рис. 4.23; таблица 4.20).

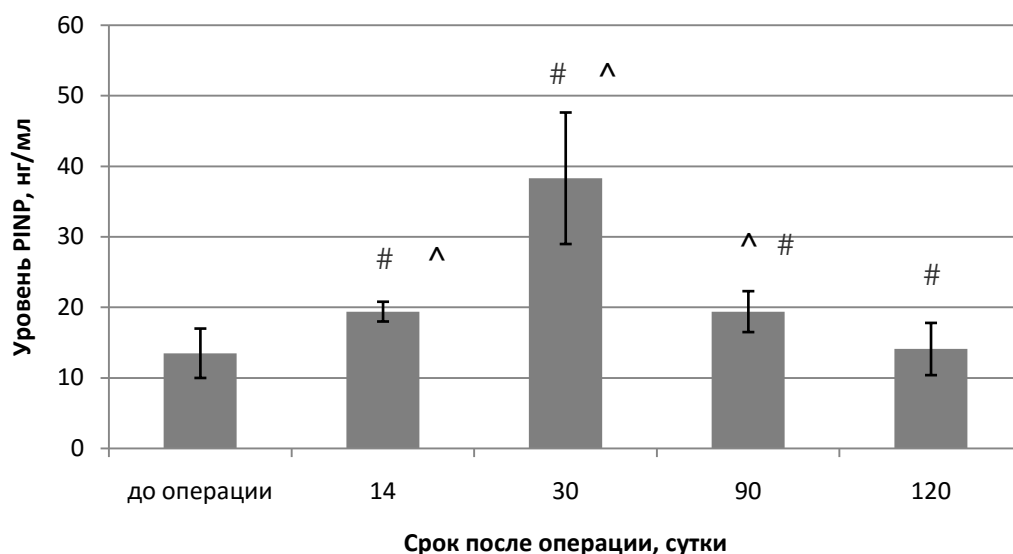


Рис. 4.23- Динамика концентрации PINP в сыворотке периферической крови животных 4 серии

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Таблица 4.20 - Динамика концентрации PINP в сыворотке периферической крови животных 4 серии, нг/мл

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
4 серия (CN _{0,25})	13,5±3,5	19,4±1,4 [#]	38,3±9,32 [#]	19,4±2,9 [#]	14,1±3,7 [#]

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Для анализа баланса костной резорбции и костеобразования более чувствительными являются расчетные показатели, а именно индекс RatLaps/PINP (рис. 4.24). Максимальный уровень величины этого индекса отмечен к концу эксперимента (120 суток), достоверно превышая предоперационное значение в 1,9 раз, что можно расценивать как свидетельство активации остеорезорбции.

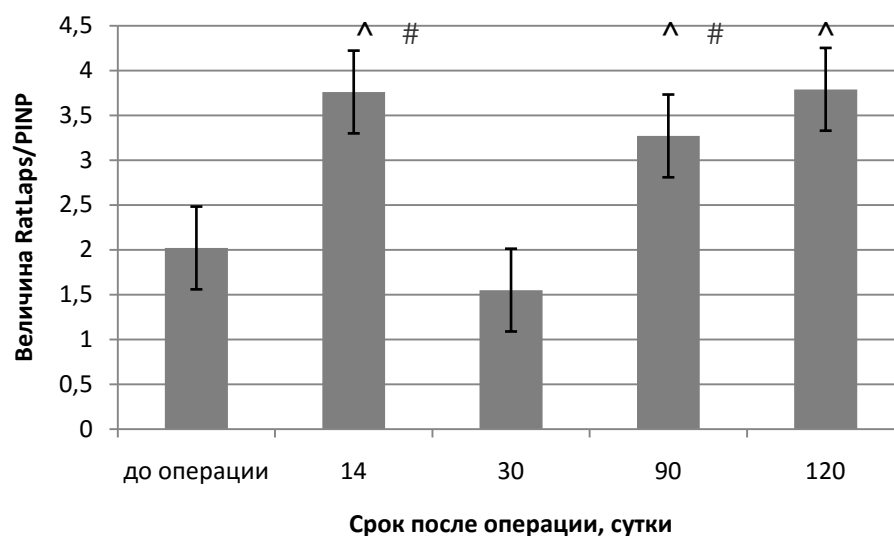


Рис. 4.24 Динамика RatLaps/PINP сыворотки периферической крови животных 4 серии

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Концентрация остеокальцина в сыворотке крови животных после имплантации спиц с CN_{0,25} покрытием к 30 суткам, была близка к дооперационному значению. В ответ на операцию в последующие сроки

отмечалось уменьшение уровня ОК с достоверным минимальным значением его к 90 суткам опыта (рис. 4.25). К концу эксперимента уровень ОК был ниже дооперационного в 1,35 раза, что свидетельствовало о достоверном снижении активности остеобластов к завершению периода наблюдения.

Таблица 4.21 – Динамика концентрации остеокальцина в сыворотке крови животных 4 серии, нг/мл

Серия опытов	Сроки наблюдения, сутки			
	до операции	30	90	120
4 серия (CN _{0,25})	212,4+55,4	205+69,7	55,6+10,9 [^] #	75,5+6,9 [^] #

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

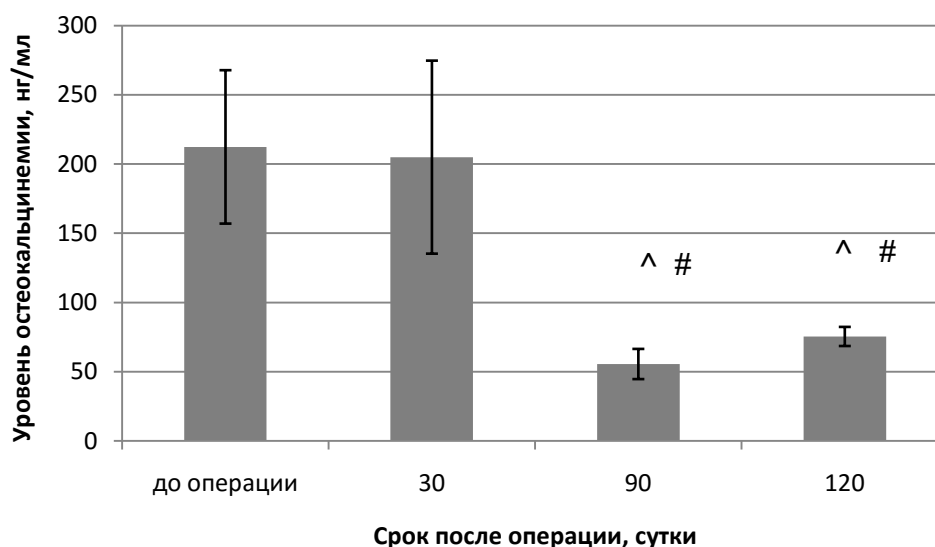


Рис. 4.25 - Изменение уровня остеокальцина в сыворотке периферической крови животных 4 серии
$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока
[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

4.2.2.2. Анализ маркеров минерального обмена при имплантации спиц с покрытием азотсодержащим алмазоподобным углеродом при ИОП (кальций, неорганический фосфат, магний)

В сыворотке крови животных 4 серии после имплантации спиц с покрытием азотсодержащим алмазоподобным углеродом оценивали концентрацию основных макроэлементов костной ткани: кальция, неорганического фосфата и магния.

Таблица 4.22 - Динамика маркеров минерального обмена в сыворотке периферической крови животных 4 серии, ммоль/мл

Макроминералы	Сроки наблюдения, сутки				
	до операции	14	30	90	120
Кальций	2,31±0,08	2,35±0,07	2,45±0,22	2,89±0,08 [#]	2,76±0 [#]
Фосфат неорганический	1,53±0,27	1,73±0,11	2,39±1,07 [^]	1,83±0,19 [^]	2,42±0 [#]
Магний	0,98±0,04	0,89±0,08 [#]	1,78±0,09 [#]	1,41±0,03 [#]	1,59±0 [#]

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

[^] - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

В процессе наблюдения отмечено увеличение уровня кальция в сыворотке крови животных 4 серии на протяжении всего эксперимента (таблица 4.22; рис. 4.26), причем уровень кальция был достоверно выше к концу опыта по отношению к дооперационному значению в 1,19 раза.

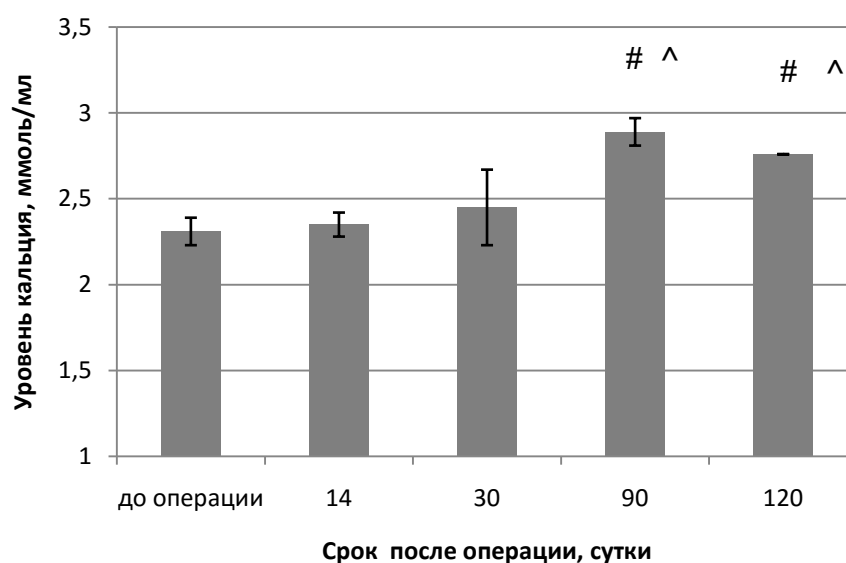


Рис. 4.26 - Динамика кальциемии у экспериментальных животных 4 серии

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Выраженность фосфатемии в 4 серии крыс после имплантации спиц с $CN_{0,25}$ покрытием в остеопоротически перестроенную костную ткань повышалась на протяжении эксперимента, достигая максимального значения к его завершению (таблица 4.22). Уровень фосфатемии в 30, 90 и 120 суток был достоверно выше величин до операции, соответственно в 1,56; 1,2 и 1,58 раза (рис. 4.27).

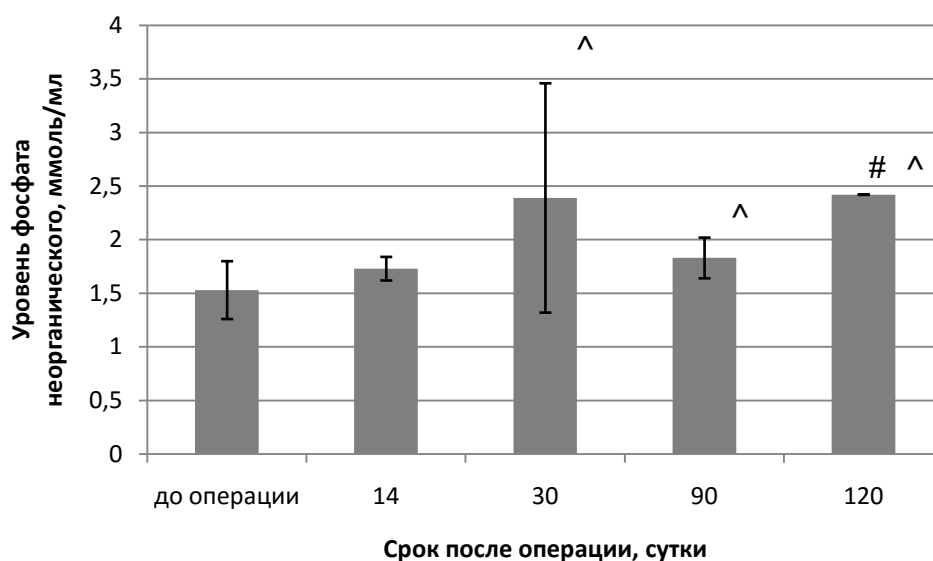


Рис. 4.27 - Динамика фосфатемии у экспериментальных животных 4 серии

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Уровень магния в крови животных 4 серии после имплантации спиц с $CN_{0,25}$ покрытием был достоверно выше дооперационного значения на протяжении всего эксперимента, что коррелировало с динамикой кальциемии (см. таблица 4.22; рис. 4.28).

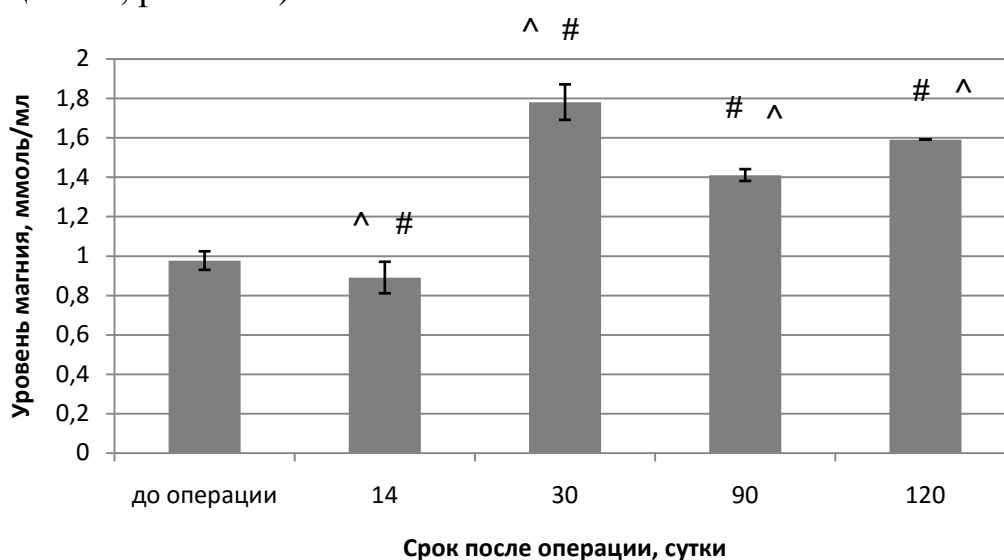


Рис. 4.28 - Динамика магниемии у экспериментальных животных 4 серии

$p \leq 0,05$ относительно предыдущего срока

^ - $p \leq 0,05$ по отношению к уровню до операции

Отмеченная у животных 4 серии нормализация уровня пропептидов (маркера синтеза коллагена 1 типа) по отношению к дооперационному, повышение уровня щелочной фосфатазы (маркера остеогенеза) на фоне снижения уровня кислой фосфатазы и повышения уровня кальциемии по сравнению с дооперационным уровнем свидетельствовали об активизации процессов остеогенеза. Однако повышение показателей магниемии и фосфатемии, уровня телопептидов (маркера распада коллагена), снижение концентрации остеокальцина, повышение индекса RatLaps/PINP свидетельствовали об одновременной активации и резорбтивных процессов в костной ткани при использовании покрытия CN_{0,25} в условиях ИОП. Отмеченные метаболические изменения в 4 серии при использовании спиц с CN_{0,25} покрытием позволяют полагать, что данное покрытие обладает остеointегративными свойствами, однако менее выраженными, чем покрытие а-С, использованное в 3 серии опытов.

4.3. Резюме

В эксперименте в динамике были изучены особенности метаболических маркеров костного ремоделирования и минерального обмена после имплантации стандартных спиц в условиях здоровой костной ткани и в условиях ИОП, а также после имплантации спиц с наноструктурированными покрытиями (а-С и CN_{0,25}) в остеопоротически перестроенную костную ткань. В сыворотке крови животных были исследованы маркеры костного ремоделирования (ЩФкост., КФкост., ФИ, PINP, RatLaps, RatLaps/PINP, ОК) и макроминералы (кальций, неорганический фосфат, магний).

При ИОП активность ЩФкост. к 120 дню опыта уменьшилась в 1,3 раза по отношению к началу эксперимента, в то время как активность КФкост. к этому сроку повысилась в 4 раза. У здоровых животных реакция костных изоферментов была обратной во все сроки наблюдения. Значение индекса RatLaps/PINP у животных с ИОП было более высоким по отношению к 1 серии

(здоровые животные) во все сроки наблюдения (от 1,7 до 3,5 раз) на фоне более низкой концентрации остеокальцина (от 2,2 до 1,3 раз), что связано с нарушением процессов костного ремоделирования, в котором превалировали процессы остеорезорбции. Индекс кальций/фосфат был близким в 1, 2 сериях на протяжении всего периода наблюдения. Полученные данные животных этих серий свидетельствовали о различной реакции маркеров минерального обмена, остеогенных клеток и метаболизма коллагена 1 типа на имплантацию малоинвазивных металлофиксаторов в здоровую и остеопоротически измененную костную ткань.

В третьей и четвертой сериях эксперимента, где были использованы спицы с наноструктурированными углеродными покрытиями а-С и $CN_{0,25}$ соответственно, отмечено в разной степени повышение активности ЩФ в 3 серии - в 2,7 раза, а в 4 серии только в 1,2 раза на фоне одновременного снижения исходного значения КФ в 3 серии – в 3,3 раза, а в 4 серии – в 1,4 раза ($p \leq 0,05$). Динамика концентрации PINP в 3 серии опыта отражала достоверное повышение её к концу эксперимента в 1,9 раза по отношению к дооперационному значению на фоне сохранения неизменным исходного уровня этого показателя в 4 серии, что подтвердило вышеуказанную динамику костных изоферментов фосфомоноэстераз, схожую с динамикой метаболических показателей животных с ИОП (2 серия опытов). Отличалась в этих сериях и динамика ОК, так в 3 серии опытов уровень данного показателя к концу наблюдения повышался в 1,6 раза относительно исходного, а в 4 серии опытов ОК достоверно снижался к концу эксперимента в 2,8 раза. Полученные данные свидетельствуют о том, что костеобразование при использовании покрытия $CN_{0,25}$ активизируется лишь кратковременно, в течение 1 месяца после имплантации спиц, в последующие сроки этот процесс быстро затухает. Динамика макроминералов у животных этих серий отличалась также отличалась. Концентрация неорганического фосфата в 3 серии снижалась в 1,5 раза, а в 4 серии была повышена в 1,58 раза относительно фоновых значений.

Уровень магния у животных с а-С покрытием спиц менялся незначительно, а в 4 серии был достоверно повышен в 1,6 раза к концу опыта относительно исходных значений. Динамика кальциемии в обеих сериях была близкой.

Таким образом, изучение метаболических реакций лабораторных животных на имплантацию спиц с углеродными наноструктурированными покрытиями в остеопоротически перестроенную костную ткань показали различную степень влияния этих покрытий на активность остеобластов и остеокластов, а также минерального обмена. При этом более выраженный на протяжении всего периода наблюдения благоприятный метаболический ответ маркеров остеогенных клеток, метаболизма коллагена I типа и макроэлементов был отмечен при использовании твердого аморфного алмазоподобного углерода, обусловленный его выраженными остеоиндуктивными свойствами.

Глава 5. Клиническое применение спиц и стержней с наноструктурированным углеродным покрытием а-С при лечении методом ЧО больных с ложными суставами, осложненными остеопорозом

5.1 Ретроспективный анализ осложнений при чрескостном остеосинтезе у пациентов с ложными суставами на фоне сопутствующего остеопороза

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 44 пациентов с псевдоартрозами бедра и большеберцовой кости на уровне диафиза, которых лечили методом ЧО. Среди пациентов были 31 (67,3%) мужчин и 13 (32,7%) женщин, средний возраст составил 43 ± 10 лет (от 24 до 58 лет). Псевдоартрозы бедренной кости были у 12 (26,9%) человек, костей голени – у 32 (73,1%). До поступления в клинику 8 больных получили консервативное лечение, 36 человек – оперативное, из них 27 оперированы методом чрескостного остеосинтеза, 4 – интрамедуллярным, 5 – накостным остеосинтезом. С частичной нагрузкой пораженной конечности, используя костыли, передвигались 26 (59,6%) пациентов, 18 (40,4%) человек с момента травмы поврежденную конечность не нагружали. Давность травмы у 27 пациента составила от 6 до 12 месяцев, у 6 – от 12 до 18 месяцев, у 11 – более 18 месяцев. По данным рентгеновской денситометрии у 30 пациентов был выявлен остеопороз поврежденной конечности (total hip), у 14 – остеопения. Все пациенты оперированы в УНИИТО методом ЧО: открытое вмешательство было выполнено в 57,7% случаев, закрытый дистракционный остеосинтез – в 42,3%. У всех пациентов в результате проведенного лечения были ликвидированы ложные суставы, восстановлена целостность и опороспособность конечности. Средний срок фиксации аппаратом составил $10,7 \pm 4,5$ месяца.

Проведенный ретроспективный анализ осложнений у этих больных показал, что наиболее частым из них была резорбция кости вокруг фиксирующих элементов, отмеченная у 35 (78,8%) пациентов. Среди них

резорбция вокруг одного фиксатора была диагностирована у 11 (31,7%) обследованных, а вокруг нескольких фиксаторов была отмечена в 2 раза чаще – у 24 (68,3%). В ранние сроки (2 - 3 месяца) после операции признаки костной резорбции вокруг металлофиксаторов были выявлены у 7 пациентов, в более поздние сроки – у 28. Больным была проведена санация мягких тканей с последующей заменой перкутанных фиксаторов у 19 человек. У 16 пациентов после удаления 1 - 2 чрескостных элементов стабильность аппаратной фиксации не была нарушена, что исключило необходимость их замены. У 2 пациентов были выявлены переломы металлофиксаторов, что потребовало их замены. Сопоставление данных денситометрического исследования и анализа рентгенограмм показало, что ранняя костная резорбция (2-3 месяца после операции) была характерна для пациентов с выраженным остеопорозом поврежденной конечности (Z - критерий от -2,8 до -4,6SD). У пациентов с остеопенией появление костной резорбции у металлофиксаторов было отмечено в более поздние сроки (6-8 месяцев). Костная резорбция сопровождалась нагноением вокруг имплантатов у 18 пациентов, из них у 3 аппарат был демонтирован из-за выраженной резорбции вокруг всех металлофиксаторов и глубокого нагноения мягких тканей, возникшего в период амбулаторного наблюдения.

Таким образом, при ЧО по поводу ложных суставов бедра и костей голени из 44 пациентов у 35 развилась резорбция кости вокруг спиц. У половины этих больных ($n = 18$) резорбция сопровождалась выраженным нагноением мягких тканей вокруг фиксаторов, потребовавшим удаления их, из них 3 пациентам был выполнен реостеосинтез аппаратом Илизарова.

Полученные нами данные свидетельствуют о высокой частоте встречаемости (79,5%) таких осложнений как резорбция кости и нагноение мягких тканей вокруг фиксаторов при ЧО у пациентов, перенесших переломы, осложненные ИОП.

5.2 Клиническая апробация применения спиц и стержней с наноструктурированным покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом при лечении методом ЧО больных с ложными суставами, осложненными снижением МПК

5.2.1. Клиническая характеристика собственных наблюдений

Благоприятные данные, полученные в наших экспериментах при изучении влияния фиксаторов с нанопокрытием а-С на костную ткань при ИОП, позволили провести открытое контролируемое клиническое исследование применения этого покрытия спиц и винтовых фиксаторов при лечении пациентов с ложными суставами костей голени на фоне ИОП. Результаты использования в опытах фиксаторов с $CN_{0,25}$ покрытием свидетельствовали об их неэффективности в условиях ИОП, в связи с чем клиническая апробация данного покрытия была признана нецелесообразной.

Все пациенты были рандомизированы по характеру и локализации патологии (ложные суставы костей голени), по методу лечения (дистракционный остеосинтез костей голени по методике Г.А Илизарова), снижению МПК поврежденной конечности (остеопороз или остеопения). В клиническую апробацию были включены 22 человека с псевдоартрозами костей голени, осложненными остеопорозом: 15 мужчин, 7 женщин, в возрасте от 19 до 76 лет, средний возраст составил $43,9 \pm 14,4$ года (таблица 5.1).

Таблица 5.1 - Распределение больных с псевдоартрозами костей голени на фоне ИОП по возрасту

Пораженный сегмент	Возраст, годы		
	19 – 29	30 – 49	50 – 76
Голень	4 (18,2%)	13 (59,1%)	5 (22,7%)

Все включенные в исследование пациенты дали письменное информированное согласие на участие в клинической апробации. Никто из них

не принимал ранее медикаментозного лечения, влияющего на минеральную плотность костной ткани (глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, антикоагулянты, антиконвульсанты и другие). У пациентов не выявлено соматической патологии, ведущей к развитию вторичного остеопороза (ревматическими, эндокринными, заболеваниями крови, печеночной, почечной недостаточностью и другими). Состояние минеральной плотности костной ткани больных оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в области проксимальных отделов обоих бедер и поясничном отделе позвоночника. У всех пациентов было диагностировано снижение МПК в пораженной конечности разной степени выраженности: у 9 (40,9%) пациентов выявлен остеопороз, у 13 - остеопения (59,1%).

Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы: 12 человек вошли в группу сравнения, 10 - в основную группу по изучению влияния а-С покрытия чрескостных фиксаторов на течение лечебного процесса.

При анализе данных анамнеза установлено, что соотношение пациентов, получивших открытые и закрытые переломы, было равным (по 11 человек в каждой). Всем пациентам с открытой травмой было выполнено в неотложном порядке в медицинском учреждении по месту жительства ПХО области повреждения, достигнуто заживление мягких тканей. У 4 пациентов перелом осложнился хроническим остеомиелитом большеберцовой кости (свищевая форма). На момент поступления в клинику этих больных для оперативного лечения у них была отмечена стадия стойкой ремиссии.

Срок от момента получения травмы до госпитализации в клинику составил от 5 месяцев до 8 лет (таблица 5.2). Большая часть (40,9%) пациентов была госпитализирована в сроки от 7 месяцев до 1 года с момента получения перелома (n=9).

Таблица 5.2 - Распределение больных с псевдоартрозами костей голени по давности повреждения

Пораженный сегмент	Срок после травмы, мес.			
	5 - 6	7 – 12	13 – 24	25 – 96
Голень	2 (9,1%)	9 (40,9%)	6 (27,3%)	5 (22,7%)

До поступления в институт 6 человек лечились по поводу переломов консервативно (иммобилизация конечности гипсовой повязкой), 16 были оперированы по месту жительства или месту получения травмы (таблица 5.3).

Таблица 5.3 - Распределение больных с псевдоартрозами костей голени на фоне ИОП по виду лечения до поступления в институт

Вид операции	Количество пациентов
Остеосинтез аппаратом внешней фиксации	8 (36,4%)
Остеосинтез пластиной	5 (22,7%)
Остеосинтез аппаратом внешней фиксации + интрамедуллярный остеосинтез	1 (4,5%)
Остеосинтез интрамедуллярным стержнем	1 (4,5%)
Остеосинтез винтами, спицей и проволокой	1 (4,5%)
Консервативное лечение	6 (27,3%)

Псевдоартрозы костей голени локализовались в средней (n = 11) и нижней трети (n=11) диафиза.

У большинства пациентов (n = 20) с псевдоартрозами большеберцовой кости наблюдалось ограничение движений в голеностопном суставе, из них у 16 амплитуда движений была ограничена в пределах 30°, у 4 - не превышала 50°. У 3 человек при поступлении диагностирована эквинусная деформация стопы. Ограничение движений в коленном суставе выявлены у 10 человек (45,4%). Амплитуда движений из них у 3 пациентов составила 60°, у 2 – 80°, в

остальных случаях превышала 80°. Признаки остеоартроза одного или двух смежных суставов наблюдались у большинства (n = 20) пациентов (90,9%).

У 13 больных (59,1%) при клиническом исследовании было отмечено укорочение травмированной конечности, но компенсировали укорочение за счет ортопедических корректоров только 4 человека. Величина укорочения у 10 (45,4%) пациентов не превышала 2 см, у 3 (13,6%) пациентов достигала 4 см.

У 16 пациентов псевдоартрозы голени сопровождались нарушением оси сегмента: из них у 8 пациентов деформации были одноплоскостными, у 8 - двухплоскостными. Степень выраженности деформаций колебалась от 5 до 25 градусов. У остальных больных ось конечности не была нарушена.

При оценке опороспособности поврежденной конечности было отмечено, что только 2 пациента передвигались без вспомогательных средств опоры, нагружая травмированную конечность. Подавляющее большинство больных использовали дополнительные средства опоры (таблица 5.4).

Таблица 5.4 - Распределение больных по степени нагрузки поврежденной конечности

Характер нагрузки			
без нагрузки	частичная		полная
	с двумя костылями	с одним костылем	
4 (18,2%)	9 (40,9%)	7 (31,8%)	2 (9,1%)

По данным экспертного анамнеза установлено, что 14 пациентов (63,6%) имели группу инвалидности, из них 11 – 2 группу, 3 – 3 группу, 5 пациентов (22,8%) работали и на момент обращения в клинику находились на листе нетрудоспособности, 3 (13,6%) являлись пенсионерами по возрасту.

В связи с нарушением целостности костей голени, оси и длины поврежденного сегмента для восстановления функции нижней конечности всем больным, включенным в данное исследование, было выполнено оперативное пособие - закрытый дистракционный остеосинтез (ЗДО) костей голени

аппаратом Илизарова, при показаниях производили остеотомию малоберцовой кости.

В первую (группу сравнения) были включены больные, которых лечили методом закрытого дистракционного остеосинтеза по Илизарову с использованием стандартных металлофиксаторов (спиц, винтов), изготовленных из стали 12Х18Н9Т. В основную группу вошли пациенты, которых лечили по аналогичной методике ЗДО, но с применением фиксаторов, имевших покрытие наружного их слоя наноструктурированным твердым аморфным алмазоподобным углеродом. В процессе лечения всех больных обследовали рентгенографически в динамике: до операции, через 1, 2, 6, 9, 12 месяцев после операции. После демонтажа аппарата Илизарова использовали КТ костей голени или цифровую морфометрию для оценки диаметров спицевых каналов.

5.2.2. Денситометрическое исследование МПК при лечении псевдоартрозов костей голени, осложненных остеопорозом

Денситометрическое обследование перед операцией для оценки состояния МПК проводилось в отделении лучевой диагностики ФГБУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина Минздрава России» и ГБУЗ СО ДКБВЛ НПЦ «Бонум». При исследовании использовался двухэнергетический аксиальный костный денситометр Hologic discovery W. У всех пациентов проводили измерение МПК в трех стандартных зонах: поясничном отделе позвоночника, проксимальных отделах обеих бедер. Для исследования поясничного отдела позвоночника (L1 – L4) пациент располагался в положении лежа на спине, нижние конечности были согнуты по отношению к туловищу под углом 45° для устранения поясничного лордоза и повышения точности измерения. Ширину и длину сканируемой зоны устанавливали для каждого пациента индивидуально, от L5 до Th12 позвонков. После окончания сканирования в автоматическом режиме происходит выделение L1 - L4 позвонков, выдается информация о номере

позвонка, его высоте, длине (см), площади (см²), общей минеральной плотности позвонка (г), относительной минеральной плотности на единицу площади (г/см²), сравнение полученной относительной минеральной плотности кости с нормативными данными для данного пациента в средних квадратических отклонениях.

Сканирование проксимальных отделов бедренных костей выполнялось в положении лежа на спине, исследуемая конечность фиксировалась в положении внутренней ротации стопы под углом 15 градусов. В автоматическом режиме определялась ширина и длина сканируемой зоны. В зависимости от антропометрических данных пациента, проводили разметку бедра на зоны – шейка, большой вертел, межвертельная, подвертельная зоны. Для каждой области рассчитывали высоту (см), ширину (см), площадь (см²), абсолютную (г) и относительную минеральную плотность на единицу площади (г/см).

Итоговые данные МПК представляли в абсолютных цифрах (г/см²) и количестве средних квадратических отклонений данных пациента от средних нормативных показателей людей аналогичной весовой и возрастной группы (Z-критерий) и для людей того же пола и расы (T-критерий).

5.2.3. Методика проведения закрытого дистракционного остеосинтеза ложных суставов костей голени

5.2.3.1. Предоперационная подготовка

Для подготовки к операции в предоперационном периоде проводилась гигиеническую подготовку кожного покрова: теплые мыльные ванны, обработка питательными кремами. При наличии выраженного отека нижних конечностей для исключения тромбоза пациентов направляли на ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей, исследовали систему гемостаза. Какой – либо патологии сосудов у обследованных больных не было выявлено. Накануне операции назначали низкомолекулярные гепарины (клексан) с профилактической целью, сбрасывали волосяной покров.

5.2.3.2. Инструментальное оснащение и анестезиологическое пособие

Для проведения оперативного пособия применялись стандартные комплектующие элементы для остеосинтеза аппаратом Г.А. Илизарова, стандартный хирургический инструментарий. У пациентов основной группы применяли фиксаторы с покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С).

Анестезиологическое пособие подбиралось с учетом соматического состояния пациента, операцию проводили под спинномозговой, либо комбинированной спинально - эпидуральной анестезией.

5.2.3.3. Техника проведения оперативного пособия

Оперативное лечение включало в себя закрытый остеосинтез псевдоартроза костей голени аппаратом Илизарова и остеотомии малоберцовой кости при наличии её сращения. Уровень остеотомии малоберцовой кости соответствовал уровню псевдоартроза большеберцовой кости, а при наличии неправильно сросшегося перелома на высоте её деформации. Через 5 – 7 суток после операции начинали дистракцию ложного сустава и коррекцию деформации. По завершении этого этапа отломки фиксировали в правильном положении до формирования начальной перестройки дистракционного регенерата. После окончания фиксации выполняли демонтаж аппарата Илизарова. В этот период завершалась окончательная перестройка регенерата, проводились реабилитационные мероприятия для восстановления функции конечности и трудоспособности пациента.

При остеосинтезе использовалась комбинация спиц $d = 1,8$ мм с перьевой заточкой и стержней Введенского $d = 5,0$ мм (стандартных и с наноструктурированным а-С покрытием), для повышения стабильности фиксации также использовались спицы с упорными площадками. При проведении фиксаторов учитывали анатомическое расположение сосудисто - нервных пучков в области голени, характер деформации конечности. При

достаточной длине костных фрагментов фиксация осуществлялась на двух уровнях каждого отломка, при невозможности фиксировать его в двух базах проводили дополнительные фиксаторы вне плоскости базы аппарата с закреплением их при помощи консольных приставок. Для увеличения стабильности фиксации короткого дистального отломка большеберцовой кости дополнительно проводили спицы через таранную кость для фиксации голеностопного сустава на срок до 3 месяцев. Для обеспечения сохранности движений в смежных суставах использовали $\frac{3}{4}$ кольца для проксимальной и дистальной базовых опор.

Остеосинтез костей голени проводили, начиная с наложения проксимального модуля, затем - дистального. Модули аппарата Илизарова соединялись между собой шарнирными винтовыми тягами с шарнирами. После окончания монтажа аппарата кожу в зоне проведения фиксаторов, кожные швы области остеотомии малоберцовой кости защищали асептическими повязками.

5.2.3.4. Ближайший послеоперационный период

После операции конечности на 3 - 5 дней придавалось возвышенное положение и проводилась локальная гипотермия оперированного сегмента в течение 2 - 3 суток с целью уменьшения послеоперационного отека. Для профилактики формирования эквинусной деформации стопы фиксировали подстопником. На 5 - 7 дней после операции пациентам назначались анальгетики, антибиотики в профилактической дозе, проводилась профилактика тромботических осложнений (низкомолекулярные гепарины в комбинации с эластической компрессией конечности, ранней активизации больных). Для профилактики циркуляторных нарушений с 1 по 10 сутки после операции проводился курс магнитотерапии. Пациентов активизировали с 1 дня после операции: назначали активные движения в смежных суставах, изометрическую гимнастику. Частичная нагрузка оперированной конечности с костылями, компенсацией укорочения разрешалась с 3-4 суток после операции.

На протяжении 7 дней после операции проводились ежедневные перевязки послеоперационной раны, смена повязок вокруг фиксаторов.

5.2.3.5. Период distraction

Через 5 – 7 дней после операции начинали этап distraction с целью коррекции положения отломков, стимуляции формирования костного регенерата.

Продолжительность периода distraction зависела от степени выраженности деформации и укорочения колебалась от 1 до 2,5 месяцев. Distraction на уровне псевдоартроза проводилась в дробном режиме темпом 1 мм (1/4 мм - 4 раза в сутки). Эффективность коррекции положения костных отломков оценивали клиническим и рентгенографическим методами. Врач ежедневно контролировал стабильность фиксации отломков аппаратом, особое внимание уделялось появлению в период distraction болей при нагрузках и движениях, стойких отеков, ограничению движений в смежных суставах. На данном этапе пациентам разрешалась частичная нагрузка оперированной конечности с двумя костылями. Для устранения сопутствующих контрактур смежных суставов после снятия швов пациентам назначалась лечебная физкультура под руководством методиста и физиотерапевтические процедуры.

5.2.3.6. Период фиксации

После нормализации оси и длины голени её фиксировали тем же аппаратом Илизарова и пациента переводили на амбулаторное лечение. На этапе фиксации пациентам постепенно расширяли нагрузку оперированной конечности: с одним костылем с 2 - 3 месяцев, с тростью – с 4 месяцев. Все больные через 5 месяцев после операции полностью нагружали оперированную конечность. Динамическое наблюдение пациентов осуществляли 1 раз в 1,5 - 2 месяца. При обнаружении воспаления мягких тканей вокруг фиксирующих элементов в большинстве случаев удавалось купировать процесс консервативно проведением ежедневных перевязок с растворами антисептиков, в некоторых

случаях - антибиотикотерапией. При отсутствии эффекта от консервативного лечения вовлеченный в воспаление фиксатор удаляли с последующей санацией инфекционного очага. В случае нарушения стабильности фиксации на ранних этапах этого периода проводили замену ранее удаленного фиксатора в области здоровых тканей.

Срок прекращения фиксации определялся наличием единой корковой пластинки по периметру дистракционного регенерата, соединяющей кортикальные пластинки проксимального и дистального отломков. Для оценки механической состоятельности регенерата в условиях остеопоротически измененной кости всем пациентам перед снятием аппарата проводилась клиническая проба. Для этого гайки на винтовых тягах на уровне стыка отломков раскручивали на 2 - 4 мм для создания нагрузки на область регенерата. Отсутствие отека и болей в этой зоне в течение 3 - 4 недель клинической пробы свидетельствовало о достаточной механической прочности регенерата и возможности демонтажа аппарата.

5.2.3.7. Период функциональной и трудовой реабилитации

После рентгенологически подтвержденного сращения в зоне ложного сустава проводился демонтаж аппарата Илизарова. При наличии дефицита амплитуды движений в смежных суставах пациентам назначался дополнительный курс реабилитации в амбулаторных условиях. После окончания лечения все пациенты трудоспособного возраста вернулись к труду, в том числе и к профессиональной деятельности.

5.2.4. Рентгенологическая динамика сращения ложных суставов костей голени после закрытого дистракционного остеосинтеза аппаратом Илизарова

Пациентам при поступлении выполнялась рентгенография пораженного сегмента в двух стандартных проекциях. У всех больных были выявлены признаки псевдоартроза большеберцовой кости: четкая щель между костными

фрагментами, замыкание костномозговых каналов костной тканью, периостальные напластования разной степени выраженности и признаки остеопороза поврежденной конечности в виде разряжения костной ткани, усиления её ячеистости, истончения кортикальных пластинок с потерей их однородности, расширение костномозгового канала. Признаки остеопороза во всех случаях были более выражены в дистальном отломке большеберцовой кости.

Динамика восстановления кости при лечении гипертрофических ложных суставов методом ЗДО характеризуется 6 последовательными фазами (Гюльназарова С.В., Надыршина И.К., 1971):

Первая фаза (14–21 день distraction) характеризуется появлением теней регенерата «облаковидной» формы в щели псевдоартроза, в этой фазе появляется «размытость» пластинок, замыкающих костно - мозговые каналы.

Вторая фаза регенерации характеризуется увеличением размера регенерата с признаками нарастания остеопороза концов отломков.

В третьей фазе отмечается заполнение диастаза между костными фрагментами регенератом, имеющим гомогенную или тяжистую структуру, лизис замыкательных пластинок костномозговых каналов.

Четвертая фаза (после завершения distraction) характеризуется постепенным уплотнением регенерата, усилением интенсивности его тени.

В пятой фазе отмечается сформированная тонкая кортикальная пластинка регенерата по всей его окружности, уменьшение признаков остеопороза. На данном этапе пациентам проводили клиническую пробу. Через 3 - 4 недели функциональной нагрузки в условиях динамизации аппарата на уровне сращения на рентгенограммах отмечается истонченная, слоистая, но единая кортикальная пластинка, пространство между фрагментами заполнено регенератом, структурно близким к окружающей костной ткани. Аппарат внешней фиксации на данной стадии регенерации демонтируют.

Шестая фаза завершается формированием костномозгового канала и восстановлением органотипического строения кости к концу первого года после операции.

5.2.5. Способ оценки диаметра спицевого канала с использованием мультиспиральной компьютерной томографии, цифровой морфометрии

Всем пациентам основной группы и ряду пациентов контрольной после демонтажа аппарата внешней фиксации выполнялась компьютерная томография (КТ) в отделении лучевой диагностики ФГБУ «УНИИТО им. В.Д. Чаклина Минздрава России» на томографе Toshiba Aquilion Multi 32. Выполнялись поперечные, продольные срезы на уровнях метафизарных и диафизарных зон проведения фиксаторов. После получения результатов исследования с использованием программного обеспечения VitalBrowser v.2.2 проводился расчет диаметра спицевых каналов в обеих группах пациентов. Ряду пациентов группы сравнения проводился анализ рентгенограмм поврежденного сегмента в двух стандартных проекциях методом рентгеновской цифровой морфометрии после оцифровки рентгенограмм и масштабирования с учетом стандартизированных размерных данных спиц и компонентов аппарата внешней фиксации с использованием компьютерной программы Adobe Photoshop CS6 и Syngo Imaging XS.

Измерения диаметра спицевых каналов выполнялись на 4 уровнях большеберцовой кости (проксимального и дистального метафизов, 2 уровня диафиза выше и ниже зоны регенерата). Показатели группировались в соответствии с локализацией спицевых каналов на уровне диафиза и метафизов большеберцовой кости. Числовые значения диаметра спицевого канала на каждом уровне заносили в электронные таблицы Microsoft Excel - 2010 и статистически обрабатывали их: вычисляли средние значения диаметра на уровне метафизарной, диафизарной зон и общее среднее значение на всех уровнях, стандартное отклонение с помощью пакета анализа. Полученные данные соотносили с исходным диаметром спицы, использованной при

остеосинтезе (1,8 мм). Результаты расчетов диаметров спицевых каналов пациентов обеих групп интерпретировались в процентном соотношении.

5.2.6. Клинические примеры

5.2.6.1. Основная группа

1. Пациент И, 36 лет, поступил спустя 5 месяцев после травмы с жалобами на боли в правой голени при попытке нагрузки, нарушение опороспособности правой нижней конечности. По поводу открытого перелома костей голени по месту жительства в неотложном порядке было выполнено ПХО раны, остеосинтез аппаратом внешней фиксации. Аппарат был демонтирован через 6 недель по поводу нарастающего отека, а голень фиксирована гипсовой повязкой (общий срок фиксации составил 5 месяцев).

Объективно: ось правой голени нарушена за счет вальгусной 15° , рекурвационной 10° деформаций. Определялась мышечная гипотрофия поврежденной конечности по сравнению со здоровой. На уровне деформации определялась пружинящая патологическая подвижность. Выраженное ограничение движений было отмечено в коленном ($170^\circ/100^\circ$) и голеностопном суставах ($110^\circ/115^\circ$), определялась эквинусная деформация правой стопы. Ортопедическое укорочение травмированной конечности составило 2 см. Конечность пациент при поступлении в клинику не нагружал, передвигался с помощью двух костылей, голень была фиксирована гипсовой повязкой. На рентгенограмме (рис. 5.1) отмечался псевдоартроз средней трети диафиза большеберцовой кости, неправильно сросшийся двойной перелом средней трети малоберцовой кости, вальгусно – рекурвационная деформация правой голени. При денситометрическом обследовании выявлен остеопороз: Z - критерий в проксимальном отделе бедра пораженной конечности (total hip) $-2,6$ SD, поясничном отделе позвоночника $-0,4$ SD, в здоровой конечности нарушений минеральной плотности кости не было выявлено.

Диагноз: псевдоартроз средней трети правой большеберцовой кости, неправильно сросшийся двойной перелом средней трети малоберцовой кости. Вальгусно - рекурвационная деформация правой голени. Сгибательно - разгибательная контрактура правого коленного сустава. Эквинусная деформация правой стопы. Регионарный остеопороз правой нижней конечности.

Выполнена операция: остеотомия на уровне сращения дистального и промежуточного отломков правой малоберцовой кости, закрытый дистракционный остеосинтез костей правой голени аппаратом Илизарова с использованием спиц $d = 1,8$ мм с наноструктурированным покрытием из твердого аморфного алмазоподобного углерода. С целью коррекции укорочения конечности, устранения деформации и ликвидации ложного сустава проводили дозированную дистракцию темпом 1 мм в сутки (дробно по $\frac{1}{4}$ мм 4 раза), ежедневно в течение 8 недель. В процессе коррекции деформации голени проводилось консервативное лечение эквинусной деформации стопы с положительным эффектом. Ось голени была восстановлена (рис. 5.2). Нагрузка на конечность с 2 костылями была разрешена после ликвидации отека на 14 сутки после операции, с одним костылем - через 3 месяца. Через 6 месяцев пациент ходил с полной опорой оперированной конечности. Общий срок лечения составил 11 месяцев. Аппарат демонтирован после констатации сращения отломков большеберцовой кости (рис. 5.3).



Рис. 5.1 – Пациент И., 36 лет. Рентгенограмма псевдоартроза диафиза большеберцовой кости, неправильно сросшегося перелома малоберцовой кости
А – прямая проекция
Б – боковая проекция

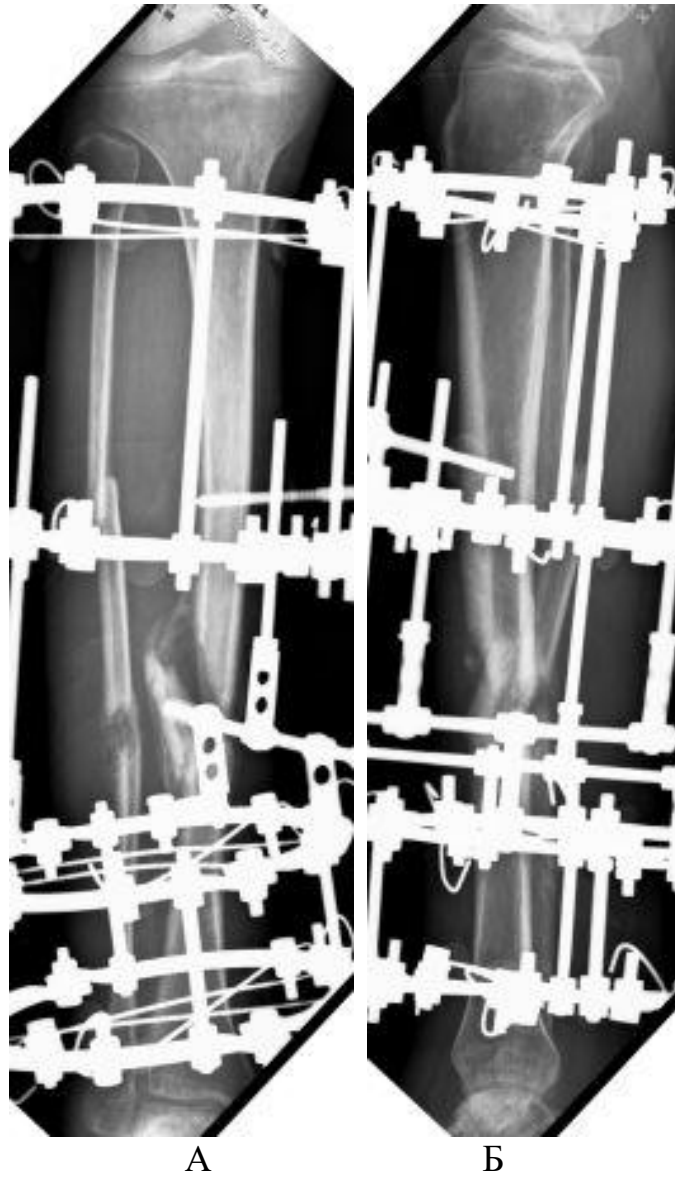


Рис. 5.2 – Пациент И., 36 лет. Рентгенограмма костей голени через 2 месяца после операции, окончание дистракции. Ось голени восстановлена

А – прямая проекция

Б – боковая проекция



Рис. 5.3 – Пациент И., 36 лет. Рентгенограмма через 11 месяцев после операции. Достигнуто сращение костей голени.

А – прямая проекция
Б – боковая проекция

Рентгенологический анализ динамики изменения диаметра спицевых каналов больного И. по данным КТ (рис. 5.4) показал, что к концу лечения среднее значение диаметра спицевого канала на 4 уровнях большеберцовой кости составило $2,04 \pm 0,12$. На уровне диафиза большеберцовой кости диаметр спицевых каналов составил $2,03 \pm 0,08$ мм, на уровне проксимального, дистального метафизов - $2,07 \pm 0,2$ мм, что превышало диаметр использовавшейся спицы (1,8 мм) на уровне диафиза на 12,8%, а метафиза –

15%. Среднее значение диаметра спицевых каналов большеберцовой кости превысило диаметр спицы на 13,33%.

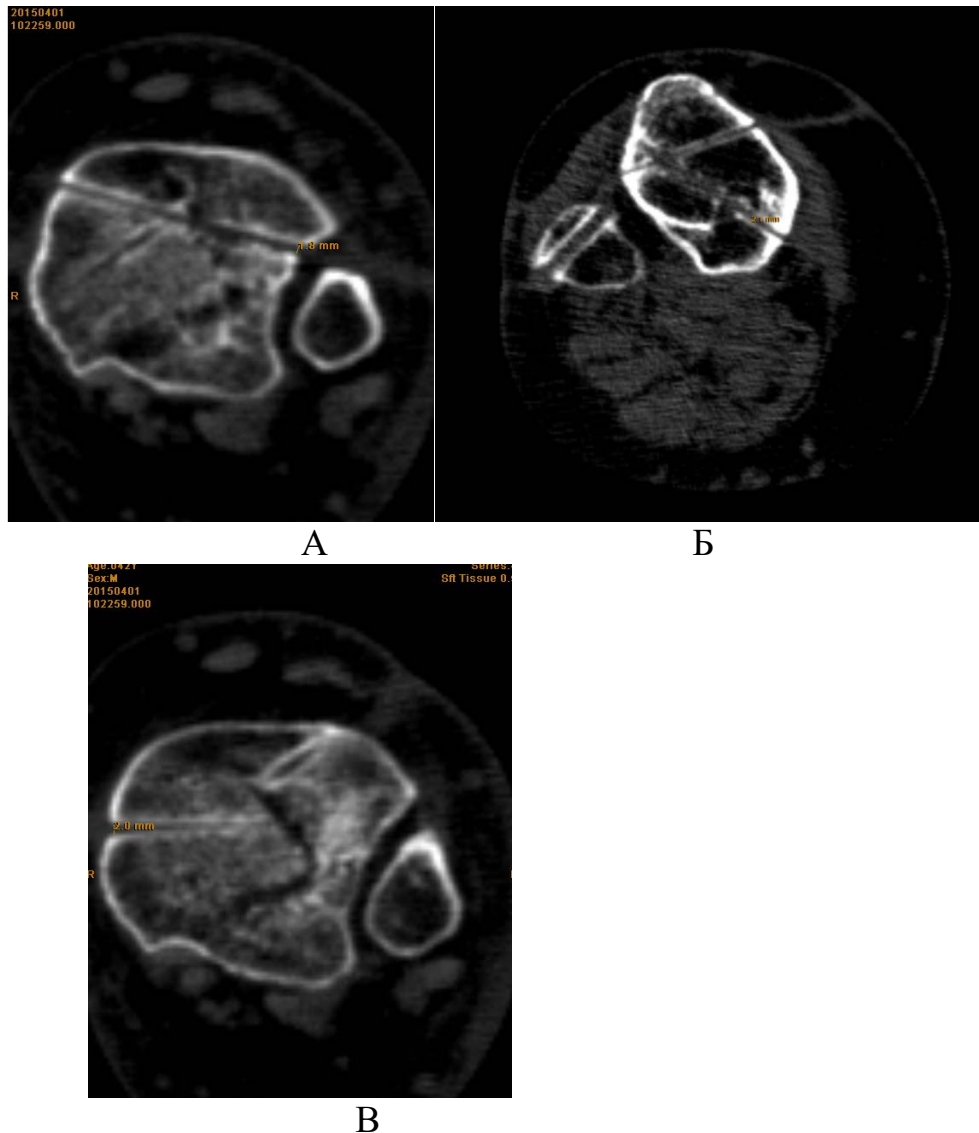


Рис. 5.4 – Пациент И., 36 лет. КТ спицевых каналов большеберцовой кости
 А – уровень дистального метафиза (d спицевого канала 1,8 мм)
 Б – уровень нижней трети диафиза (d спицевого канала 2,1 мм)
 В – уровень проксимального метафиза (d спицевого канала 2,0 мм)

2. Пациент А, 24 года, поступил спустя 11 месяцев после травмы с жалобами на боли в правой голени при попытке нагрузки, нарушение опороспособности правой нижней конечности. По поводу открытого перелома костей голени по месту жительства выполнено ПХО раны, остеосинтез аппаратом Илизарова. Заживление мягких тканей было достигнуто только через

5 месяцев вторичным натяжением. Через 6 месяцев после операции аппарат внешней фиксации был демонтирован, разрешена полная нагрузка травмированной конечности. Сразу после этого отметил нарастающую деформацию голени, боли в ней. Через 5 месяцев после демонтажа аппарата пациент был госпитализирован в клинику для лечения ложного сустава большеберцовой кости.

Объективно: ось правой голени была нарушена за счет вальгусной (10°) и рекурвационной (20°) деформаций. Мышечная гипотрофия травмированной конечности была выраженной по сравнению со здоровой. По передней поверхности голени располагались массивные рубцы. На уровне деформации определялась пружинящая патологическая подвижность. Движения в голеностопном суставе были резко ограничены – $110^\circ/120^\circ$, определялась эквинусная деформация стопы. Ортопедическое укорочение травмированной конечности составило 4 см. Пациент при поступлении в клинику конечность не нагружал, передвигался с помощью двух костылей. На рентгенограмме (рис. 5.5) определялся гиперпластический псевдоартроз средней трети диафиза большеберцовой кости, неправильно сросшийся двойной перелом нижней трети малоберцовой кости. При денситометрическом обследовании выявлена остеопения с Z-критерием в проксимальном отделе бедра пораженной конечности (total hip) $-2,1$ SD, в здоровой конечности нарушений минеральной плотности кости не было выявлено. В поясничном отделе позвоночника МПК соответствовала возрастной норме.

Диагноз: гиперпластический псевдоартроз с/3 правой большеберцовой кости. Неправильно сросшийся двойной перелом нижней трети правой малоберцовой кости. Вальгусно - рекурвационная деформация правой голени. Эквинусная деформация правой стопы. Регионарная остеопения правой нижней конечности.

Операция: выполнена остеотомия на уровне неправильно сросшегося перелома нижней трети правой малоберцовой кости, закрытый

дистракционный остеосинтез костей правой голени аппаратом Илизарова с использованием спиц $d = 1,8$ мм и стержней 5 мм, имеющих наноструктурированное покрытие твердым аморфным алмазоподобным углеродом. С целью коррекции укорочения конечности, деформации, ликвидации ложного сустава проводили дистракцию темпом 1 мм в сутки (дробно по $\frac{1}{4}$ мм x 4 раза), ежедневно в течение 2,5 месяцев. На этапе дистракции пациент получал консервативное лечение по поводу эквинусной деформации стопы с положительным результатом. Ось голени была восстановлена (рис. 5.6). Нагрузка на конечность с 2 костылями была разрешена после ликвидации отека через 2 недели после операции. Ходьба с одним костылем разрешена через 4 месяца, а через 6 месяцев – с полной опорой оперированной конечности. Общий срок лечения составил 12 месяцев. Аппарат был демонтирован после констатации сращения отломков большеберцовой кости (рис. 5.7).



Рис. 5.5 – Пациент А, 24 года. Рентгенограмма псевдоартроза диафиза большеберцовой кости, неправильно сросшегося перелома малоберцовой кости
А – прямая проекция
Б – боковая проекция

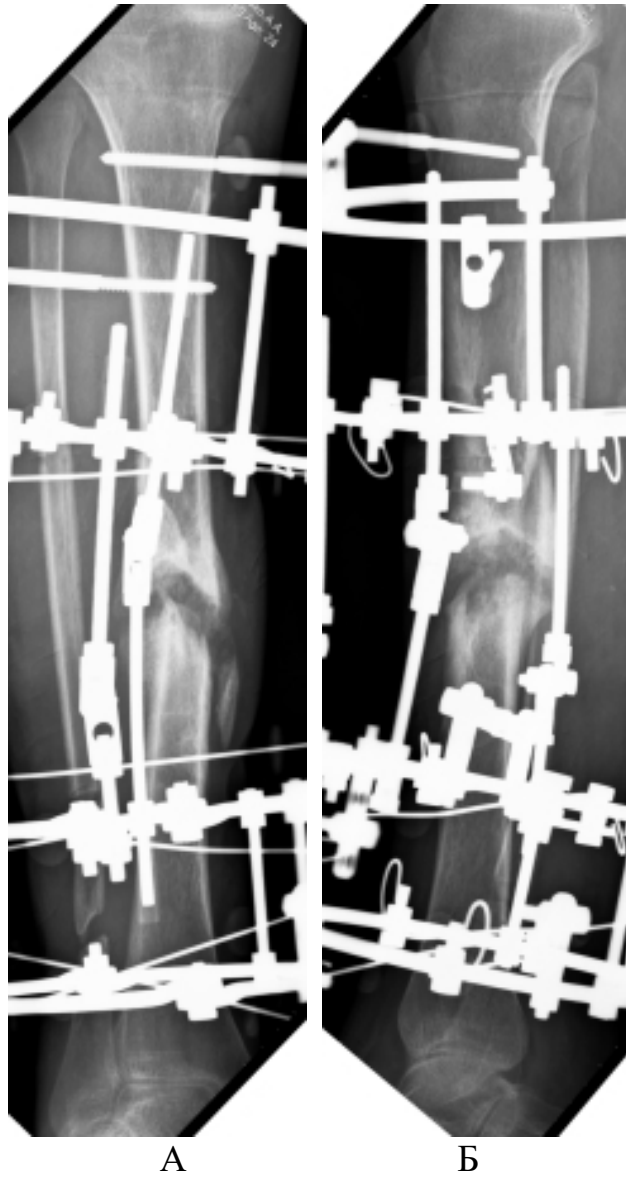


Рис. 5.6 – Пациент А, 24 года. Рентгенограмма костей голени через 2,5 мес. после операции, окончание дистракции. Ось голени восстановлена

А – прямая проекция

Б – боковая проекция

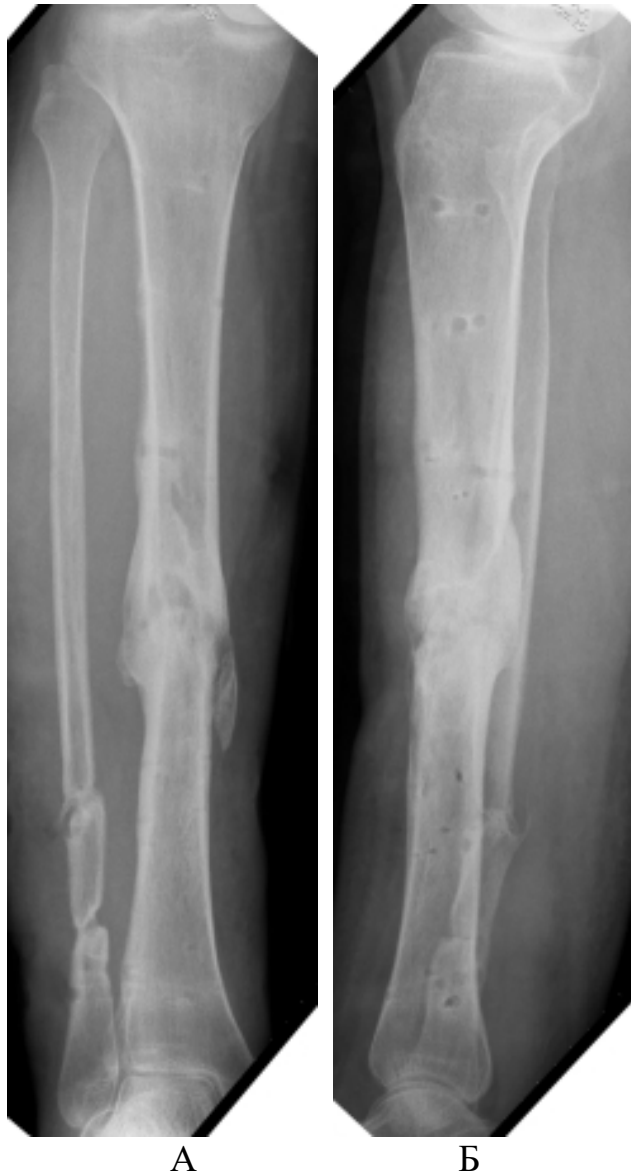


Рис. 5.7 – Пациент А, 24 года. Рентгенограмма через 12 месяцев после операции. Достигнуто сращение костей голени.

А – прямая проекция

Б – боковая проекция

Рентгенологический анализ динамики изменения диаметра спицевых каналов больного А. по данным КТ (рис. 5.8) показал, что к концу лечения (через 12 месяцев после операции) среднее значение диаметра спицевого канала на всех уровнях проведения фиксаторов составило $2,05 \pm 0,13$. На уровне диафиза большеберцовой кости диаметр спицевого канала составил $1,93 \pm 0,09$ мм, на уровне проксимального и дистального метафизов - $2,1 \pm 0,12$ мм. На уровне диафиза диаметр спицевого канала был больше на 7,2%, а на уровне

метафиза – на 16,67%. Среднее значение диаметра спицевых каналов большеберцовой кости превысило диаметр спицы на 13,89%.

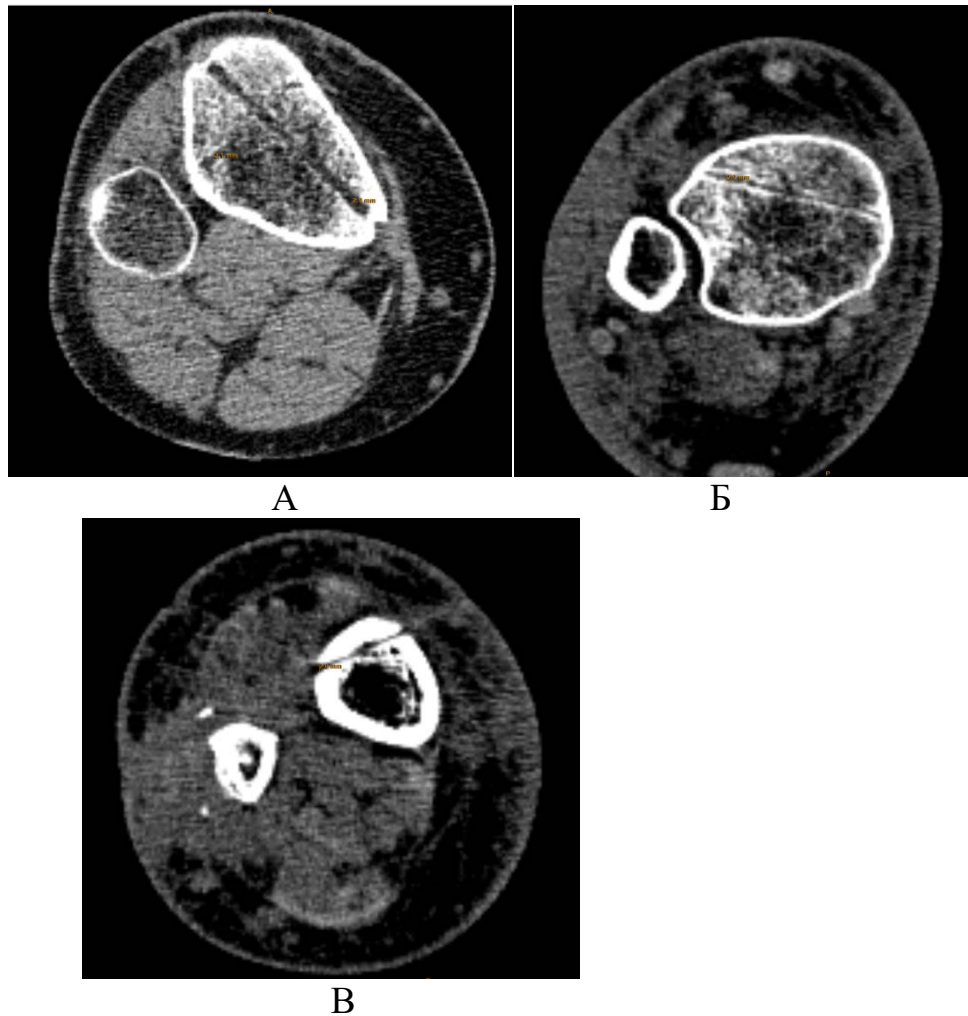


Рис. 5.8 – Пациент А, 24 года. КТ спицевых каналов большеберцовой кости
 А – уровень проксимального метафиза (d спицевого канала 2,0 мм)
 Б – уровень дистального метафиза (d спицевого канала 2,0 мм)
 В – уровень нижней трети диафиза (d спицевого канала 2,0 мм)

5.2.6.2. Группа сравнения

1. Пациентка К, 59 лет, поступила спустя 6 месяцев после травмы с жалобами на боли в правой голени при попытке нагрузки, нарушение опороспособности правой нижней конечности. По поводу перелома костей голени пациентке было выполнено скелетное вытяжение за пяточную кость, а через 1 месяц выполнили гипсовую иммобилизацию голени. Общий срок

фиксации голени составил 5 месяцев, однако сращение костей голени не было достигнуто. В течение всего периода после травмы пациентка передвигалась используя 2 костыля, без нагрузки травмированной конечности.

Объективно: ось правой голени нарушена за счет деформации её в средней трети: рекурвации под углом 25° , варусной деформации под углом 5° . Диагностирована выраженная мышечная гипотрофия травмированной конечности по сравнению со здоровой. На вершине деформации определялась пружинящая патологическая подвижность. Движения в голеностопном суставе были ограничены, амплитуда их составила $85^\circ/110^\circ$. На рентгенограмме при поступлении (рис. 5.9) определялся гиперпластический псевдоартроз на уровне нижней трети большеберцовой кости, неправильно сросшийся перелом нижней трети малоберцовой кости. При денситометрическом обследовании выявлен остеопороз с Z - критерием в проксимальном отделе бедра пораженной конечности (total hip) $-3,0$ SD. В поясничном отделе позвоночника и в здоровой конечности нарушений минеральной плотности не было выявлено.

Диагноз: псевдоартроз нижней трети правой большеберцовой кости, неправильно сросшийся перелом нижней трети правой малоберцовой кости. Варусно – рекурвационная деформация правой голени. Сгибательно – разгибательная контрактура правого голеностопного сустава. Регионарный остеопороз правой нижней конечности.

Выполнена операция: остеотомия правой малоберцовой кости, закрытый дистракционный остеосинтез костей правой голени аппаратом Илизарова с использованием стандартных спиц $d = 1,8$ мм из стали 12Х18Н9Т. С целью коррекции оси большеберцовой кости и ликвидации ложного сустава проводили дистракцию темпом 1 мм в сутки (дробно по $\frac{1}{4}$ мм – 4 раза), ежедневно в течение 1 месяца. Ось голени была исправлена (рис. 5.10). Нагрузка на конечность с 2 костылями была разрешена на 7 сутки после операции, с одним костылем - через 3 месяца. Через 6 месяцев пациентка ходила с полной нагрузкой оперированной конечности. Общий срок лечения

составил 10 месяцев. Аппарат демонтирован после констатации сращения отломков большеберцовой кости (рис. 5.11).



Рис. 5.9 – Пациентка К, 59 лет. Рентгенограмма псевдоартроза диафиза большеберцовой кости, неправильно сросшегося перелома малоберцовой кости
А – прямая проекция
Б – боковая проекция



Рис. 5.10 – Пациентка К, 59 лет. Рентгенограмма костей голени через 1 месяц после операции, окончание дистракции. Ось голени восстановлена

А – прямая проекция

Б – боковая проекция



Рис. 5.11 – Пациентка К, 59 лет. Рентгенограмма через 10 месяцев после операции. Отломки костей голени сращены

А – прямая проекция

Б – боковая проекция

Рентгенологический анализ динамики изменения диаметра спицевых каналов больной К. по данным КТ (рис. 5.12) показал, что к концу лечения (через 10 месяцев после операции) среднее значение диаметра спицевого канала, определенного на 4 уровнях большеберцовой кости составило $2,56 \pm 0,49$. Подсчет среднего значения диаметра спицевых каналов на уровне диафиза большеберцовой кости показало, что оно составило $2,26 \pm 0,43$ мм, на уровне проксимального и дистального метафизов - $2,76 \pm 0,41$ мм, что превышало диаметр использовавшейся спицы (1,8 мм) на уровне диафиза на 25,55%,

метафиза – 53,33%. Среднее значение диаметра спицевого канала большеберцовой кости было больше диаметра спицы на 42,22%.

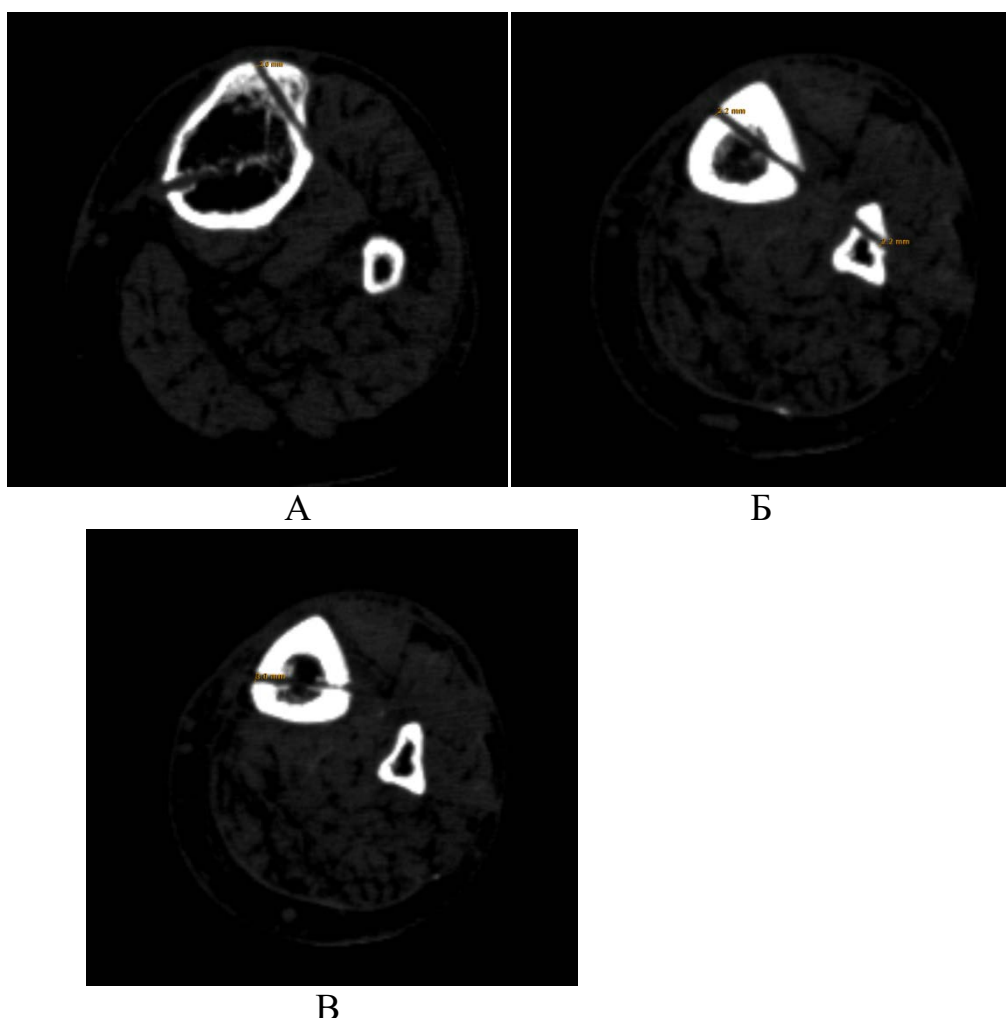


Рис. 5.12 – Пациентка К, 59 лет. КТ спицевых каналов большеберцовой кости

А – уровень проксимального метафиза (d спицевого канала 2,3 мм)

Б – уровень средней трети диафиза (d спицевого канала 2,2 мм)

В – уровень нижней трети диафиза (d спицевого канала 3,0 мм)

2. Пациентка О, 48 лет, поступила спустя 2 года 1 месяц после травмы с жалобами на боли в правой голени при попытке нагрузки, нарушение опороспособности правой нижней конечности. По поводу открытого перелома костей голени было наложено скелетное вытяжение за пяточную кость, затем выполнен остеосинтез правой большеберцовой кости пластиной. Дополнительная гипсовая иммобилизация конечности продолжалась 3 месяца, затем была разрешена нагрузка с тростью. Через 9 месяцев после операции

пластина была удалена из-за выраженного отека конечности и разрешена ходьба с полной нагрузкой оперированной конечности. После удаления металлоконструкции отметила резкие боли при ходьбе и нарастающую деформацию голени. По месту жительства вновь была наложена гипсовая повязка на 4 месяца. Пациентка госпитализирована в клинику по поводу ложного сустава правой большеберцовой кости.

Объективно: ось правой голени нарушена за счет ротационной деформации 10° . Отмечена мышечная гипотрофия бедра травмированной конечности по сравнению со здоровой. На границе средней и нижней трети голени определялась пружинящая патологическая подвижность, отек конечности (+2 см). Выраженное ограничение сгибания отмечено в коленном суставе ($180^\circ/130^\circ$), в голеностопном суставе была контрактура средней степени выраженности ($90^\circ/120^\circ$). Ортопедическое укорочение травмированной конечности составило 1 см. Пациентка на момент обращения в клинику конечность не нагружала, передвигалась с помощью двух костылей. На рентгенограмме (рис. 5.13) определялся псевдоартроз на границе средней трети и нижней трети большеберцовой кости, неправильно сросшийся перелом дистального метафиза малоберцовой кости. При денситометрическом обследовании выявлена остеопения с Z - критерием в проксимальном отделе бедра пораженной конечности (total hip) $-1,9$ SD и поясничном отделе позвоночника $-1,3$ SD, в здоровой конечности нарушений минеральной плотности кости не отмечено.

Диагноз: псевдоартроз средней трети правой большеберцовой кости. Неправильно сросшийся перелом дистального метафиза правой малоберцовой кости. Ротационная деформация правой голени. Разгибательная контрактура правого коленного, сгибательно - разгибательная контрактура правого голеностопного суставов. Регионарная остеопения правой нижней конечности.

Выполнена операция: остеотомия правой малоберцовой кости, закрытый дистракционный остеосинтез костей правой голени аппаратом Илизарова с

использованием стандартных спиц $d=1,8$ мм из нержавеющей стали 12Х18Н9Т. Компонент ротационной деформации устранен одномоментно во время монтажа аппарата. С целью коррекции деформации голени и ликвидации ложного сустава проводили дистракцию темпом 1 мм в сутки (дробно по $\frac{1}{4}$ мм 4 раза) ежедневно в течение 1 месяца. Ось голени была восстановлена (рис. 5.14). Нагрузка на конечность с 2 костылями была разрешена на 7 сутки после операции, с одним костылем - через 3 месяца. Через 6 месяцев пациентка ходила с полной опорой на оперированную конечность. Общий срок лечения составил 9 месяцев. Аппарат демонтирован после констатации сращения отломков большеберцовой кости (рис. 5.15).

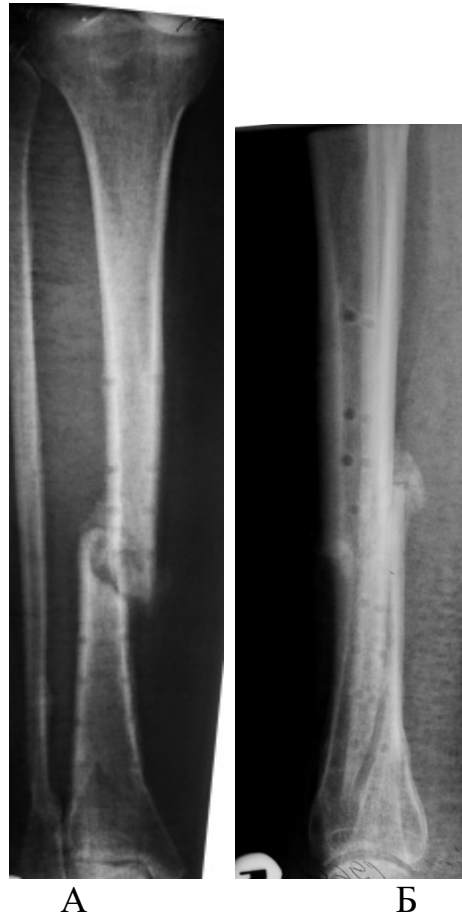


Рис. 5.13 – Пациентка О., 48 лет. Рентгенограмма псевдоартроза диафиза большеберцовой кости, неправильно сросшегося перелома малоберцовой кости
А – прямая проекция
Б – боковая проекция

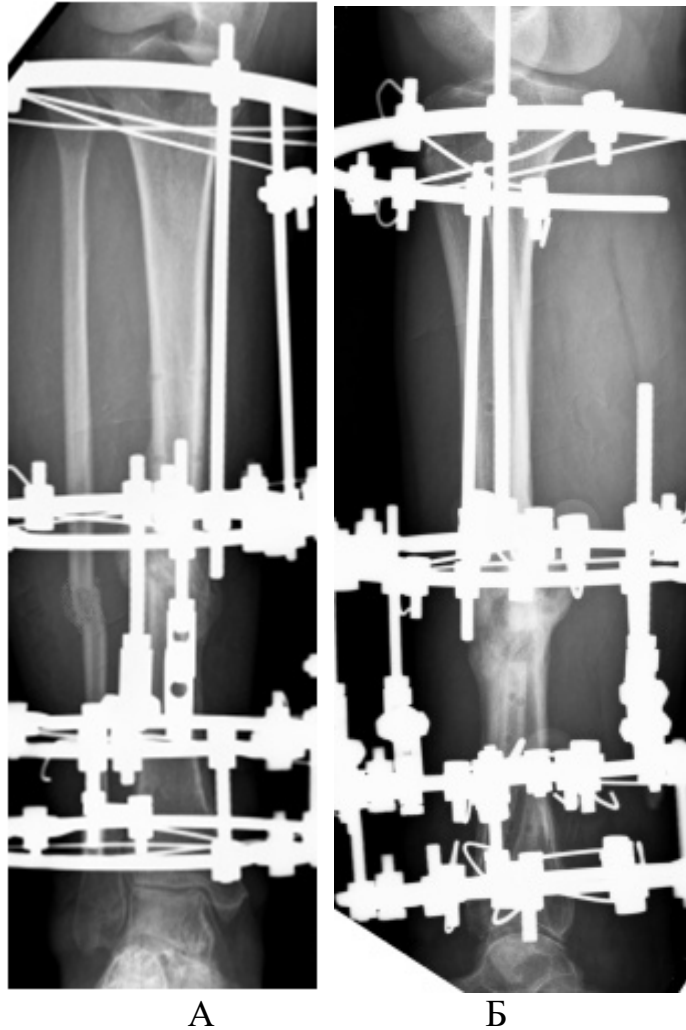


Рис. 5.14 – Пациентка О., 48 лет. Рентгенограмма костей голени через 1 месяц после операции, окончание дистракции. Ось голени восстановлена
А – прямая проекция
Б – боковая проекция

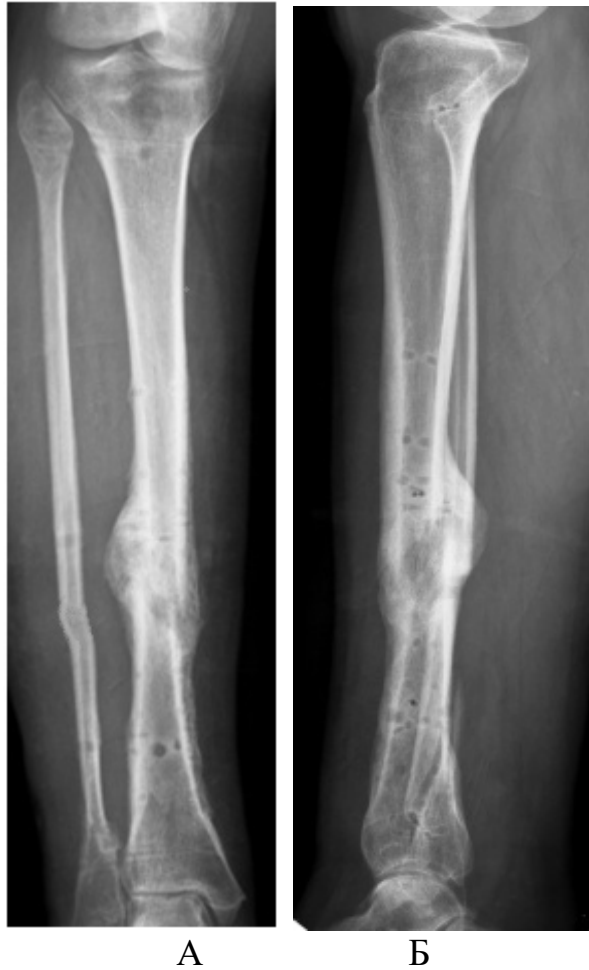


Рис. 5.15 – Пациентка О., 48 лет. Рентгенограмма костей голени через 9 месяцев после операции. Отломки костей голени сращены

А – прямая проекция

Б – боковая проекция

Рентгеновская морфометрия динамики изменения диаметров спицевых каналов больной О. (рис. 5.16) показала, что к концу лечения (через 9 месяцев после операции) среднее значение диаметра спицевого канала большеберцовой кости на 4 уровнях составило $2,73 \pm 0,66$. Среднее значение на уровне проксимального, дистального метафизов большеберцовой кости составило $3,03 \pm 0,68$ мм, на уровне диафизов - $2,35 \pm 0,44$ мм, что превышало диаметр использовавшейся спицы (1,8 мм) на уровне метафиза на 68,33%, а диафиза – на 30,55%. Среднее значение диаметра спицевых каналов, рассчитанных для всех уровней большеберцовой кости, превысило диаметр спицы на 51,67%.



Рис. 5.16 – Пациентка О., 48 лет. Рентгеновская морфометрия спицевых каналов большеберцовой кости

А – уровень проксимального метафиза (d спицевого канала 2,2 мм)

Б – уровень дистального метафиза (d спицевого канала 3,2 мм)

В – уровень дистального метафиза (d спицевого канала 2,6 мм)

На основании проведенных расчетов диаметров спицевых каналов у пациентов обеих групп, было установлено, что при использовании а-С покрытия спиц резорбция кости вокруг них была снижена на 69,3% относительно пациентов, где были использованы стандартные спицы.

5.2.7 Осложнения

При динамическом наблюдении пациентов группы сравнения выявление зон резорбции по данным этапной рентгенографии и воспаления мягких тканей вокруг фиксирующих чрескостных элементов были отмечены у 8 человек (31,8%) в процессе лечения. У 2 (9,1%) человек была выполнена замена фиксаторов для сохранения стабильности отломков. У 2 пациентов после удаления спиц стабильность фиксации не была нарушена. У 3 (13,6%) пациентов воспалительные явления были купированы медикаментозной

терапией без удаления фиксаторов. У 1 пациента группы сравнения длительно не посещавшего врача на этапе амбулаторного наблюдения развилось воспаление мягких тканей у фиксаторов. Поскольку эффекта от медикаментозного лечения не было, аппарат внешней фиксации был у этого больного демонтирован. Воспалительные явления были ликвидированы после проведения курса антибиотикотерапии. По данным рентгенографического обследования у него сращение на уровне ложного сустава было достигнуто через 7 месяцев.

В основной группе пациентов воспалительные явления вокруг фиксаторов ни у одного больного не были отмечены. У 1 пациентки основной группы была выполнена замена 2 спиц по поводу их перелома на этапе фиксации в условиях полной нагрузки оперированной конечности.

Отмеченные осложнения не повлияли на конечный результат лечения.

5.2.8 Результаты лечения

У пациентов обеих групп в результате проведенного лечения псевдоартрозы большеберцовой кости, укорочение и деформации были ликвидированы. По окончании лечения все пациенты трудоспособного возраста вернулись к труду, в том числе профессиональной деятельности.

Средний срок фиксации аппаратом в двух группах составил $8,8 \pm 1,29$ месяца, в группе сравнения – $8,6 \pm 1,5$, в основной группе – 9 ± 1 . При анализе данных компьютерной томографии и рентгеновской морфометрии (рис. 5.17) в группе сравнения среднее значение диаметра спицевого канала, рассчитанное на 4 уровнях большеберцовой кости, составило $2,55 \pm 0,52$ мм, что превысило диаметр используемой для остеосинтеза спицы на 41,67%. На уровне метафиза средний диаметр спицевого канала в этой группе равнялся $2,64 \pm 0,49$ мм, что превышало диаметр спицы на 46,67%. На уровне диафиза диаметр спицевого канала составил $2,47 \pm 0,51$ мм, разница по отношению к диаметру фиксатора составила 37,22%.

В основной группе (использование фиксаторов с а-С покрытием) среднее значение диаметра спицевого канала составило $2,03 \pm 0,16$ мм, что превышало диаметр спицы на 12,78%. На уровне метафиза диаметр спицевого канала в основной группе составил $2,05 \pm 0,15$ мм, что больше размера спицы на 13,89%. На уровне диафиза этот показатель составил $2,01 \pm 0,15$ мм, при этом разница по отношению к диаметру используемой спицы составила 11,67%.

Результаты проведенных измерений диаметров спицевых каналов в группе пациентов с использованием а-С покрытия были достоверно ниже аналогичных показателей в группе сравнения на 69,3%. Показатель увеличения диаметра спицевого канала по отношению к диаметру использованной спицы в группе сравнения (стандартные спицы) превысил аналогичный показатель в основной группе (а-С) в 3 раза. Среднее значение диаметра спицевого канала в группе сравнения на уровне метафиза превышали показатель на диафизарном уровне, что соответствовало данным о более выраженных процессах метаболизма костной ткани зоне с губчатой структурой по сравнению с кортикальной зоной (Родионова С. С., 2000). В основной группе пациентов (с покрытием а-С) разница показателей диаметра спицевого канала в метафизарной и диафизарной зонах кости была минимальной.

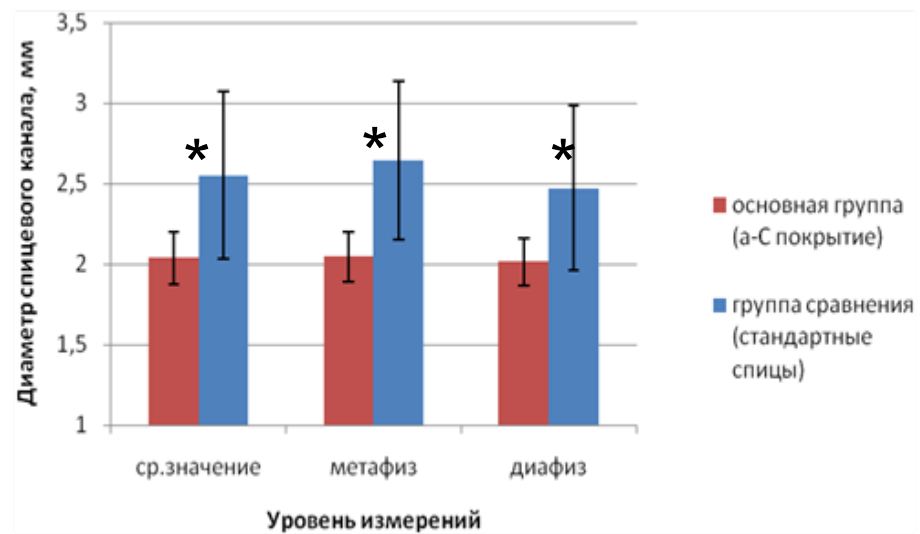


Рис.5.17 –Диаметр спицевых каналов в большеберцовой кости пациентов с ложными суставами костей голени
* $p \leq 0,05$ относительно группы сравнения

5.3. Резюме

Данные ретроспективного анализа осложнений при ЧО у 44 пациентов с ложными суставами костей бедра и голени, осложненных иммобилизационным остеопорозом, позволяют утверждать, что выраженная костная резорбция является характерным проявлением реакции остеопоротически перестроенной костной ткани на введение металлофиксатора. У пациентов с остеопорозом признаки костной резорбции вокруг металлофиксаторов проявляются в ранние сроки (2-3 месяца), что требует тщательного контроля стабильности фиксации и при необходимости своевременной замены имплантатов для предупреждения вторичного смещения костных отломков и развития воспалительных осложнений в мягких тканях сегмента.

Клиническая апробация с целью оценки эффективности применения покрытий спиц и стержней, используемых при ЧО, наноструктурированным твердым аморфным алмазоподобным углеродом проведена на 2 группах пациентов. В исследование включены 22 пациента с ложными суставами костей голени, осложненных снижением минеральной плотности костной ткани

(остеопороз, остеопения). Всех пациентов лечили методом закрытого дистракционного остеосинтеза по Илизарову. У 10 пациентов использовались чрескостные элементы (спицы, стержни) с покрытием из наноструктурированного твердого аморфного алмазоподобного углерода, а у 12 – стандартные спицы из стали 12Х18Н9Т. У всех пациентов была достигнута ликвидация ложного сустава, восстановлена форма и функция поврежденной конечности, пациенты трудоспособного возраста вернулись к труду.

Использование чрескостных фиксаторов с наноструктурированным покрытием из твердого аморфного алмазоподобного углерода обеспечило оптимизацию лечебного процесса за счет полного исключения развития воспалительных явлений мягких тканей вокруг фиксирующих элементов и достоверного значительного снижения резорбтивных явлений в зоне проведения фиксаторов через кость независимо от степени нарушения исходной минеральной плотности костной ткани, возраста больного, степени деформации сегмента. Остеоиндуктивные свойства алмазоподобного покрытия а-С, доказанные в проведенном экспериментальном исследовании, обеспечили сохранение стабильной фиксации костных отломков на протяжении всего срока лечения пациентов, исключили необходимость этапной замены чрескостных элементов и повторных оперативных вмешательств, предупредили развитие воспалительных осложнений в мягких тканях и проведения дополнительной медикаментозной терапии для их лечения.

Несмотря на небольшое количество клинических наблюдений применения а-С покрытий фиксаторов у пациентов с ИОП очевидно, что покрытия из твердого аморфного алмазоподобного углерода в значительной мере снижают затраты времени и труда медицинского персонала по контролю за состоянием аппарата внешней фиксации в процессе лечения пациентов методом ЧО. На этапе амбулаторного ведения использование покрытий из твердого аморфного алмазоподобного углерода позволяет пациентам избежать воспалительных явлений мягких тканей в области проведения фиксаторов, исключает частые

перевязки, позволяет отказаться от поддерживающей дистракции или компрессии, используемых традиционно для сохранения стабильности фиксации, и делает лечение методом ЧО более комфортным для больного.

На основании результатов клинической апробации можно полагать, что при лечении пациентов с несращениями костей конечностей на фоне снижения МПК целесообразно применение покрытия фиксаторов наноструктурированным твердым аморфным алмазоподобным углеродом, обеспечивающим оптимизацию лечебного процесса и исключающего возникновение осложнений, типичных для остеосинтеза в условиях остеопороза.

Заключение

Настоящее экспериментально – клиническое исследование посвящено изучению влияния двух типов покрытий фиксаторов для ЧО на основе наноструктурированного углерода на течение морфологических и метаболических процессов в остеопоротически перестроенной костной ткани. По результатам эксперимента была проведена клиническая апробация одного из этих покрытий (а-С) у пациентов с ложными суставами костей голени, осложненными ИОП.

Экспериментальное исследование было проведено с учетом положений международной конвенции о «Правилах работ с экспериментальными животными» (European Communities Council Directives of 24 November 1986, 86\609\ЕЕС). В качестве объектов исследования использовались 184 самца крыс Вистар в возрасте 3-4 месяцев, массой 100 - 140 г. У 104 особей предварительно моделировали иммобилизационный остеопороз, ампутируя голень одной из задних конечностей. Через 90 – 120 дней после операции в неопорной конечности формировался ИОП. Вторым этапом этим животным имплантировали спицы диаметром 0,8 мм в проксимальный метафиз

большеберцовой кости и дистальный метафиз бедренной. 40 крысам с ИОП имплантировали спицы из стали 12Х18Н9Т (2 серия), 40 животным вводили спицы с наноструктурированным покрытием из твердого аморфного алмазоподобного углерода - а-С (3 серия), остальным 24 особям – спицы с наноструктурированным азотсодержащим алмазоподобным покрытием - $CN_{0,25}$ (4 серия). 40 здоровых животных составили группу сравнения, им проводилась имплантация стандартных спиц из стали 12Х18Н9Т (1 серия), другие 40 крыс не были оперированы (интактная группа). Сроки наблюдения в первых трех сериях составили: 7, 14, 30, 90, 120 дней после имплантации спиц, в 4 серии - 30, 90 и 120 дней. Все животные содержались в равных условиях вивария на стандартном рационе. По окончании эксперимента животных выводили из опыта для изучения морфологических изменений на границе раздела «кость – имплантат», а также исследования динамики маркеров костного ремоделирования (ЩФкост., КФкост., ФИ, PINP, RatLaps, RatLaps/PINP, ОК) и минерального обмена (кальций, неорганический фосфат, магний) в периферической крови.

Анализ динамики морфологических данных 1 и 2 серий опытов показал, что у животных с ИОП после имплантации стандартных спиц явления остеопороза нарастали: увеличивалось число участков пазушной и остеокластической резорбции, истонченных костных трабекул, расширенных межтрабекулярных пространств. Это подтверждалось динамикой постепенного снижения средней объемной доли новообразованной костной ткани у крыс с ИОП, в то время как данный показатель у животных первой серии (здоровые крысы с нормальной МПК) увеличивался. Наиболее ярким показателем активизации остеопороза у животных с ИОП было прогрессирующее увеличение диаметра спицевого канала, что в условиях ИОП было связано с изменением структуры костной ткани, снижением её прочностных свойств, характерных для остеопороза. Исходный диаметр спицевых каналов у здоровых животных не претерпевал изменений во все сроки наблюдения. При изучении спицевого канала в обеих сериях животных было отмечено образование фиброзной капсулы - как

результат организации грануляционной ткани на внедрение инородного тела (спицы), однако толщина её в серии животных с ИОП преобладала по сравнению со здоровыми во все сроки наблюдения. Компактизация стенок спицевых каналов, также отмеченная у всех животных, особенно выраженная на поздних сроках эксперимента, являлась следствием репаративной реакции костной ткани на введение спицы. Причем эндостальная реакция наблюдалась в непосредственной близости к спицевому каналу, с формированием так называемого костного «чехла», что соответствовало известным литературным данным.

Изучение динамики изменений лабораторных показателей у животных первых двух серий свидетельствовало о различной реакции маркеров костного ремоделирования и минерального обмена на имплантацию малоинвазивных металлофиксаторов в условиях интактной костной ткани и при иммобилизационном остеопорозе. Известно, что формирование остеопороза сопровождается нарушением баланса процессов костного ремоделирования, с чем связаны различия в динамике кальциемии, фосфатемии, магниемии у здоровых и крыс с ИОП. Значимо более высокие уровни в крови кальция, фосфата и магния, начиная с 30 суток после имплантации спиц у крыс с ИОП, в сравнении со здоровыми животными косвенно свидетельствовали о более низкой активности остеогенеза и процессов минерализации костного матрикса. В группе животных с иммобилизационным остеопорозом по сравнению со здоровыми крысами (группа сравнения) при имплантации стандартных спиц в большей степени были активированы процессы деструкции коллагена 1 типа, что отражено в динамике RatLaps/PINP: превышение уровня телопептида в группе животных с ИОП на фоне преобладания уровня пропептида в группе животных с нормальной МПК. Динамика метаболических маркеров остеогенных клеток также отличалась в 1 и 2 сериях: выявленный более высокий уровень фосфатазного индекса ($\text{ЩФ}_{\text{кост}}/\text{КФ}_{\text{кост}}$) у животных с иммобилизационным

остеопорозом расценивался как адаптивная реакция на отсутствие сопряжения остеогенеза и костной резорбции.

В 3 серии животных с ИОП при использовании спиц, имеющих покрытие из твердого аморфного алмазоподобного углерода (а-С), признаков формирования капсулы вокруг спицы не определялось на протяжении всего эксперимента, а диаметр спицевого канала сохранялся на исходном уровне в течение всего периода наблюдения ($p \leq 0,05$). Достоверное увеличение показателя объемной доли новообразованной костной ткани в стенке спицевого канала в процессе эксперимента свидетельствовало об активности остеогенеза и отсутствии прогрессирования ИОП у животных 3 серии (а-С). Об активности костеобразовательных процессов у животных этой серии свидетельствовали также увеличение уровней содержания кальция, пропептидов коллагена 1 типа (PINP), и щелочной фосфатазы на протяжении всего эксперимента на фоне снижения показателей неорганического фосфата, телопептидов коллагена 1 типа, кислой фосфатазы. Важно отметить отсутствие прогрессирования костной резорбции и активацию процессов остеогенеза в зоне раздела «кость - спица» при использовании а-С покрытия даже на фоне уже существующей остеопоротической перестройки костной ткани. Полученные данные о морфологических изменениях на границе «кость - имплантат» и характере метаболических процессов в остеопоротически измененной костной ткани, развивающихся в ответ на имплантацию спиц с а-С покрытием, свидетельствуют о выраженных остеоиндуктивных свойствах твердого аморфного алмазоподобного углерода.

Изучение влияния наноструктурированного азотсодержащего алмазоподобного покрытия ($CN_{0.25}$) на костную ткань при ИОП (4 серия) показало, что в прилежащей к спице кости на фоне типичных морфологических признаков ИОП отмечалась отрицательная динамика средней объемной доли новообразованной костной ткани, сопоставимая к концу эксперимента с реакцией животных с ИОП на введение стандартных спиц. В просвете

спицевого канала также, как у животных 2 серии (ИОП) определялась фиброзная капсула, которая утолщалась к концу опыта на 36,1% относительно фоновых данных. Морфологические данные 4 серии опытов позволили заключить, что в условиях ИОП покрытие спиц $CN_{0,25}$ не проявило значимого остеоиндуктивного эффекта.

В четвертой серии эксперимента, где были использованы спицы с $CN_{0,25}$ покрытием, отмеченная нормализация уровня пропептидов по отношению к дооперационному, повышение уровня щелочной фосфатазы на фоне снижения уровня кислой фосфатазы и повышения уровня кальциемии по сравнению с исходным свидетельствовали об активизации процессов остеогенеза. В то же время в этой серии было установлено повышение показателей магниемии, фосфатемии, уровня телопептидов, снижение остеокальцина, а также повышение индекса RatLaps/PINP, что подтверждало одновременную активацию и резорбтивных процессов в остеопоротически измененной костной ткани при использовании покрытия $CN_{0,25}$.

Таким образом, углеродные наноструктурированные покрытия а-С и $CN_{0,25}$ при имплантации в остеопоротически перестроенную костную ткань показали различную степень их влияния на метаболическую активность остеобластов и динамику макроминералов. При этом достоверно более значимый достоверно метаболический ответ активации остеогенеза был отмечен при использовании твердого аморфного алмазоподобного углерода, обусловленный его выраженными его остеоиндуктивными свойствами.

Данные проведенных экспериментов позволили заключить, что выраженность остеоиндуктивных свойств азотсодержащего алмазоподобного покрытия недостаточна в условиях ИОП, что и послужило основанием для отказа от использования его при клинической апробации.

Положительные данные, полученные в эксперименте с покрытием а-С, были основанием для проведения проспективного открытого контролируемого клинического исследования применения наноструктурированного покрытия из

твердого алмазоподобного углерода, имеющего остеointegrative свойства, для лечения методом ЧО пациентов с ложными суставами костей голени, осложненных снижением МПК.

Клинический раздел включил ретроспективный анализ данных архивного материала с целью выявления характера и частоты встречаемости осложнений при лечении методом чрескостного остеосинтеза пациентов с ложными суставами бедра и костей голени, осложненными сопутствующим иммобилизационным остеопорозом и клиническую апробацию применения при ЧО спиц с наноструктурированным покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом.

Данные ретроспективного анализа историй болезни 44 пациентов с ложными суставами костей бедра и голени, осложненными иммобилизационным остеопорозом, которых лечили методом ЧО, показали, что резорбция является характерным проявлением реакции костной ткани на металлофиксатор (78,8%). У пациентов с остеопорозом признаки костной резорбции вокруг металлофиксаторов проявляются в ранние сроки (2 - 3 месяца после операции), что требует тщательного контроля стабильности фиксации и при необходимости своевременной замены фиксаторов, предупреждения вторичного смещения костных отломков и развития воспалительных явлений в мягких тканях сегмента.

Клиническая апробация с целью оценки эффективности применения покрытия наноструктурированным твердым аморфным алмазоподобным углеродом (а-С) спиц и стержней, используемых при ЧКО, проведена у 22 пациентов с гипертрофическими ложными суставами костей голени, осложненных нарушением минеральной плотности костной ткани (остеопороз, остеопения). Критериями исключения из исследования были: прием ранее медикаментозного лечения, влияющего на минеральную плотность костной ткани (глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы, антикоагулянты, антиконвульсанты и другие), наличие соматической патологии, ведущей к

развитию вторичного остеопороза (ревматическими, эндокринными, заболеваниями крови, печеночной, почечной недостаточностью). Всех пациентов с ложными суставами костей голени лечили методом закрытого distractionного остеосинтеза по Илизарову. Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы. Пациенты были рандомизированы по возрасту, полу, характеру и локализации патологии, давности травмы, методу лечения, снижению МПК поврежденной конечности. У 10 пациентов использовались чрескостные элементы (спицы, стержни) с покрытием их наружного слоя твердым аморфным алмазоподобным углеродом (основная группа), а у 12 – стандартные спицы и стержни из стали 12Х18Н9Т (группа сравнения). У всех пациентов в результате была достигнута ликвидация ложного сустава, восстановлена форма и функция поврежденного костного сегмента, пациенты вернулись к труду. На этапах лечения проводился контроль за стабильностью фиксации сегмента аппаратом, наличием воспалительных явлений в области проведения чрескостных элементов. После ликвидации ложного сустава, демонтажа аппарата внешней фиксации по данным рентгеновской морфометрии и компьютерной томографии оценивали диаметры спицевых каналов на 4 уровнях большеберцовой кости: 2 уровня диафиза кости, а также 2 метафизарных уровня (проксимальный и дистальный). Полученные данные статистически обрабатывали и сопоставляли их с диаметром использованных спиц (1,8 мм).

Данные измерений диаметров спицевых каналов в группе изучения влияния а-С покрытия были достоверно ниже аналогичных показателей в группе сравнения: $2,55 \pm 0,52$ мм – среднее суммарное значение на 4 уровнях в группе сравнения и $2,03 \pm 0,16$ мм - в основной группе. Среднее значение диаметра спицевого канала в группе сравнения на уровне метафиза ($2,64 \pm 0,49$ мм) превышали аналогичный показатель на диафизарном уровне ($2,47 \pm 0,51$ мм), что подтверждает известные данные о более выраженных процессах метаболизма костной ткани зоне с губчатой структурой по сравнению с кортикальной. В

основной группе (а-С) значимой разницы показателей диаметра спицевого канала в метафизарной ($2,05 \pm 0,15$ мм) и диафизарной ($2,01 \pm 0,15$ мм) зонах кости не было выявлено.

Использование чрескостных фиксаторов с наноструктурированным алмазоподобным покрытием твердым аморфным углеродом обеспечило оптимизацию лечебного процесса за счет полного исключения воспалительных явлений мягких тканей вокруг фиксирующих элементов, достоверного снижения выраженных резорбтивных явлений в зоне проведения спиц через кость независимо от степени нарушения исходной минеральной плотности костной ткани, возраста больного, степени деформации сегмента и продолжительности distraction и фиксации аппаратом Илизарова. Osteoиндуктивные свойства наноструктурированного покрытия твердым аморфным алмазоподобным углеродом, доказанные нами эксперименте, обеспечили стабильность фиксации отломков на протяжении всего срока лечения, исключили необходимость этапной замены чрескостных элементов и повторных оперативных вмешательств, развитие воспалительных явлений в мягких тканях сегмента, назначения дополнительной медикаментозной терапии. Несмотря на небольшое количество клинических наблюдений применения а-С покрытий фиксаторов у пациентов с ИОП очевидно, что покрытия из наноструктурированного твердого аморфного алмазоподобного углерода в значительной мере снижают затраты труда и времени медицинского персонала по контролю за состоянием аппарата внешней фиксации в процессе лечения пациентов методом ЧО. На этапе амбулаторного ведения использование покрытий фиксаторов твердым аморфным алмазоподобным углеродом позволяет пациентам исключить частые визиты к врачу для контроля за состоянием системы «аппарат - кость» и частые перевязки, позволяет отказаться от поддерживающей distraction, используемой традиционно для сохранения стабильности аппарата, и делает в целом лечение методом ЧО более комфортным для больного.

Полученные данные экспериментального и клинического исследований свидетельствуют о целесообразности применения покрытий фиксаторов из наноструктурированного твердого аморфного алмазоподобного углерода, обеспечивающего в условиях остеопоротической перестройки костной ткани оптимизацию лечебного процесса за счет остеоиндуктивных свойств а-С покрытия, исключающего развитие осложнений, характерных для данного метода лечения.

Таким образом, в проведенном экспериментально - клиническом исследовании были получены теоретические доказательства остеоиндуктивных свойств наноструктурированного а-С покрытия фиксаторов, использованного в условиях ИОП.

Результаты представленной работы свидетельствуют о перспективности дальнейшей разработки имплантатов, имеющих наноструктурированное покрытие из твердого аморфного алмазоподобного углерода для практического здравоохранения и необходимости дальнейшего изучения процессов взаимодействия этого покрытия с костной тканью различного строения, а также в условиях различных динамических и функциональных нагрузок.

Следует полагать, что покрытие фиксаторов наноструктурированным твердым аморфным алмазоподобным углеродом целесообразно применять при оперативном лечении пациентов с любыми заболеваниями и повреждениями опорно – двигательного аппарата, осложненными системным или регионарным остеопорозом.

Выводы

1. Морфологические изменения в зоне «кость - имплантат» у животных с экспериментальным остеопорозом при использовании стандартных спиц Киршнера характеризовались активацией ИОП с прогрессирующим увеличением диаметра спицевого канала и формированием в нем фиброзной капсулы.
2. В условиях ИОП азотсодержащее алмазоподобное покрытие спиц вызывает морфологические изменения в интерфейсе «кость-имплантат» аналогичные таковым при введении стандартных спиц. Твердый аморфный алмазоподобный углерод активизирует остеорепарацию в спицевом канале с сохранением неизменным его диаметра, что свидетельствует об остеоиндуктивном эффекте данного покрытия.
3. При использовании стандартных спиц у животных с ИОП динамика маркеров метаболизма костной ткани и минерального обмена свидетельствовала о дальнейшем нарастании в костной ткани резорбтивных процессов.
4. В условиях ИОП введение спиц с наноструктурированными покрытиями на основе углерода сопровождалось в разной степени выраженной активацией маркеров остеогенеза на фоне снижения маркеров костной резорбции, что свидетельствовало о положительном влиянии покрытий на костное ремоделирование. При этом метаболический ответ был достоверно более выраженным при использовании покрытия из твердого аморфного алмазоподобного углерода.
5. Покрытие фиксаторов твердым аморфным алмазоподобным углеродом оптимизирует лечение методом ЧО пациентов с переломами и несращениями костей на фоне сниженной МПК, обеспечивая стабильность фиксации отломков на протяжении всего периода лечения за счет снижения выраженности костной

резорбции вокруг фиксаторов на 69,3% относительно стандартных спиц и исключает развитие осложнений, типичных для остеосинтеза в условиях ИОП.

Практические рекомендации

1. На этапе предоперационной подготовки у пациентов с длительно существующей замедленной консолидацией переломов костей и сформированными ложными суставами необходимо количественно оценивать состояние МПК осевого скелета, используя двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию или ультразвуковую денситометрию.
2. При лечении методом чрескостного остеосинтеза пациентов с переломами и несращениями трубчатых костей любой локализации на фоне сниженной МПК показано применение фиксаторов с наноструктурированным покрытием твердым аморфным алмазоподобным углеродом.
3. Наноструктурированное покрытие фиксаторов твердым аморфным алмазоподобным углеродом исключает на амбулаторном этапе лечения методом ЧО использование дозированной, поддерживающей дистракции или компрессии, традиционно применяемых для сохранения стабильности костных отломков.

Литература:

1. Аврунин А.С., Корнилов Н.В., Суханов А.В., Емельянов В.Г. Формирование остеопоротических сдвигов в структуре костной ткани. – СПб.: изд-во «Ольга», 1998. – 68 с.
2. Агаджанян В.В., Твердохлебов С.И., Больбасов Е.Н., Игнатов В.П., Шестериков Е.В. Остеоиндуктивные покрытия на основе фосфатов кальция и перспективы их применения при лечении политравм // Политравма. – 2011. – № 3. – С.5-13.
3. Алабут А.В., Салум Н.Ю., Сикилинда В.Д. Алгоритмы диагностики, профилактики и лечения остеопороза при эндопротезировании коленного сустава // Современные технологии в медицине. – 2013. – Т. 5, № 4. – С.64-68.
4. Аллахвердиев А.С., Солдатов Ю.П. Ошибки и осложнения при лечении пострадавших с переломами шейки бедренной кости с применением чрескостного остеосинтеза // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – С.1208.
5. Андреева Т.М., Троценко В.В. Ортопедическая заболеваемость и организация специализированной помощи при патологии костно-мышечной системы // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2006. – № 1. – С.3-6.
6. Балаян В.Д., Барабаш А.П., Барабаш Ю.А., Пучиньян Д.М., Гражданов К.А., Тишков Н.В. Изменение плотности костной ткани при лечении ложных суставов голени методом чрескостного компрессионного остеосинтеза // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 4. – С.933-936.
7. Барабаш А.П., Барабаш Ю.А., Балаян В.Д., Тишков Н.В., Кауц О.А., Гражданов К.А. Лечение ложных суставов голени методом чрескостной фиксации с дистанционной стимуляцией регенераторного процесса // Политравма. – 2012. – № 4. – С.25-29.

8. Барабаш А. П., Каплунов А. Г., Барабаш Ю. А., Норкин И.А. Ложные суставы длинных костей (технологии лечения, исходы). – Саратов: ГОУВПО «Самарский ГМУ», 2010. – С.130

9. Барабаш А.П., Барабаш Ю.А., Балаян В.Д., Кауц О.А. Управляемый чрескостный остеосинтез в лечении больных с ложными суставами длинных костей конечностей с использованием дополнительных очагов костеобразования // Политравма. – 2010. – № 4. – С.30-34.

10. Барабаш Ю.А., Тишков Н.В., Барабаш А.П., Балаян В.Д., Гражданов К.А. Динамика минерализации большеберцовой кости по шкале хаунсфилда при лечении ложных суставов методом чрескостного компрессионного остеосинтеза с использованием биологической стимуляции регенерации // Бюл.Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 4-1. – С.20-23.

11. Барабаш Ю.А., Барабаш А.П., Кауц О.А., Балаян В.Д. Малоинвазивная технология воздействия на регенераторный процесс при лечении последствий переломов костей конечностей // Всероссийская научно-практическая конференция «Технологии оптимизации процесса репаративной регенерации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии», 25-26 апреля 2013, г.Саратов: сборник материалов. – 2013. – С.9-10.

12. Баранов О.П., Захаренков В.В., Колядо В.Б., Гончаренко А.Г. Формирование инвалидности трудоспособного населения по причине травм, отравлений и некоторых других последствий воздействия внешних причин // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. – 2013. – № 2. – С.48-52.

13. Бауэр И.В. Научное обоснование и разработка современных методов диагностики и хирургического лечения псевдоартрозов: автореф.дис...д-ра мед.наук / И.В.Бауэр. – Новосибирск, 2007. – С.48.

14. Бауэр И.В. Повышение эффективности реабилитации инвалидов с псевдоартрозами при выборе обоснованного оперативного стандарта в зависимости от вида несращения / И.В.Бауэр, М.В.Казарезов, А.Я.Величко [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2010. – № 5. – С.9.

15. Бейдик О.В. Биоконпозиционные покрытия для наружного чрескостного остеосинтеза // Гений ортопедии. – 1998. – № 4. – С.134-136.

16. Беневоленская Л.И. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение». – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 171 с.

17. Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. – М.: БИНОМ, Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.

18. Блувштейн Г.А., Чупахин Н.В., Шульдяков В.А., Князькова Т.А. Остеопороз в Саратовской области: распространенность и профилактика // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С.414-419.

19. Борзунов Д.Ю., Митрофанов А.И., Колчев О.В. Использование чрескостного и интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза при лечении пациентов с последствиями переломов длинных костей: тезисы V науч.-практ. конф. по проблемам лечения переломов костей «БИОС-2010» «Происхождение остеосинтеза» // Остеосинтез. – 2010. – № 1 (10). – С.15-17.

20. Борзунов Д.Ю. Несвободная костная пластика по Г.А. Илизарову в проблеме реабилитации больных с дефектами и ложными суставами длинных костей // Гений ортопедии. – 2011. – № 2. – С.21-26.

21. Буклемишев Ю.В., Огарев Е.В., Хоранова Ж.В., Родионова С.С. Фармакологическая коррекция нарушений ремоделирования при замедленной консолидации чрезвертельного перелома бедренной кости на фоне системного остеопороза // Боль. Суставы. Позвоночник. – 2013. – № 4(12). – С.19-23.

22. Буравкова Л.Б., Гершович П.М., Гершович Ю.Г., Григорьев А.И. Механизмы гравитационной чувствительности остеогенных клеток – предшественников // Acta Naturale. – 2010. – Vol.2, № 194. – P.30-39.

23. Васильева Т.Г. Функционально-метаболические особенности ремоделирования костной ткани при ювенильных артритах: автореф. дис....д-ра мед.наук. – Иркутск, 2006. – 40 с.

24. Виноградова Т.П., Лаврищева Г.И. Регенерация и пересадка костей. – М.: Медицина, 1974. – 247 с.

25. Вырва О.Е. Модификация поверхностных свойств материалов путем нанесения многослойных покрытий для их применения в ортопедии / О.Е. Вырва, А.В. Зыкова, В.И. Сафонов [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – № 4(576). – С.62-67.

26. Гайдуков В.М., Шаповалов В.М. Ложные суставы и остеопороз // Человек и его здоровье: материалы 7 Российского национального конгресса, 26-29 ноября 2002 года. – СПб., 2002. – С.129-131.

27. Ганжа А.А., Кузнецова О.А. Осложнения при чрескостном остеосинтезе у пациентов с ложными суставами на фоне сопутствующего иммобилизационного остеопороза // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2012. – № 3-4. – С.57-60.

28. Гончаренко А.Г. Медико-социальная экспертиза при последствиях травм костно-мышечной системы / А.Г.Гончаренко, В.А.Пелеганчук, С.А.Меркулов [и др.] // Травматология и ортопедия XXI века: сборник тезисов докладов VIII съезда травматологов-ортопедов России, г. Самара, 6-8 июня 2006 г. / под ред. Акад. РАН и РАМН С.П.Миронова, акад. РАМН Г.П.Котельникова: в 2-х томах. – Т.1. – Самара: ООО «Офорт»; ГОУВПО «Самарский ГМУ», 2006. – С.64.

29. Горидова Л.Д., Романенко К.К. Тактика лечения больных с переломами длинных костей на фоне остеопороза // Проблемы остеологии: научно-практический журнал. – 2001. – Том 4, № 1-2. – С.49-50.

30. Горячев А.Н., Резник Л.Б., Гейко А.И., Еремеев О.В., Тютюников А.В. Лечение гигантоклеточных опухолей в области коленного сустава // Гений Ортопедии. – 2011. - № 1. – С.61-66.

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

32. Гринь А.А., Сергеев К.С., Козлов Л.Б. Использование имплантатов, покрытых гидроксиапатитом, в лечении повреждений костей таза// Фундаментальные исследования. - 2010. - № 10. - С. 95-99.

33. Губочкин Н.Г., Микитюк С.И., Иванов В.С. Пересадка кровоснабжаемых костных трансплантатов для лечения ложных суставов и дефектов костей // Гений ортопедии. – 2014. – № 4. – С.5-10.

34. Гусейнов А.Г. Комплексное лечение диафизарных переломов и ложных суставов длинных костей нижних конечностей: автореф.дис...д-ра мед.наук / А.Г.Гусейнов. – Махачкала, 2006. – С.32.

35. Гюльназарова С.В. Иммобилизационный остеопороз: патогенез и принципы лечения несращений костей на этом фоне. Обзор литературы и собственные данные // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2010. – Т.2, № 2. – С.5-12.

36. Гюльназарова С.В., Кучиев А.Ю., Трифонова Е.Б., Кудрявцева И.П. Сопоставительный анализ ремоделирования костной ткани при иммобилизационном остеопорозе и при воздействии на нее оксигенобаротерапии // Гипербарическая оксигенация: теория и практика коррекции посттравматического остеопороза. – Екатеринбург: ООО «УИПЦ», 2014. – С.45-46.

37. Гюльназарова С.В., Родионова С.С., Кузнецова О.А., Зельский И.А., Пеньков М.Ю. Использование препаратов кальция и витамина Д в комплексе с адекватным остеосинтезом при псевдоартрозах костей голени // Остеопороз и остеопатии. – 2011. – № 3. – С.25-27.

38. Гюльназарова С.В., Штин В.П. Лечение ложных суставов. Теория и практика метода дистракции. – Екатеринбург: изд-во Уральского государственного университета, 1992. – 143 с.

39. Гюльназарова С.В., Мамаев В.И., Трифонова Е.Б. О некоторых особенностях метаболизма при стабильном остеосинтезе несращений костей на фоне остеопороза // Диагностика, профилактика и лечение остеопороза в травматологии и ортопедии: тезисы доклада симпозиума-семинара. – СПб., 1999. – С.13-16.

40. Гюльназарова С.В., Кузнецова О.А. Оптимизация исходов лечения пациентов с ложными суставами длинных костей нижних конечностей, осложненных остеопорозом // Травматология и ортопедия XXI века: сборник тезисов докладов 8 съезда травматологов-ортопедов России, г.Самара, 6-8 июня 2006 г./под ред.акад.РАН и РАМН С.П.Миронова, акад.РАМН Г.П.Котельникова: в 2-х томах. – Т.2. – Самара: ООО «Офорт»; ГОУВПО «Самарский ГМУ», 2006. –С.772-773.

41. Гюльназарова С.В., Кучиев А.Ю., Трифонова Е.Б., Кудрявцева И.П. Оксигенобаротерапия и костное ремоделирование при экспериментальном иммобилизационном остеопорозе // Проблемы остеологии: научно-практический журнал. – 2011. – Т.14, № 2. – С.43-47.

42. Гюльназарова С.В. Особенности лечения переломов и их последствий в условиях иммобилизационного остеопороза // Научно-исследовательская работа Уральского НИИ травматологии и ортопедии им.В.Д.Чаклина, 2001-2005: сборник статей. – Екатеринбург: Издательский дом «Автограф», 2006. – С.15-27.

43. Дамбахер М.А., Шахт Е. Остеопороз и активные метаболиты витамина D. – Basle, Switzerland: EULAR Publishers, 1996. – 140 с.

44. Данильченко С.Н. Экспериментальное обоснование применения композитных материалов на основе хитозана и фосфатов кальция для замещения костных дефектов / С.Н.Данильченко, О.В.Калинкевич, М.В.Погорелов [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2009. – № 1 (574). – С.66-72.

45. Елдзаров П.Е., Зелянин А.С., Ямковой А.Д. Ошибки и осложнения интрамедуллярного блокирующего остеосинтеза // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2012. – № 11. – С.73-77.

46. Еманов А.А., Митрофанов А.И., Борзунов Д.Ю. Замещение дефект-псевдоартрозов длинных костей в условиях комбинированного остеосинтеза (экспериментальное исследование) // Гений ортопедии. – 2013. – № 3. – С.43-47.

47. Жураев И.Г., Абдурахмонов У.А., Гафуров Ф.Б., Норкулов М.С. Лечение несросшихся переломов и псевдоартрозов плечевой кости // Современная медицина: актуальные вопросы. – 2014. – № 30. – С.75-83.

48. Захаров И.С., Колпинский Г.И., Ушакова Г.А., Вавин Г.В. Биохимические маркёры в диагностике нарушений ремоделирования костной ткани при остеопорозе // Вестник Авиценны. – 2013. – № 4 (57). – С.119-123.

49. Зоря В.И., Ярыгин Н.В., Склянчук Е.Д., Васильев А.П. Ферментная стимуляция остеогенеза при лечении несросшихся переломов и ложных суставов костей конечностей // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова. – 2007. – № 2. – С.80-85.

50. Зубиков В.С. Накостный остеосинтез костей конечностей в условиях остеопороза / В.С.Зубиков, В.П.Волошин, И.Г.Дорожко [и др.] // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: 3 конференция с международным участием, 14-15 февраля 2006 года: тезисы. – М., 2006. – С.47.

51. Зулкарнеев Р.Р. Профилактика расшатывания металлоконструкций при остеопорозе // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: IV конференция с международным участием, Москва, 11-12 февраля 2009 года. – М., 2009. – С.80-81.

52. Иванов Д.Г., Подковкин В.Г. Изменение показателей метаболизма коллагена и фосфорно-кальциевого обмена у крыс при остром стрессе // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2. – С.229-230.

53. Иванов С.Н., Кочиш А.Ю., Резник Л.Б., Санникова Е.В. Взгляд травматолога-ортопеда на возможности применения терипаратида при лечении пациентов с переломами костей на фоне остеопороза. // Фарматека. – 2015. - № 7(300). – С. 14-20.

54. Ивченко В.К., Лузин В.И., Кучеренко С.А. Обоснование применения КВЧ-терапии в комплексном лечении переломов длинных трубчатых костей на фоне остеопороза у лиц пожилого возраста // Проблемы остеологии. – 1999. – Т.2, № 3. – С.127.

55. Илизаров Г.А. Изучение влияния покрытия спиц Киршнера различными металлами на развитие воспалений тканей спицевого канала (экспериментальное исследование) / Г. А. Илизаров [и др.] // Лечение переломов и их последствий методом чрескостного остеосинтеза: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. – Курган, 1979. – С.252-256.

56. Илизаров Г.А. Опыт применения спиц Киршнера, покрытых платиной, при чрескостном остеосинтезе / Г.А.Илизаров [и др.] // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1982. – № 1. – С.26-29.

57. Илизаров Г.А., Девятов А.А., Швед С.И. Чрескостный остеосинтез диафизарных переломов бедренной кости у лиц пожилого и старческого возраста: методические рекомендации. – Курган, 1979. – 30 с.

58. Использование углеродных наноструктурных имплантатов для замещения пострезекционных дефектов при опухолевых и кистозных поражениях костей: клинические рекомендации / сост.: В.Л.Скрябин, А.С.Денисов. – Пермь, 2014. – 20 с.

59. Использование углеродных наноструктурных имплантатов для замещения посттравматических дефектов при внутрисуставных переломах проксимального отдела большеберцовой кости: клинические рекомендации / сост.: К.С.Сергеев, А.А.Гринь. – Тюмень, 2014. – 23 с.

60. Каплунов О.А. Чрескостный остеосинтез по Илизарову в травматологии и ортопедии: автореф.дис...д-ра мед.наук / О.А.Каплунов. – Курган, 2004. – 42 с.

61. Калита В.И., Комлев Д.И., Ткачев А.Г., Яркин В.В., Рухов А.В., Болотов С.Н. Физико-химические и механические свойства плазменных керметных покрытий с упрочняющей фазой, сформированной из углеродных нанотрубок // Физика и химия обработки материалов. – 2010. – №2. – С.34-39.

62. Карасев А.Г. Чрескостный остеосинтез по илизарову при лечении больных с двойными диафизарными переломами костей голени // Травматология и ортопедия России. – 2005. – № 2. – С.13-16.

63. Карчебный Н.Н., Зоря В.И. Костно-цементный остеосинтез переломов костей конечностей у лиц с остеопорозом // Высокие технологии в травматологии и ортопедии: организация, диагностика, лечение, реабилитация, образование: материалы Первого съезда травматологов-ортопедов Уральского федерального округа, Екатеринбург, 1-3 июня 2005 г. – Екатеринбург: Издат.дом «Автограф», 2005. – С.272-273.

64. Карлов А.В. Остеосинтез конструкциями с биоинертным покрытием // Международный конгресс «Человек и его здоровье. Травматология, ортопедия, протезирование, биомеханика, реабилитация инвалидов», 2-5 декабря 1997 года: материалы конгресса. – СПб., 1997. – С.41-42.

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

66. Климовицкий В.Г., Черныш В.Ю., Лафи Х., Танцюра В.П. Анализ критериев выбора способа остеосинтеза внесуставных переломов костей голени (ретроспективное исследование) // Травма. – 2013. – Т.14, № 1. – С.43-46.

67. Кобзев Э.В., Дубровин Г.М. Агрессия в системе «имплантат-кость» // VI съезд травматологов и ортопедов России. 9-12 сентября 1997 года, Нижний Новгород: тезисы докладов. – Нижний Новгород, 1997. – С.405.

68. Копысова В.А., Городилов В.А., Кишкарев В.В. Экспериментальное исследование остеосинтеза фиксаторами из пористого никелида титана // Актуальные вопросы имплантологии и остеосинтеза. – Новокузнецк, 2000. – С.27-29.

69. Корецкий В.Н. Применение наkostных фиксаторов с электретным покрытием при лечении замедленной консолидации и ложных суставов длинных костей // Человек и его здоровье: материалы 8 Российского национального конгресса, 24-28 ноября 2003 года. – СПб., 2003. – С.53.

70. Корж Н.А., Горидова Л.Д. Остеопороз и особенности хирургического лечения переломов // Проблемы остеологии: научно-практический журнал. – 2001. – Т.4, № 1-2. – С.77-78.

71. Корж Н.А., Дедух Н.В., Горидова Л.Д. Остеопороз при ортопедической патологии: клиника, диагностика и лечение // Проблемы остеологии: научно-практический журнал. – 1999. – Т.2, № 3. – С.28-34.

72. Корж Н.А., Герасименко С.И., Климовицкий В.Г. Распространенность переломов костей и результаты их лечения в Украине (клинико-эпидемиологическое исследование) // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. – № 3. – С.26-35.

73. Коротких Н.Г., Степанов И.В., Ларина О.А., Станислав И.Н. Применение минипластин из титана с покрытием из наноструктурного гидроксиапатита в комплексном лечении переломов нижней челюсти // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т.18, № 2. – С.356-357.

74. Котельников Г.П., Яшков А.В., Панкратов С.А. Новое в лечении посттравматического локального остеопороза // Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии: тезисы II научно-практической конференции с международным участием, Москва, 12-13 февраля 2003 г. – М.: ЦИТО, 2003. – С.99-100.

75. Крамаров А.Н. Несвободная костная пластика на мобильной сосудисто-нервной ножке при лечении атрофических ложных суставов и несросшихся

переломов большеберцовой кости: автореф. дис....канд.мед.наук / А.Н.Крамаров. – М., 1997. – 23 с.

76. Кривенко С.Н., Родзин А.А. Анализ структуры множественных переломов длинных костей конечностей // Диагностика и лечение политравм: IV пленум Российской ассоциации ортопедов-травматологов: материалы Всероссийской конференции, 8-10 сентября 1999 г. – Ленинск-Кузнецкий, 1999. – С.7.

77. Кузнецова О.А. Лечение ложных суставов длинных костей нижних конечностей на фоне регионарного остеопороза: автореф. дис....канд. мед.наук / О.А.Кузнецова. – М., 2010. – 24 с.

78. Кузнецова О.А., Гюльназарова С.В., Зельский И.А. Эффективность препарата остеогенон[®] при лечении пациентов с псевдоартрозами, осложненными иммобилизационным остеопорозом // Вестник травматологии и ортопедии Урала. – 2013. – Т.7, № 1-2 (7). – С.30-34.

79. Куликович Ю.Н., Дзяк Г.В., Ильина О.Б. Опыт безмедикаментозного лечения остеопороза // Проблемы остеологии. – 1999. – Том 2, № 3. – С.119.

80. Кутепов С.М., Волокитина Е.А., Гилев М.В., Антониади Ю.В. Первый клинический опыт применения углеродных наноструктурных имплантантов в лечении внутрисуставных импрессионных переломов // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2015. - №4. – С.46-50

81. Кучиев А.Ю. Применение гипербарической оксигенации при лечении ложных суставов трубчатых костей, осложненных остеопорозом: автореф.дис... канд.мед. наук / А.Ю.Кучиев. – Новосибирск, 2008. – 26 с.

82. Лазарев А.Ф., Родионова С.С., Солод Э.И. Особенности лечения переломов проксимального отдела бедренной и плечевой костей на фоне остеопороза // II Российский конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы. – Ярославль: Литера, 2005. – С.104.

83. Лазарев А.Ф., Солод Э.И., Родионова С.С. Перкутанный остеосинтез переломов на фоне остеопороза в комплексе с патогенетически обоснованной медикаментозной терапией // Российский конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы, 20-22 октября 2003, Москва, Россия. – Ярославль: Литера, 2003. – С.167.

84. Леонова С.Н. Остеопороз при лечении переломов // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: 3 конференция с международным участием, 14-15 февраля 2006 года: тезисы. – М., 2006. – С.52-53.

85. Леонова С.Н., Рехов А.В., Очиров И.А., Золотарев А.В. Зависимость сроков сращения диафизарных переломов голени, осложненных хроническим остеомиелитом, от минеральной плотности костной ткани // Высокие технологии в травматологии и ортопедии: организация, диагностика, лечение, реабилитация, образование: материалы Первого съезда травматологов-ортопедов Уральского федерального округа, Екатеринбург, 1-3 июня 2005 г. – Екатеринбург: Издат.дом «Автограф», 2005. – С.278.

86. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. – 2011. - № 2. – С 3-6.

87. Ли А.Д., Баширов Р.С. Руководство по чрескостному компрессионно-дистракционному остеосинтезу // Томск: Изд-во «Красное знамя», 2002. – 79 с.

88. Лузянин В.Б., Киселев В.В. Лечение переломов лучевой кости в типичном месте // Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии: тезисы научно-практической конференции с международным участием, Москва, 16-17 февраля 2000 г. – М.: ЦИТО, 2000. – С.108.

89. Лукьянченко В.В., Малясова М.Г. Металлы в имплантологии // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2010. – № 3. – С.130-132.

90. Макарова Э.Б., Захаров Ю.М., Рубштейн А.П. Особенности метаболических процессов в костной ткани при использовании композитных

имплантатов из пористого титана с алмазоподобным нанопокрытием // Гений ортопедии. – 2012. – № 3. – С.147-149.

91. Маликов М.Х., Курбанов У.А., Давлатов А.А. Пересадка васкуляризированных костных трансплантатов при травматических дефектах и ложных суставах костей верхней конечности // Новости хирургии. – 2012. – Т.20, № 5. – С.82-90.

92. Малышкина С.В., Дедух Н.В., Белоус В.А., Попова Н.Г. Бактерицидные качества покрытий на основе диоксида титана и их биосовместимость (исследование *in vitro*) // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т.9, № 1. – С.78-81.

93. Мамаев В.И. Оптимизация хирургического лечения последствий переломов костей с использованием прогностических алгоритмов: автореф.дис...д-ра мед.наук / В.И.Мамаев. – Курган, 2010. – 44 с.

94. Манирамбона Ж.К., Шакирова Ф.В., Ахтямов И.Ф., Гатина Э.Б. Экспериментальное исследование эффективности применения имплантатов с покрытиями на основе сверхтвердых соединений // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2013. – Т.215. – С.218-221.

95. Марков А.А., Сергеев К.С., Архипенко В.И., Игнатов В.П., Твердохлебов С.И., Бычков В.Г., Машкин А.М. Экспериментальное подтверждение эффективности применения биоактивных имплантатов с кальций - фосфатным покрытием в операциях с доказанным влиянием на регенерацию костной ткани в периимплантационной зоне // Медицинская наука и образование Урала. - 2015. - Т. 16, № 2-1 (82). - С. 32-35.

96. Марова, Е.И. Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 1. – С.8-12.

97. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М., 1988. – 256 с.

98. Миронов С.П., Кораблева Н.Н. Поликлиническая реабилитация больных с несросшимися переломами длинных костей конечностей // Травматология и ортопедия XXI века: сборник тезисов докладов VIII съезда травматологов-ортопедов России, Самара, 6-8 июня, 2006. – Самара: «Офорт», 2006. – Том 1. – С.92-93.

99. Миронов С.П. Остеопороз как медико-социальная проблема // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: 3 конференция с международным участием, 14-15 февраля 2006 года: тезисы. – М., 2006. – С.3.

100. Миронов С.П., Какорина Е.П., Андреева Т.М., Огрызко Е.В. Состояние травматолого-ортопедической помощи населению Российской Федерации // Вестник травматологии и ортопедии им.Н.Н.Приорова. – 2007. – № 3. – С.3-10.

101. Миронов С.П., Родионова С.С. Современное состояние проблемы остеопороза // Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии: тезисы II научно-практической конференции с международным участием, Москва, 12-13 февраля 2003 г. – М.: ЦИТО, 2003. – С.3-5.

102. Миронов С.П. Углеродные нано-структурные имплантаты - инновационный продукт для травматологии и ортопедии. Часть I: результаты экспериментальных исследований. / С.П. Миронов, В.И. Шевцов, Н.А. Кононович, М.А. Степанов, Е.Н. Горбач, Г.Ш. Голубев, К.С. Сергеев, В.И. Архипенко, А.А. Гринь, В.Л. Скрябин, Л.Б. Резник, В.Д. Шатохин, А.А. Баймуратов // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 2015. - № 3. – С.46-53.

103. Муралёва Н.А., Садовой М.А., Колосова Н.Г. Особенности развития остеопороза у преждевременно стареющих крыс oхус // Успехи геронтологии. – 2010. – Т.23, № 2. – С.233-242.

104. Мухаметов У.Ф., Вагапова В.Ш., Рыбалко Д.Ю. Сравнительная характеристика результатов применения имплантатов из титановых сплавов

различной модификации в травматологии и ортопедии // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т.7, № 5. – С.68-71.

105. Науменко Л.Ю., Носивец Д.С. Преимущества одноплоскостного аппарата внешней фиксации с шаровым шарниром в лечении пациентов с полными внутрисуставными переломами дистального метаэпифиза плечевой кости. // Гений ортопедии. – 2009. – № 2. – С.99-103.

106. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. – СПб.: Сотис, 2000. – С.173.

107. Никитинская О.А. Роль кортикальной кости и ее микроструктуры в прочности кости // Consilium Medicum. – 2010. – Т.12, № 2. – С.132-135.

108. Новоселов К.А., Хрулев В.Н., Анисимова Л.О., Засульский Ф.Ю., Шаболдо О.П. Реакция костной ткани на имплантацию конструкций из никелида титана в эксперименте // VI съезд травматологов и ортопедов России. 9-12 сентября 1997 года, Нижний Новгород: тезисы докладов. – Нижний Новгород, 1997. – С.432.

109. Нурлыгаянов Р.З. Остеосинтез переломов при остеопорозе // Российский конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы, 20-22 октября 2003, Москва, Россия. – Ярославль: Литера, 2003. – С.168.

110. Оганов В.С., Богомолов В.В. Костная система человека в условиях невесомости. Обзор результатов исследований, гипотезы и возможность прогноза состояния в длительных (межпланетных) экспедициях // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2009. – Т.43, № 1. – С.3-12.

111. Оганов В.С. Возможные механизмы развития остеопении при гипокинезии // Остеопороз и остеопатии. – 1998. – № 2. – С.7-9.

112. Оганов В.С., Новиков В.Е., Котов С.А. Экспериментальная остеопения // II Российский конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы, 28 сентября 1 октября 2005 г., г. Ярославль. – Ярославль: Литера, 2005. – С.43-44.

113. Оганов В.С., Новиков В.Е., Рахманов А.С. Роль иммобилизации в патогенезе остеопороза // Рос. конгресс по остеопорозу: научная программа и тезисы. – Ярославль: Литера, 2003. – С.39.
114. Омельчук В.П. Влияние на кость силовых воздействий, создаваемых аппаратом для чрескостного остеосинтеза: автореф. дис.... канд. мед. наук / В.П. Омельчук. – Киев, 1991. – 22 с.
115. Оноприенко Г.А. Оперативное лечение переломов и ложных суставов проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза / Г.А. Оноприенко, О.Ш. Буачидзе, М.Е. Сергеев [и др.] // 40 лет клинике костной патологии взрослых: тезисы научно-практической конференции «Настоящее и будущее костной патологии», Москва, Россия, 17-18 апреля 1997 г. – М.: ЦНИИТО им. Н.Н. Приорова, 1997. – С.112-114.
116. Осипенко А.В., Трифонова Е.Б. Иммобилизационный остеопороз (патогенез, моделирование, принципы диагностики и лечения). – Екатеринбург, 2013. – 245 с.
117. Павлов Д.В., Горин В.В., Королев С.Б. Особенности интрамедуллярной фиксации при лечении диафизарных ложных суставов костей голени после чрескостного и погружного остеосинтеза // Вопросы травматологии и ортопедии. – 2012. – № 1. – С.11-13.
118. Павлова Т.В., Мезенцев Ю.А., Павлова Л.А., Кривецкий В.В., Павлов И.А., Паначев С.В. Морфофункциональное состояние костной ткани при введении коллагеново-гидроксиапатитных нанокомпозитов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2009. – Т.59, № 7. – С.28-33.
119. Пат. 2391064 РФ, МПК А 61 В 17 56. Способ остеосинтеза эпифизарных и метафизарных переломов костей на фоне остеопороза шурупами с блокированием / Р.З. Нурлыгаянов, В.Н. Мельников; заявитель и патентообладатель ГОУ ВПО БГМУ РОСЗДРАВА. – № 2009124499/14; заявл. 26.06.2009; опубл. 10.06.2010, Бюл. № 16.

120. Плотников И.А., Бондаренко А.В. Осложнения интрамедуллярного блокируемого остеосинтеза диафизарных переломов бедра у пациентов с политравмой // Политравма. – 2012. – № 1. – С.15-20.
121. Поворознюк В.В., Макогончук А.В. Влияние системного остеопороза на репаративную регенерацию костной ткани // Травма. – 2013. – Т.16, № 2. – С.59-62.
122. Поворознюк В.В., Макогончук А.В. Посттравматическая остеопения при переломах длинных трубчатых костей // Травма. – 2014. – Т.15, № 2. – С.25-28.
123. Поворознюк, В.В. Остеопороз на Украине / В.В.Поворознюк, Е.П.Подрушняк, Е.А.Орлова [и др.]. – Киев: Здоров'я, 1995. – 47 с.
124. Полуэктов Л.В., Говоров Н.Н., Иванова С.Ф. О профилактике воспаления осложнений в области спиц при компрессионно-дистракционном остеосинтезе // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1978. – № 2. – С.67-68.
125. Простяков И.В., Моруков Б.В., Моруков И.Б. Динамика изменений минеральной плотности и структурной организации костной ткани космонавтов до и после космического полета // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2010. – Т.44, № 3. – С.24-28.
126. Рак А.В., Ефимов В.Н., Малинин В.Л., Горохова Э.А. Хирургическая тактика при оперативном лечении переломов проксимального отдела бедренной кости, осложненных остеопорозом // Диагностика, профилактика и лечение остеопороза в ортопедии и травматологии: тезисы докладов симпозиума-семинара. – СПб.: Рос. НИИТО им. Вредена, 1999. – С.50-52.
127. Резник Л.Б., Стасенко И.В. Применение наноуглеродных имплантов при замещении постостеомиелитических дефектов длинных костей (экспериментальное исследование) // Журнал клинической и экспериментальной ортопедии им. Г.А. Илизарова. – 2015. - № 3. – С. 95-96.

128. Решетников А.Н. Оптимизация лечения больных с ложными суставами и дефектами длинных костей нижних конечностей (клинико-экспериментальное исследование): автореф.дис...д-ра мед. наук / А.Н. Решетников. – Самара, 2005. – 43 с.

129. Решетников А.Н. Результаты комплексного лечения больных с ложными суставами шейки бедренной кости / А.Н. Решетников, Н.Х. Бахтеева, М.В. Горякин [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т.17, № 4. – С. 102-106.

130. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Дж. Остеопороз. – М., СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», Невский диалект, 2000. – 560 с.

131. Родионова С.С. Качество костной ткани как фактор риска переломов при остеопорозе (тезисы лекции) // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: 3 конференция с международным участием, 14-15 февраля 2006 года: тезисы. – М., 2006. – С.4.

132. Родионова С.С., Соколов В.А., Колондаев А.Ф., Марков С.А. Ксидифон: опыт применения при заболеваниях опорно-двигательного аппарата (обзор литературы и собственные данные) // Остеопороз и остеопатии. – 2001. – № 1. – С.38-41.

133. Ролик А.В., ВУоронцов П.М. Лечение внутрисуставных переломов шейки бедренной кости на фоне остеопороза // Проблеми остеології: науково-практичний журнал. – 2001. – Том 4, № 1-2. – С.139-140.

134. Романенко К.К. Несросшиеся диафизарные переломы длинных костей (факторы риска, диагностика, лечение): автореф.дис... канд.мед.наук / К.К.Романенко. – Харьков, 2002. – 20 с.

135. Рубштейн А.П., Макарова Э.Б., Трахтенберг И.Ш., Близнач Д.Г. Влияние углеродных алмазоподобных пленок и наночастиц гидроксипатита на остеointеграционные свойства пористых титановых имплантатов // Нанотехника. – 2011. – № 3. – С.73-81.

136. Рыбачук О.И., Калашников А.В. Диагностика и лечение сопутствующего остеопороза у больных с переломами костей конечностей // 40 лет клинике костной патологии взрослых ЦНИИТО: тезисы научно-практической конференции, 17-18 апреля 1997 г. – М., 1997. – С.122-123.

137. Рыбачук О.И., Калашников А.В. Остеопороз у больных с нарушением сращения переломов костей // Проблемы остеопороза в травматологии и ортопедии: тезисы научно-практической конференции с международным участием, Москва, 16-17 февраля 2000 г. – М.: ЦИТО, 2000. – С.122.

138. Сафронов А.А., Никитенко В.И., Ильичев Л.Л., Насыров А.Г. Защитное покрытие нитридом титана фиксаторов для остеосинтеза // Ортопедия, травматология и протезирование. – 1991. – № 4. – С.63-65.

139. Свешников А.А. Алгоритм для максимальной активности репаративного костеобразования при чрескостном остеосинтезе // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 7. – С.177-185.

140. Сергеев К.С. Межтеловой спондилодез с использованием углеродных наноструктурированных имплантатов при травмах позвоночного столба: клинические рекомендации / сост.: К.С.Сергеев. – Тюмень, 2014. – 25 с.

141. Ситников В.П., Шилько С.В., Хусам Э.Р., Надыров Э.А., Казаченко В.П., Джайнакбаев Н.Т. Возможности использования протезов на основе модифицированного фторопласта с алмазоподобным нанопокрытием в хирургии уха (экспериментальное исследование) // Вестник оториноларингологии. – 2014. – № 3. – С.20-23.

142. Скрыбин В.Л. Новые углеродные материалы в реконструктивной хирургии костей и суставов: автореф.дис. ... д-ра мед. наук / В.Л. Скрыбин. - Пермь, 2010. – 32 с.

143. Слободской А.Б., Морозов В.П., Норкин И.А., Попов А.Ю., Кирсанов В.А. Современные технологии чрескостного остеосинтеза переломов

костей конечностей с позиций механизмов смещения отломков. – Саратов: Изд-во Сар.МУ, 2006. – 190 с.

144. Соколова И.М., Ласка В.Л., Комлев А.Е. Методика формирования электретных свойств из окиси тантала на фиксаторах для остеосинтеза // Материалы науч.-практ. конференции «Внутренний остеосинтез. Проблемы и перспективы развития». – СПб, 1995. – С.79.

145. Соколова М.Н. Лечение больных с дефектами и ложными суставами костей предплечья методом чрескостного остеосинтеза: автореф.дис. ... канд. мед. наук / М.Н.Соколова. – Курган, 2011. – 24 с.

146. Соломин Л.Н. Основы чрескостного остеосинтеза аппаратом Г.А.Илизарова: монография. – СПб.: ООО «МОРСАР А.В.», 2005. – 544 с.

147. Способ увеличения массы кости при переломах: пособие для врачей / МЗ РФ ГУН ЦИТО им.Н.Н.Приорова; сост.: С.С.Родионова, А.Ф.Колондаев, В.А.Соколов, Т.А.Матковская. – М., 2003. – 12 с.

148. Стецула В.П., Веклич В.В. Основы управляемого чрескостного остеосинтеза. – М.: Медицина, 2003. – 224 с.

149. Стецула В.И., Девятков А.А. Чрескостный остеосинтез в травматологии. – Киев: Здоров'я, 1987. – 61 с.

150. Суханов А.В., Аврунин А.С., Корнилов Н.В. Перестройка костной ткани после нарушения целостности костей // Морфология. –1997. – № 6. – С.82-87.

151. Сытин Л.В., Копысова В.А., Светашов А.Н., Шашков В.В. Анализ эффективности применения конструкций в лечении больных с псевдоартрозами бедренной кости // Вестник новосибирского государственного университета. Серия: биология, клиническая медицина. – 2011. – Т. 9, № 1. – С.192-198.

152. Сытин Л.В., Цыганов А.А., Петряков М.Н., Агафонов Н.Е., Лыжин С.А., Петюшкин В.Н. Методы восстановительного хирургического

лечения больных с дефектами и ложными суставами бедра // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.100, № 1. – С. 82-85.

153. Титов Р.С., Клюквин И.Ю., Филиппов О.П., Ваза А.Ю., Сластинин В.В. Использование гидроксиапатита в лечении больных с переломами шейки бедренной кости // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2012. – № 4. – С.22-25.

154. Трифонова Е.Б. Метаболическая концепция иммобилизационного остеопороза // Вестник травматологии и ортопедии им. В.Д.Чаклина. – 2010. – № 3. – С.75-80.

155. Трифонова Е.Б. Особенности костного ремоделирования после закрытого distractionного остеосинтеза в условиях сниженной минеральной плотности костной ткани // Медицинская наука и образование Урала. – 2011. – Т.12, № 2. – С.101-104.

156. Улащик В.С., Сорока Н.Ф. Остеопороз и физические методы лечения // Здоровоохранение (Минск). – 2011. – № 3. – С.29-37.

157. Филиппенко В.А., Бондаренко С.Е., Мезенцев В.А., Ашукина Н.А. Применение современных биоматериалов для пластики костных дефектов вертлужной впадины при эндопротезировании тазобедренного сустава // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2011. – № 4 (585). – С.24-28.

158. Хелимский А.М., Либерман С.Б. К вопросу о реакции костной ткани на спицы Киршнера в аппаратах Илизарова // Чрескостный компрессионный, distractionный и компрессионно-distractionный остеосинтез в травматологии и ортопедии. – Челябинск: Южно-Уральское книжное издательство, 1976. – Вып.2. – С.130-133.

159. Челноков А.Н., Виноградский А.Е. Закрытый интрамедуллярный блокирующий остеосинтез в лечении несращений длинных трубчатых костей // Здоровоохранение Башкортостана: спец. выпуск. – 2004. – № 6. – С.86-87.

160. Черницына Н.В., Нененко Н.Д., Кучин Р.В. Оценка минеральной плотности костной ткани скелета спортсменов различных специализаций

методом двухэнергетической рентгенографической абсорбциометрии // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. – 2014. – № 4 (33). – С.133-139.

161. Черныщ В.Ю., Антонов А.А., Лавриненко О.В., Евтеев Р.Е. Особенности применения метода чрескостного остеосинтеза при лечении переломов длинных костей у пострадавших с остеопорозом // Проблема остеопороза в травматологии и ортопедии: IV конференция с международным участием, Москва, 11-12 февраля 2009. – С. 270-272.

162. Чилингаришвили Т.Г. Клинико-экспериментальное обоснование применения фтор электрофореза при посттравматическом остеопорозе: автореф.дис... канд.мед.наук / Т.Г.Чилингаришвили. – Тбилиси, 1990. – 145 с.

163. Шайхалиев А.И. Действие новых композиций на восстановление костных дефектов у крыс в эксперименте / А.И.Шайхалиев, Г.М.Стрецкий, М.С.Краснов [и др.] //Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9-2. – С.271-276.

164. Шаповалов В.М., Хоминец В.В., Михайлов С.В., Шакурн Д.А., Фоос И.В. Ошибки и осложнения при выполнении внутреннего остеосинтеза у больных с переломами длинных костей конечностей // Военно-медицинский журнал. – 2014. – Т.335, № 1. – С.25-30.

165. Шаповалов В.М., Губочкин Н.Г., Микитюк С.И. Формирование кровоснабжаемых костных трансплантатов и их использование для лечения ложных суставов и дефектов костей // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2013. – Т.172, № 4. – С. 063–067.

166. Шахт Е., Дукас Л., Риччи Ф. Комбинированное лечение остеопороза: бисфосфонаты и аналоги d-гормона // Фарматека. – 2011. – № 16. – С.56-63.

167. Швец В.Н. Динамика иммобилизационного остеопороза у крыс / В.Н.Швец [и др.] // Космическая биология и авиакосмическая медицина. – 1988. – Том 22, № 5. – С.51-55.

168. Шевцов В.И. Возрастные изменения минеральной плотности костей скелета / В.И.Шевцов, А.А.Свешников, Е.Н.Овчинников [и др.] // Гений ортопедии. – 2004. – № 1. – С.24-34.

169. Шевцов В.И. Изменение минеральной плотности костной ткани при удлинении культей стопы методом чрескостного остеосинтеза / В.И.Шевцов, А.А.Свешников, Г.Р.Исмаилов [и др.] // Гений ортопедии – 2002. – № 4. – С.41-46.

170. Шевцов В.И., Макушин В.Д., Куфтырев Л.М. Дефекты костей нижней конечности. Чрескостный остеосинтез по методикам Российского научного центра «ВТО» им. академика Илизарова. – Курган.: Зауралье, 1996. – 504 с.

171. Шевцов В.И. Конспект врача. Углерод- новые грани его использования в медицине./ В.И.Шевцов, А.Ю.Мушкин, К.С.Сергеев, В.Л.Скрябин, В.Д.Шатохин, О.Н.Эргашев // Медицинская газета. – 2014.- №86. - с.7 - 10.

172. Шевцов В.И. О перспективах использования наноматериалов в лечении повреждений и заболеваний тканей опорно-двигательной системы / В.И. Шевцов, Е.А. Волокитина, С.Н. Лунева, О.Л. Гребнева, [и др.] // Гений ортопедии. - 2008. - №4. - С.26-31.

173. Шестаков В.П., Чернякина Т.С., Свинцов А.А., Овчаренко С.А. Состояние и динамика первичной инвалидности населения Российской Федерации // Вестн.Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова. – 2007. – №1 (8). – С.7-18.

174. Agashe M.V., Song S.H., Refai M.A., Park K.W., Song H.R. Congenital pseudarthrosis of the tibia treated with a combination of Ilizarov's technique and intramedullary rodding // Acta Orthop. – 2012. – Oct. – Vol.83 (5). – P.515-22.

175. Ali F., Saleh M. Treatment of distal femoral nonunions by external fixation with simultaneous length and alignment correction // *Injury*. – 2002. – Mar. – Vol.33, № 2. – P.127-134.
176. Anderson D.E. Improved osseointegration of calcium phosphate-coated external fixation pins. Studies in calves / D.E.Anderson, G.St-Jean, D.C.Richardson [et al.] // *Acta Orthop.Scand*. – 1997. – Dec. – Vol.68 (6). – P.571-576.
177. Assaker R., Zairi F. Failed back surgery syndrome: To re-operate or not to re-operate? A retrospective review of patient selection and failures // *Neurochirurgie*. – 2015. – Feb 4. – Vol.61(S1). – P.77-82.
178. Baik K. Y. Carbon Nanotube Monolayer Cues for Osteogenesis / K.Y.Baik, S.Y.Park, K.Heo [et al.] // *Small*. – 2011. – Vol.7. – №. 6. – P.741-745.
179. Bandalović A. The Results of Internal Fixation of Proximal Humeral Osteoporotic Fractures with PHILOS Locking Plate / A.Bandalović, F.Cukelj, J.Knežević [et al.] // *Psychiatr Danub*. – 2014. – Dec. – Vol.26. – Suppl.2. – P.376-381.
180. Bara T., Sibiński M., Synder M. Own clinical experience with functional bracing for treatment of pseudarthrosis and delayed union of the tibia // *Ortop.Traum.Rehabil*. – 2007. – May-Jun. – Vol.9, № 3. – P.259-263.
181. Basbozkurt M. Ilizarov external fixation without removal of plate or screws: effect on hypertrophic and oligotrophic nonunion of the femoral shaft with plate failure. / M. Basbozkurt, M. Kurklu, Y. Yurttas [et al.] // *J.Orthop.Trauma*. – 2012. – Aug. – Vol. 26(8). – P.123-128.
182. Becker D.J., Kilgore M.L, Morrisey M.A. The Societal Burden of Osteoporosis // *Cur.Rheum.Reports*. – 2010. – June. – Vol.12. – Issue 3. – P.186-191.
183. Bernabei R., Martone A.M., Ortolani E., Landi F., Marzetti E. Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review // *Clin.Cases Miner Bone Metab*. – 2014. – Sep. – Vol.11(3). – P.201-207.

184. Brown Jacques P., Robert G. Josse. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // *CMAJ: The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada*. – November. – 2002. – № 12. – P.167.
185. Brinker M.R., O'Connor D.P. Ilizarov compression over a nail for aseptic femoral nonunions that have failed exchange nailing: a report of five cases // *J.Orthop.Trauma*. – 2003. – Nov-Dec. – Vol.17, № 10. – P.668-676.
186. Bumgardner J.D. The integration of chitosan-coated titanium in bone: an in vivo study in rabbits / Bumgardner J.D., Chesnutt B.M., Yuan Y. [et al.] // *Implant Dent*. – 2007. – Mar. – Vol.16(1). – P.66-79.
187. Cappellari F., Piras L, Panichi E, Ferretti A, Peirone B. Treatment of antebrachial and crural septic nonunion fractures in dogs using circular external skeletal fixation: a retrospective study // *Vet.Comp.Orthop.Traumatol*. – 2014. – Vol.27 (4). – P.297-305.
188. Carmeliet G., Vico L., Bouillon R. Space flight: a challenge for normal bone homeostasis // *Crit.Rev.Eukaryot.Gene Expr*. – 2001. – Vol.11, № 1-3. – P.131-144.
189. Chen G., Deng C., Li Y.P. TGF- β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation // *Int.J.Biol.Sci*. – 2012. – Vol.8 (2). – P.272-288.
190. Clauss M., Graf S., Gersbach S., Hintermann B., Ilchmann T., Knupp M. Material and biofilm load of K wires in toe surgery: titanium versus stainless steel // *Clin.Orthop.Relat.Res*. – 2013. – Jul. – Vol.471 (7). – P.2312-2317.
191. Coester L.M., Nepola J.V., Allen J., Marsh J.L. The effects of silver coated external fixation pins // *Iowa Orthop.J*. – 2006. – Vol.26. – P.48-53.
192. Collinge C.A., Goll G., Seligson D., Easley K.J. Pin tract infections: silver vs uncoated pins // *Orthopedics*. – 1994. – May. – Vol.17 (5). – P.445-448.
193. Cousins J.M. Muscle power and physical activity are associated with bone strength in older men: The osteoporotic fractures in men study / J.M.Cousins, M.A.Petit, M.A.Paudel [et al.] // *Bone*. – 2010. – Vol.47. – P.205-211.

194. Crowley D.J., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V. Femoral diaphyseal aseptic non-unions: is there an ideal method of treatment? // *Injury*. – 2007. – Oct. – Vol.38, № 10. – P.1224.
195. Cui F.Z., Li D.J. A review of investigations on biocompatibility of diamond-like carbon and carbon nitride films // *Surface and Coatings Technology*. – 2000. – Vol.131. – P.481-487.
196. Cukelj F. Computer representation of osteosynthesis stability in locking plates used for the treatment of osteoporotic proximal humerus fractures / F.Cukelj, J.Knežević, J.Kodvanj [et al.] // *PsychiatrDanub*. – 2014. – Dec. – Suppl 2. – P.370-375.
197. Demay M.B., Krane S.M. Osteomalacia and Rickets // *Endocrinology: Adult and Pediatric*. – Sixth Edition J. Larry Jameson and Leslie J. De Groot. – 2010. – Vol.70 (6). – P.1311-1329.
198. Dohin B., Kohler R. Masquelet's procedure and bone morphogenetic protein in congenital pseudarthrosis of the tibia in children: a case series and meta-analysis // *J.Child.Orthop*. – 2012. – Aug. – Vol.6 (4). – P.297-306.
199. Egol K.A., Paksima N., Puopolo S., Klugman J., Hiebert R., Koval K.J. Treatment of external fixation pins about the wrist: a prospective, randomized trial // *J.Bone Jt.Surg*. – 2006. – Feb. – Vol.88 (2). – P.349-354.
200. Eralp L., Kocaoglu M., Çakmak M., Özden V. A correction of windswept deformity by fixator assisted nailing: A REPORT OF TWO CASES // *British Editorial Society of Bone and Joint Surgery*. – 2004. – Sep. – Vol.86 (B7). – P.1065-1068.
201. Fávaro-Pípi E. Low-level laser therapy induces differential expression of osteogenic genes during bone repair in rats / E. Fávaro-Pípi, D.A. Ribeiro, J.U. Ribeiro [et al.] // *Photomed.Laser.Surg*. – 2011. – Vol.9. – P.311-317.
202. Feldman D.S., Shin S.S., Madan S., Koval K.J. Correction of tibial malunion and nonunion with six-axis analysis deformity correction using the Taylor Spatial Frame // *J.Orthop.Trauma*. – 2003. – Sep. – Vol.17, № 8. – P.549-554.

203. Fridoni M. Evaluation of the effects of LLLT on biomechanical properties of tibial diaphysis in two rat models of experimental osteoporosis by a three point bending test / M.Fridoni, R.Masteri Farahani, H.Nejati [et al.] // *Lasers.Med.Sci.* – 2015. – April – Vol.30. – Issue 3. – P.1117-1125.
204. Fukada E., Yasuda I. On the piezoelectric effect of bone // *J.Phys.Soc.Jpn.* – 1957. –Vol.12. – P.1158-1162.
205. Garbayo Marturet A.J., Tejero Ibáñez A., Repáraz Padrós F.J., Castaño Serrano A. Treatment of recalcitrant humeral nonunion in elderly patients // *An Sist. Sanit.Navar.* – 2014. – May-Aug. – Vol. 37 (2). – P. 257-264.
206. García-Cimbrelo E., Martí-González J.C. Circular external fixation in tibial nonunions // *Clin.Orthop.Rel.Res.* – 2004. – Feb. – № 419. – P.65-70.
207. Geada N., Mafra I., Barroso R., Franco J. Atypical Femoral Fractures and Bisphosphonates Treatment: Is it a Risk Factor? // *Acta Med.Port.* – 2014. – Nov-Dec. – № 27(6). – P.704-709.
208. Gulabi D., Erdem M., Cecen G.S., Avci C.C., Saglam N., Saglam F. Ilizarov fixator combined with an intramedullary nail for tibial nonunions with bone loss: is it effective? // *Clin.Orthop.Relat.Res.* – 2014. – Dec. – Vol. 472 (12). – P.3892-3901.
209. Ha K.Y., Park K.S., Kim S.I., Kim Y.H. Does bisphosphonate-based anti-osteoporosis medication affect osteoporotic spinal fracture healing? // *Osteoporos Int.* – 2015. – Jul. – P.1-6.
210. Hadji P. The Epidemiology of Osteoporosis — Bone Evaluation Study (BEST). An Analysis of Routine Health Insurance Data / P.Hadji, S.Klein, H.Gothe, B.Häussler [et al.] // *Dtsch.Arztbl.Int.* – 2013. – Vol.110 (4). – P.52-57.
211. Harshwal R.K., Sankhala S.S., Jalan D. Management of nonunion of lower-extremity long bones using mono-lateral external fixator-report of 37 cases // *Injury.* – 2014. – Mar. – Vol.45 (3). – P.560-567.

212. Horn J., Steen H., Terjesen T. Epidemiology and treatment outcome of congenital pseudarthrosis of the tibia // *J.Child.Orthop.* – 2013. – Mar. – Vol.7 (2). – P.157-166.
213. Iacobellis C., Berizzi A., Aldegheri R. Bone transport using the Ilizarov method: a review of complications in 100 consecutive cases // *Strategies Traum.Limb.Reconstr.* – 2010. – Apr. – Vol.5(1). – P.17-22.
214. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures // *Osteoporosis International.* – 2006. – Dec. – Vol.17. – Issue 12. – P.1726-1733.
215. Jung S.W., Shim S.B., Kim H.M., Lee J.H., Lim H.S. Factors that influence Reduction Loss in Proximal Humerus Fracture Surgery // *J.Orthop.Traum.* – 2014. – Dec. – Vol. 29(6). – P.276-282.
216. Kabata T. Reconstruction with distraction osteogenesis for juxta-articular nonunions with bone loss / T.Kabata, H.Tsuchiya, K.Sakurakichi [et al.] // *J.Trauma.* – 2005. – Jun. – Vol.58, № 6. – P.1213-1222.
217. Kalra G.D., Agarwal A. Experience with free fibula transfer with screw fixation as a primary modality of treatment for congenital pseudarthrosis of tibia in children – Series of 26 cases // *Indian J.Plast.Surg.* – 2012. – Sep. – Vol.45 (3). – P.468-477.
218. Karapınar H., Akgün U., Kazımoğlu C., Bulut T., Sener M. Ilizarov augmentation in the treatment of humeral shaft nonunions developing after failed intramedullary nailing // *Eklem.Hastalik.Cerrahisi.* – 2010. – Dec. – Vol.21 (3). – P.142-146.
219. Kessenich C.R. Nonpharmacological prevention of osteoporotic fractures // *Clin.Interv.Aging.* – 2007 – Vol. 2 (2). – P.263-266.
220. Kido S. Mechanical stress induced interleukin-11 expression to stimulate osteoblast differentiation / S.Kido, R.Kurfwakakido [et al.] // *Bone.* – 2009. – Vol.24. – P.1125-1132.

221. Kimura K., Sano K., Hashimoto T., Ozeki S. Vascularized genicular osseous-periosteal flap for pseudarthrosis of the proximal phalanx of the little finger: a case report // *Hand (N.Y.)*. – 2011. – Mar. – Vol.6 (1). – P.98-101.
222. Klaber Moffett J.A., Richardson P.H., Frost H., Osborn A. A placebo controlled double blind trial to evaluate the effectiveness of pulsed short wave therapy for osteoarthritic hip and knee pain // *Pain*. – 1996. – T.67, № 1. – P.121-127.
223. Ko C.Y. The effects of minimally invasive laser needle system on suppression of trabecular bone loss induced by skeletal unloading / C.Y. Ko, H. Kang, Y. Ryu [et al.] // *Lasers Med.Sci.* – 2013. – Vol.28. – P.1495-1502.
224. Kononovich N.A., Shevtsov V.I., Gorbach E.N., Medik V.A., Stogov M.V., Borzunov D.Y., Stepanov M.A. Experimental Study of Nanostructured Carbon Implants for Management of Circular Diaphyseal Long Bone Defects. // *Journal of Bone Reports & Recommendations*. - 2015. - Vol. 1. - P. 1-7.
225. Korompilias A.V., Lykissas M.G., Soucacos P.N., Kostas I., Beris A.E. Vascularized free fibular bone graft in the management of congenital tibial pseudarthrosis // *Microsurgery*. – 2009. – Vol.29. – P.346-352.
226. Kumar M.N., Ravindranath V.P., Ravishankar M. Outcome of locking compression plates in humeral shaft nonunions // *Indian.J.Orthop.* – 2013. – Mar. – Vol.47 (2). – P.150-155.
227. Kuo S.J., Su I.C., Wang C.J., Ko J.Y. Extracorporeal shockwave therapy (ESWT) in the treatment of atrophic non-unions of femoral shaft fractures // *Int.J.Surg.* – 2015. – Jul. – Vol.21. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijisu.2015.06.075>
228. Lai D. Reconstruction of juxta-articular huge defects of distal femur with vascularized fibular bone graft and Ilizarov's distraction osteogenesis / D.Lai, C.M.Chen, F.Y.Chiu [et al.] // *J.Trauma*. – 2007. – Jan. – Vol.62, № 1. – P.166-173.
229. Lakshmanan P., Ahmed S.M.Y., Dixit M.V., Reed M., Sher J.L. Infection rates after K-wire fixation for distal radius fractures // *Injury Extra*. – 2007. – April. – Vol.38. – Issue 4. – P.141.

230. Lethaby A., Temple J., Santy J., Pin site care for preventing infections associated with external bone fixators and pins // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2013. – Dec. – Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CD004551.pub3
231. Liao W.H. Concurrent improvement in biocompatibility and bioinertness of diamond-like carbon films with nitrogen doping / W.H. Liao, C.R. Lin, D.H. Wei [et al.] // *J.Biomed.Mater.Res.A*. – 2012. – Nov. – Vol.100 (11). – P.3151-3156.
232. Lieben L., Callewaert F., Bouillon R. Bone and Metabolism: A Complex Crosstalk // *Horm.Res.* – 2009. – Vol.1. – Suppl.1. – P.134-138
233. Lirani-Galvão A.P., Lazaretti-Castro M. Physical approach for prevention and treatment of osteoporosis // *Arq.Bras.Endocrinol.Metabol.* – 2010. – Mar. – Vol.54 (2). – P.171-178.
234. Liu W. Alkaline biodegradable implants for osteoporotic bone defects-importance of microenvironment pH / W. Liu, T. Wang, C. Yang [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2015. – Jul. – P.1-12.
235. Lo E.Y., Tseng S.S., Christiansen B.A., Lee M.A., Yoo B.J. Locking versus nonlocking construct in an osteoporotic, segmental fibula defect model // *Orthopedics*. – 2013. – Oct. – Vol. 36(10). – P.1262-1268.
236. MacLeod A.R., Simpson A.H., Pankaj P. Reasons why dynamic compression plates are inferior to locking plates in osteoporotic bone: a finite element explanation // *Comput.Methods Biomech.Biomed.Engin.* – 2015. – Dec. – Vol.18 (16). – P.1818-1825.
237. Massè A., Bruno A., Bosetti M., Biasibetti A., Cannas M., Gallinaro P. Prevention of pin track infection in external fixation with silver coated pins: clinical and microbiological results // *J.Biomed.Mater.Res.* – 2000. – Sep. – Vol.53 (5). – P.600-604.

238. Mateev M., Huang C., Imanaliev A., Ono S., Hyakusoku H., Ogawa R. Combining the external fixation and microsurgical osteoseptocutaneous flap transplantation methods for limb salvage // *Eplasty*. – 2012. – Vol.12. – P.16.
239. Mathieu L., Vialle R., Thevenin-Lemoine C., Mary P., Damsin J.P. Association of Ilizarov's technique and intramedullary rodding in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia // *J.Child.Orthop*. – 2008. – Vol.2. – P.449-455.
240. Melton III L.J. Эпидемиология переломов // *Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение*. – СПб.: БИНОМ Невский диалект, 2000. – С.249-272.
241. Molvik H., Khan W. Bisphosphonates and their influence on fracturehealing: a systematic review // *J.Bone Jt.Surg.Am*. – 2015. – Feb. – Vol.97 (3). – P. 208-215.
242. Morasiewicz L., Pomazkiew P., Koprowski P., Sobolewski R. Method of Compression – Distraction Osteogenesis in Treatment of Posttraumatic Bone Non-unions of Tibia // 3rd Meeting of the A.S.A.M.I International, May 27-29, Turkey. – Istanbul, 2004. – P.318.
243. Meister K., Segal D., Whitelaw G.P. The role of bone grafting in the treatment of delayed unions and nonunions of the tibia // *Orthop.Rev*. – 1990. – Mar. – Vol.19, № 3. – P.260-271.
244. Moroni A., Faldini C., Marchetti S., Manca M., Consoli V., Giannini S. Improvement of the bone-pin interface strength in osteoporotic bone with use of hydroxyapatite-coated tapered external-fixation pins. A prospective, randomized clinical study of wrist fractures // *J.Bone Jt.Surg.Am*. – May. – 2001. – Vol.83-A (5). – P.717-721.
245. Nadkarni B., Srivastav S., Mittal V., Agarwal S. Use of locking compression plates for long bone nonunions without removing existing intramedullary nail: review of literature and our experience // *J.Trauma*. – 2008. – Aug. – Vol.65, № 2. – P.482-486.

246. Nakahama K. Cellular communications in bone homeostasis and repair // *Cell Mol. Life Sci.* – 2010. – Vol.67 (23). – P.4001-4009.
247. Nishizuka T., Kurahashi T., Hara T., Hirata H., Kasuga T. Novel intramedullary-fixation technique for long bone fragility fractures using bioresorbable materials // *PLoS One.* – 2014. – Aug. – Vol.9 (8) doi: 10.1371/journal.pone.0104603
248. Nozawa D., Ishii T., Hirano A., Komiyama C., Ochiai N. Compressive osteosynthesis Ilizarov external fixator for pseudoarthrosis of long bones // 5th Meeting of the A.S.A.M.I. International, May 28-30, St. Petersburg. – Russia, 2008. – P.297.
249. Ogbemudia A.O., Bafor A., Edomwonyi E., Enemudo R. Prevalence of pin tract infection: the role of combined silver sulphadiazine and chlorhexidine dressing // *Niger J.Clin.Pract.* – 2010. – Sep. – Vol.13 (3). – P.268-271.
250. Oh J.K. Treatment of femoral and tibial diaphyseal nonunions using reamed intramedullary nailing without bone graft / J.K.Oh, J.H.Bae, C.W.Oh [et al.] // *Injury.* – 2008. – Aug. – Vol.39, № 8. – P.952-959.
251. Olivares R., Rodil S.E., Arzate H. In vitro studies of the biomineralization in amorphous carbon films//*Surface and Coatings Technology.* - 2004. -Vol.177-178. -P.758-764.
252. Olivares R., Rodil S.E., Arzate H. Osteoinduction properties of graphite-like amorphous carbon films evaluated in-vitro // *Diamond and Related Materials.* – 2007. – Vol.16. – P.1858-1867.
253. Oliveira D.E. Enhancement of in vitro osteogenesis on titanium by chemically produced nanotopography / D.E. Oliveira, S.F.Zalzal, M.M. Beloti [et al.] // *J.Biomed. Mat. Res. Part A.* – 2007. – Mar. – Vol.80 (3). – P.554-564.
254. Özkayin N., Aktuglu K., Alekberov C. Management of humeral nonunion with the Ilizarov external fixator // 5th Meeting of the A.S.A.M.I International, May 28-30, St. Petersburg. – Russia, 2008. – P.299.

255. Paley D. Ilizarov treatment of tibial nonunion with bone loss / D.Paley, M.A.Catagni, F.Argnani [et al.] // *Clin.Orthop.* – 1989. – Vol.241. – P.146-165.
256. Pannier S., Pejin Z., Dana C., Masquelet A.C., Glorion C. Induced membrane technique for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia: preliminary results of five cases // *J.Child.Orthop.* – 2013. – Dec. – Vol.7 (6). – P.477-485.
257. Park H.W. Ankle valgus deformity secondary to proximal migration of the fibula in tibial lengthening with use of the Ilizarov external fixator / H.W.Park, H.W.Kim, Y.H.Kwak, J.Y.Roh, J.J.Lee, K.S.Lee // *J.Bone Jt.Surg.Am.* – 2011. – Feb. – Vol.93(3). – P.294-302.
258. Patterson-Buckendahl P. Osteocalcin is a stress-responsive neuropeptide // *Endocr.Regul.Endocr.Regul.* – 2011. – Vol.45 (2). – P.99-110.
259. Priemel M. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients / M.Priemel, C. von Domarus, T.O.Klatte [et al.] // *J.Bone Miner.* – 2010. – Vol.25 (2). – P 305-312.
260. Piscitelli P., Auriemma R., Neglia C., Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects // *Eur.Rev.Med.Pharmacol.Sci.* – 2014. – Dec. – Vol.18(24). – P.3788-3796.
261. Pizà G., Caja V.L., González-Viejo M.A., Navarro A. Hydroxyapatite-coated external-fixation pins. The effect on pin loosening and pin-track infection in leg lengthening for short stature // *J.Bone Jt.Surg.Br.* – 2004. – Aug. – Vol.86 (6). – P.892-897.
262. Placzek R., Ruffer M., Deuretzbacher G., Heijens E., Meiss A.L. The fixation strength of hydroxyapatite-coated Schanz screws and standard stainless steel Schanz screws in lower extremity lengthening: a comparison based on a new torque

value index: the fixation index // Arch.Orthop.Traum.Surg. – 2006. – Aug. – Vol.126 (6). – P.369-373.

263. Pommer A., Muhr G., Dávid A. Hydroxyapatite-coated Schanz pins in external fixators used for distraction osteogenesis: a randomized, controlled trial // J.Bone Jt.Surg.Am. – Jul. – 2002. – Vol.84-A (7). – P.1162-1166.

264. Roetman B., Scholz N., Muhr G., Möllenhoff G. Augmentive plate fixation in femoral non-unions after intramedullary nailing. Strategy after unsuccessful intramedullary nailing of the femur // Z.Orthop.Unfall. – 2008. – Sep-Oct. – Bd.146, H.5. – S.586-590.

265. Rozbruch S.R., Pugsley J.S., Fragomen A.T., Ilizarov S. Repair of tibial nonunions and bone defects with the Taylor Spatial Frame // J.Orthop.Trauma. – 2008. – Feb. – Vol.22, № 2. – P.88-95.

266. Richter H. Dynamization at the near cortex in locking plate osteosynthesis by means of dynamic locking screws: an experimental study of transverse tibial osteotomies in sheep / H.Richter, M.Plecko, D.Andermatt [et al.] // J.Bone Jt.Surg.Am. – 2015. – Feb. – Vol.4, № 97(3). – P.208-215.

267. Rodriguez-Merchan E.C., Gomez-Castresana F. Internal fixation of nonunions // Clin.Orthop.Rel.Res. – 2004. – Feb. – № 419. – P.13-20.

268. Russell L.A. Osteoporosis and Osteomalacia // Rheum.Dis.Clin.North.Am. – 2010. – Vol.36 (4). – P.665-680.

269. Sehmisch S. Effects of low-magnitude, high-frequency mechanical stimulation in the rat osteopenia model / S.Sehmisch, R.Galal, L.Kolios [et al.] // Osteoporos Int. – 2009. – Dec. – Vol. 20 (12). – P.1999-2008.

270. Seybold D. Deformity correction of post-traumatic tibial non-unions using the Taylor Spatial Frame / D.Seybold, J.Gessmann, L.Ozokyay [et al.] // Z.Orthop.Unfall. – 2009. – Jan-Feb. – H.147, № 1. – S.26-31.

271. Schafer A.L. Change in undercarboxylated osteocalcin is associated with changes in body weight, fat mass, and adiponectin: parathyroid hormone (1-84) or alendronate therapy in postmenopausal women with osteoporosis (the PaTH study)

/ A.L.Schafer, D.E.Sellmeyer, A.V.Schwartz [et al.] // J.Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Dec. – Vol.96(12). – P.1982-1989.

272. Scola A., Ebhard F., Dehner C., Röderer G. The PFNA Augmented in Revision Surgery of Proximal Femur Fractures // Open Orthop.J. – 2014. – Jul. – Vol.11, № 8. –P.232-236.

273. Snurr R.Q., Yazaydin A.Ö., Dubbeldam D., Frost H. Molecular modeling of adsorption and diffusion in metal-organic frameworks // Metal-Organic.Frameworks: Design and Application. – 2010. – P.313-339.

274. Soininen A., Tiainen V.M., Konttinen Y.T., van der Mei H.C., Busscher H.J., Sharma P.K. Bacterial adhesion to diamond-like carbon as compared to stainless steel // J.Biomed.Mater.Res.B.Appl.Biomater. – 2009. – Aug. – Vol.90 (2). – P.882-885.

275. Soininen A., Kaivosoja E., Sillat T., Virtanen S., Konttinen Y.T., Tiainen V.M. Osteogenic differentiation on DLC-PDMS-h surface // J.Biomed.Mater.Res.B. Appl. Biomater. – 2014. – Feb. – Vol.27. doi: 10.1002/jbm.b.33125.

276. Solomin L.N. Non-unions, pseudoarthroses and Long –Bone Defects. // Solomin L.N., Shevtsov V.I., Borsunov D.J [et al.] //The Basic Principles of External Skeletal Fixation using the Ilizarov and other Devices. – Springer Verlag. – 2013. - P.841 - 894.

277. Sulaiman A.R., Simbak N., Wan Ismail W.F., Wan Z., Halim A.S. Breakage of an intramedullary rod after bone union in congenital pseudoarthrosis of the tibia: a report of two cases // J.Orthop.Surg. (Hong Kong). – 2011. – Aug. – Vol.19 (2). – P.250-253.

278. Tekin A.C., Esenyel C.Z., Cakar M., Esenyel M., Ozcan Y., Saygili M.S. Hyalonect in the treatment of pseudarthrosis // Acta Orthop.Traum.Turc. – 2013. – Vol.47 (6). – P.379-386.

279. Thabet A.M. Periosteal grafting for congenital pseudarthrosis of the tibia: a preliminary report / A.M.Thabet, D.Paley, M.Kocaoglu [et al.] //

Clin.Orthop.Relat.Res. – 2008. – Dec. – Vol.466 (12). – P.2981-2994. doi: 10.1007/s11999-008-0556-1.

280. Tian X., Jee W.S., Li X., Paszty C., Ke H.Z. Sclerostin antibody increases bone mass by stimulating bone formation and inhibiting bone resorption in a hindlimb-immobilization rat model // *Bone*. – 2011. – Feb. – Vol.48(2). – P.197-201.

281. Tsuchiya H. Innovative antimicrobial coating of titanium implants with iodine / H.Tsuchiya, T.Shirai, H.Nishida [et al.] // *J.Orthop.Sci.* – 2012. – Sep. – Vol.17(5). – P.595-604. doi: 10.1007/s00776-012-0247-3.

282. Vegt P., Muir J.M., Block J.E. The Photodynamic Bone Stabilization System: a minimally invasive, percutaneous intramedullary polymeric osteosynthesis for simple and complex long bone fractures // *Med.Devices (Auckl)*. – 2014. – Dec. – Vol.12, №7. – P.453-461. doi: 10.2147/MDER.S71790

283. Wang X.G., Wang X.Y., Wang W. Second treatment of bone nonunion of tibia due to infection after Ilizarov technique application: a case report // *Zhongguo Gu Shang*. – 2013. – Sep. – Vol.26 (9). – P.787-788.

284. Whedon G.D. Effect of weightlessness on mineral metabolism: metabolic studies of Skylab orbital space flights / G.D.Whedon, L.Lutwak, P.Rambaut [et al.] // *Calcif.Tissue Res.* – 1976. – № 21. – Suppl. – P.212-222.

285. Willson T., Nelson S.D., Newbold J., Nelson R.E., LaFleur J. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature // *Clin.Epidemiol.* – 2015. – Jan. – Vol.7. – P.65-76.

286. Wiss D.A., Johnson D.L., Miao M. Compression plating for nonunion after failed external fixation of open tibial fractures // *J.Bone Jt.Surg.Am.* – 1992. – Oct. – Vol.74, № 9. – P.1279-1285.

287. Wu C.C. Exchange nailing for aseptic nonunion of femoral shaft: a retrospective cohort study for effect of reaming size // *J.Trauma*. – 2007. – Oct. – Vol.63, № 4. – P.859-865.

288. Wu S. Low-intensity pulsed ultrasound accelerates osteoblast differentiation and promotes bone formation in an osteoporosis rat model / S.Wu, Y.Kawahara, T.Manabe [et al.] // *Pathobiology*. – 2009. – Vol.76 (3). – P.99-107.
289. Xiao-Feng C., Hai-Ming H., Xiao-Lin L., Ge-Jun L., Hui Z. Slightly focused high-energy shockwave therapy: a potential adjuvant treatment for osteoporotic fracture // *Int.J.Clin.Exp.Med*. – 2015. – Vol. 8(4). – P.5044-5054.
290. Yin L, Xiao Y. The change of bacterial adhesion during deposition nitrogen-diamond like carbon coating on pure titanium // *Hua Xi Kou Qiang Yi XueZaZhi*. – 2011. – Oct. – Vol.29 (5). – P.526-528.
291. Yoo J.H., Kim S.W., Kwak Y.H., Kim H.J. Overlapping intramedullary nailing after failed minimally invasive locked plating for osteoporotic distal femur fractures – Report of 2 cases // *Injury*. – 2015. – June. – Vol.46. – Issue 6. – P.1174-1177.
292. Yoon D.H., Choi H.G., Jung J.Y., Heo J.Y., Jang Y.J., Choi Y.S. How many high riskkorean patients with osteopenia could overlook treatment eligibility? // *Asian Spine J*. – 2014. – Dec. – Vol.8 (6). – P.729-734.
293. Yu C.W., Wu C.C., Chen W.J. Aseptic nonunion of a femoral shaft treated using exchange nailing // *Chang Gung Med.J*. – 2002. – Sep. – Vol.25, № 9. – P.591-598.

Приложение 1

Значение диаметра спицевых каналов пациентов основной группы и группы сравнения

Основная группа (n=10)				Группа сравнения (n=12)			
Стишенок О.В. № 121323	1 спица	2 спица	3 спица	Кузнецова Г.Е. № 121461	1 спица	2 спица	3 спица
Проксимальный метафиз	2,1	2,2	1,8	Проксимальный метафиз	3,1	2,6	3
Проксимальный диафиз	2,1	2,9	2,2	Проксимальный диафиз	3	1,9	2
Дистальный диафиз	2	1,9	2,6	Дистальный диафиз	2,2	2,2	
Дистальный метафиз	2,1	2	2,1	Дистальный метафиз	2,9	3,2	2,1
<i>ср.знач</i>	2,166667	<i>ст.откл</i>	0,302515	<i>ср.знач</i>	2,563636	<i>ст.откл</i>	0,492489
<i>метафиз</i>	2,05	<i>ст.откл</i>	0,13784	<i>метафиз</i>	2,7625	<i>ст.откл</i>	0,407022
<i>диафиз</i>	2,283333	<i>ст.откл</i>	0,337797	<i>диафиз</i>	2,26	<i>ст.откл</i>	0,43359
Камешкова М.А. № 121263	1 спица	2 спица	3 спица	Прошкин Э.К. № 401491	1 спица	2 спица	3 спица
Проксимальный метафиз	2	1,8	2,1	Проксимальный метафиз	3	2,3	3,4
Проксимальный диафиз	1,8	1,9	2	Проксимальный диафиз	2,4	2,3	2,7
Дистальный диафиз	2,1	1,9	2,1	Дистальный диафиз	2	2,8	2,6
Дистальный метафиз	2	2	2	Дистальный метафиз	2	2,4	3,3
<i>ср.знач</i>	1,975	<i>ст.откл</i>	0,105529	<i>ср.знач</i>	2,6	<i>ст.откл</i>	0,459248
<i>диафиз</i>	1,92	<i>ст.откл</i>	0,128174	<i>диафиз</i>	2,466667	<i>ст.откл</i>	0,294392
<i>метафиз</i>	1,983333	<i>ст.откл</i>	0,098319	<i>метафиз</i>	2,733333	<i>ст.откл</i>	0,578504
Чупина М.А. № 121263	1 спица	2 спица	3 спица	Миштугин Е.С. № 102875	1 спица	2 спица	3 спица
Проксимальный метафиз	2,3	1,9	1,9	Проксимальный метафиз			
Проксимальный диафиз	2,2			Проксимальный диафиз	2	3	2
Дистальный диафиз				Дистальный диафиз	3,5	2	3
Дистальный метафиз	1,8	2,1	2,3	Дистальный метафиз	3	2,2	2,3
<i>ср.знач.(спицы)</i>	2,071429	<i>ст.откл</i>	0,205866	<i>ср.знач.</i>	2,555556	<i>ст.откл</i>	0,570331
<i>диафиз</i>	2,066667	<i>ст.откл</i>	0,251661	<i>диафиз</i>	2,583333	<i>ст.откл</i>	0,66458
<i>метафиз</i>	2,075	<i>ст.откл</i>	0,206155	<i>метафиз</i>	2,5	<i>ст.откл</i>	0,43589
Завьялова Г.Н. № 400611	1 спица	2 спица	3 спица	Рыжков С.В. № 101439	1 спица	2 спица	3 спица
Проксимальный метафиз	2,1	2,1	2	Проксимальный метафиз			
Проксимальный диафиз				Проксимальный диафиз			
Дистальный диафиз	1,9	1,9	2	Дистальный диафиз	2	2,5	3
Дистальный метафиз	2,1	1,8	2,4	Дистальный метафиз	3	2	2,1
<i>ср.знач(спицы)</i>	2,033333	<i>ст.откл</i>	0,173205	<i>ср.знач(спицы)</i>	2,433333	<i>ст.откл</i>	0,476095
<i>диафиз</i>	1,933333	<i>ст.откл</i>	0,057735	<i>диафиз</i>	2,5	<i>ст.откл</i>	0,5

<i>метафиз</i>	2,083333	<i>ст.откл</i>	0,3	<i>метафиз</i>	2,366667	<i>ст.откл</i>	0,550757
Адобеско А.А. № 404513	1 спица	2 спица	3 спица	Вишнев С.В. № 101249	1 спица	2 спица	3 спица
Проксимальный метафиз	2,1	2,1	2,3	Проксимальный метафиз			
Проксимальный диафиз	1,9	1,9	2,2	Проксимальный диафиз	2,5	5,6	
Дистальный диафиз	2	1,9	2,1	Дистальный диафиз	2,5	2,5	3
Дистальный метафиз	2	2	1,9	Дистальный метафиз	2	2,4	3
<i>ср.знач(спицы)</i>	2,05	<i>ст.откл</i>	0,128602	<i>ср.знач</i>	2,5625	<i>ст.откл</i>	0,324863
<i>диафиз</i>	1,933333	<i>ст.откл</i>	0,089443	<i>диафиз</i>	2,62	<i>ст.откл</i>	0,216795
<i>метафиз</i>	2,1	<i>ст.откл</i>	0,121106	<i>метафиз</i>	2,466667	<i>ст.откл</i>	0,503322
Снигирев П.В. № 406851	1 спица	2 спица	3 спица	Морозов А.Л. № 101483	1 спица	2 спица	3 спица
Проксимальный метафиз	2	2	1,8	Проксимальный метафиз			
Проксимальный диафиз	1,9			Проксимальный диафиз	2	2,5	2,5
Дистальный диафиз	2	2	1,8	Дистальный диафиз			
Дистальный метафиз	2,1	2,2	2	Дистальный метафиз	2	2,5	2,5
<i>ср.значение(спица)</i>	1,98	<i>ст.откл</i>	0,122927	<i>ср.значение(спица)</i>	2,333333	<i>ст.откл</i>	0,258199
<i>диафиз</i>	1,925	<i>ст.откл</i>	0,095743	<i>диафиз</i>	2,333333	<i>ст.откл</i>	0,288675
<i>метафиз</i>	2,016667	<i>ст.откл</i>	0,132916	<i>метафиз</i>	2,333333	<i>ст.откл</i>	0,288675
Меркушев В.Н. № 409473	1 спица	2 спица	3 спица	Нарматов И.Ю. № 102617	1 спица	2 спица	3 спица
проксимальная база	1,9	2	2,2	проксимальная база			
средняя проксимальная				средняя проксимальная	2	2	2,1
средняя дистальная	2	2	2	средняя дистальная			2,4
дистальная база	2,2	2,1	2,1	дистальная база	3	2,2	2
<i>ср.значение(спица)</i>	2,055556	<i>ст.откл</i>	0,101379	<i>ср.значение</i>	2,242857	<i>ст.откл</i>	0,364496
<i>диафиз</i>	2,016667	<i>ст.откл</i>	0,098319	<i>диафиз</i>	2,033333	<i>ст.откл</i>	0,057735
<i>метафиз</i>	2,133333	<i>ст.откл</i>	0,116905	<i>метафиз</i>	2,4	<i>ст.откл</i>	0,432049
Пуртов М.В. №404162	1 спица	2 спица	3 спица	Мерзляков А.В. № 102503	1 спица	2 спица	3 спица
проксимальная база	1,8	2,1	2	проксимальная база			
средняя проксимальная				средняя проксимальная	3,4	3	5
средняя дистальная	2,2	2	2,1	средняя дистальная	2,3	2,1	2,2
дистальная база	2	1,8	1,8	дистальная база	3,5	3,5	2,4
<i>ср.значение(спица)</i>	1,977778	<i>ст.откл</i>	0,148137	<i>ср.значение(спица)</i>	3,044444	<i>ст.откл</i>	0,931546
<i>диафиз</i>	2,033333	<i>ст.откл</i>	0,136626	<i>диафиз</i>	3	<i>ст.откл</i>	1,104536
<i>метафиз</i>	1,933333	<i>ст.откл</i>	0,11547	<i>метафиз</i>	3,133333	<i>ст.откл</i>	0,6350
Искандаров Э.Р. № 403921	1 спица	2 спица	3 спица	Александрова А.Г. № 101422	1 спица	2 спица	3 спица
проксимальная база	2,2	2,1	2	проксимальная база	2,2	2	
средняя проксимальная				средняя проксимальная	2,2	2	2,5
средняя дистальная	2	2	2,1	средняя дистальная	2	2,5	2,4

дистальная база	2	2,2	1,8	дистальная база	3	4,4	2,5
<i>ср. значение(спица)</i>	2,044444	<i>ст.откл</i>	0,123603	<i>ср. значение(спица)</i>	2,518182	<i>ст.откл</i>	0,692558
<i>диафиз</i>	2,033333	<i>ст.откл</i>	0,08165	<i>диафиз</i>	2,266667	<i>ст.откл</i>	0,233809
<i>метафиз</i>	2,066667	<i>ст.откл</i>	0,2	<i>метафиз</i>	2,82	<i>ст.откл</i>	0,960208
Партина Т.А. № 121522	1 спица	2 спица	3 спица	Барышев М.Я № 102519	1 спица	2 спица	3 спица
проксимальная база	2,2	2,1	2	проксимальная база			
средняя проксимальная				средняя проксимальная	2	2	
средняя дистальная	2	2	2,1	средняя дистальная	2	2	2
дистальная база	2	2,2	1,8	дистальная база	3	2,5	3
<i>ср. значение(спица)</i>	2,044444	<i>ст.откл</i>	0,123603	<i>ср. значение(спица)</i>	2,3125	<i>ст.откл</i>	0,458063
<i>диафиз</i>	2,033333	<i>ст.откл</i>	0,08165	<i>диафиз</i>	2	<i>ст.откл</i>	
<i>метафиз</i>	2,066667	<i>ст.откл</i>	0,2	<i>метафиз</i>	2,833333	<i>ст.откл</i>	0,288675
				Орлова М.Ю. № 121310	1 спица	2 спица	3 спица
				проксимальная база	2,2	2,1	2
				средняя проксимальная	2,5	2,8	4,5
				средняя дистальная	2,6	3	2,8
				дистальная база	2,6	2,5	3,2
				<i>ср. значение(спица)</i>	2,733333	<i>ст.откл</i>	0,65966
				<i>диафиз</i>	3,033333	<i>ст.откл</i>	0,680686
				<i>метафиз</i>	2,35	<i>ст.откл</i>	0,44121
				Киселев И.Н. № 400135	1 спица	2 спица	3 спица
				проксимальная база	2,4	3,3	2,7
				средняя проксимальная	2	2,8	3,8
				средняя дистальная	2	2,2	2,7
				дистальная база	3	3,1	
				<i>ср. значение(спица)</i>	2,727273	<i>ст.откл</i>	0,560519
				<i>диафиз</i>	2,583333	<i>ст.откл</i>	0,629815
				<i>метафиз</i>	3,014286	<i>ст.откл</i>	0,353553