

На правах рукописи

МУХАМЕТОВ УРАЛ ФАРИТОВИЧ

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ НАНОСТРУКТУРНЫХ МАТЕРИАЛОВ В
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ**
(Экспериментально – клиническая работа)

14.03.01 - анатомия человека

14.01.15 - травматология и ортопедия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор
Вагапова Василя Шарифьяновна

доктор медицинских наук, профессор
Моргун Владимир Алексеевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Валишин Эдуард Салихович

доктор медицинских наук, профессор
Голубев Валерий Григорьевич

Ведущая организация:

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Оренбургская государственная медицинская академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Защита состоится « » 2010 г. в часов на заседании Диссертационного совета Д 208.006.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (450000, г Уфа, ул Ленина, 3).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан «__»_____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Федоров С. В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В современной травматологии и ортопедии, для осуществления стабильной фиксации фрагментов кости при проведении открытой репозиции переломов разработаны и активно внедряются погружные изделия – имплантаты. При этом учитываются не только механические свойства, такие как прочность, усталостная устойчивость, стабильность фиксации, но и их биосовместимость.

В настоящее время в травматологии и ортопедии широко используются нержавеющие стали, кобальто-хромовые сплавы, в том числе титан и титановые сплавы (Мюллер М.Е., и соавт., 1996; Ortrun E.M. Pohler., 2001).

К преимуществам нержавеющих сталей и хром-кобальтовых сплавов относятся прочность и высокий модуль упругости (Иголкин А.И., 1993). Однако при вживлении в организм, имплантаты, изготовленные из нержавеющих сталей или кобальтовых сплавов, могут оказывать местное раздражающее действие на ткани. Это приводит к постепенному отторжению имплантата. Эти сплавы токсичны для окружающих тканей и могут вызывать аллергические реакции (Steineman S.G., Perren S.M., 1984; Nillsen K., 1986).

Титан, напротив, инертен в отношении окружающих тканей. Он очень мало ионизирует в физиологических растворах ($2-6 \text{ A/cm}^2$ в год), продукты его коррозии не токсичны, кроме того, они не распространяются по всему организму, концентрируясь вблизи имплантата. Наличие тонкой окисной пленки, образующейся на поверхности титана и его сплавов, обеспечивает защиту металла от коррозии во многих средах, в том числе, и в физиологических. В этих условиях указанные материалы стойки не только к общей, но и к различным видам локальной коррозии, чего нельзя сказать о нержавеющих сталях (Иголкин А.И., 1993; Nillsen K. 1986; Steineman S.G., Perren S.M., 1984). Однако применение чистого титана ограничено его сравнительно низкими прочностными характеристиками (Вильямс Д.Ф., Роуф Р., 1978). Титановые сплавы, наряду с высокой коррозионной стойкостью, обладают высокой прочностью (Ortrun E.M. Pohler., 2001). Вместе с тем, следует отметить, что применение высокопрочных титановых

сплавов в качестве имплантатов сдерживается из-за наличия в них токсичных элементов, таких как ванадий, кобальт, никель (Steineman S.G., Perren S.M., 1984). Поэтому одной из важнейших проблем остается решение оптимального соотношения прочностных характеристик, которыми обладают легированные марки титановых сплавов с максимальной биологической совместимостью, чему, например, полностью соответствует чистый титан.

В этой связи весьма актуальной является разработка и исследование новых эффективных методов, обеспечивающих повышение эксплуатационных свойств технически чистого титана с целью производства качественных изделий (Латыш В.В., 2000; Шаркеев Ю.П., и соавт., 2007)

Технология, разработанная на научно-производственных базах инновационного научно-технического центра «Искра» и Института физики перспективных материалов при НИЧ Уфимского Государственного Авиационного технического университета позволяет сформировать ультрамелкозернистую (УМЗ) наноструктуру в титане в процессе его интенсивной пластической деформации (ИПД), (Валиев Р. З., Александров И. В., 2000; Латыш В.В., 2000). Полученные, после такой обработки данные (предел прочности ≥ 800 МПа) показали, что достигнутый уровень прочностных свойств соответствует ряду титановых сплавов, используемых в медицине (BT-6 и др.) (Валиев Р. З., Александров И. В., 2000). Однако в литературе практически отсутствуют данные о применении УМЗ (нано-) структурного титана в качестве материала для имплантатов. Поэтому большой интерес для теоретической и практической медицины представляют исследования по его применению в травматологии и ортопедии.

Цель исследования: экспериментально-морфологическое и клиническое обоснование целесообразности использования ультрамелкозернистых (нано-)структурных материалов на основе титана в ортопедии и травматологии.

Задачи исследования.

1. Изучить в эксперименте морфологические изменения соединительнотканной капсулы при внедрении имплантатов из ультрамелкозернистого (нано-) структурного титана.

2. Изучить в эксперименте морфологические изменения надкостницы при внедрении имплантатов из ультрамелкозернистого (нано-)структурного титана.
3. Изучить в эксперименте морфологические изменения костной ткани при внедрении имплантатов ультрамелкозернистого (нано-)структурного титана.
4. Разработать конструкции из наноструктурного титана для остеосинтеза в травматологии и ортопедии. Определить предел прочности имплантантов из ультрамелкозернистого (нано-)структурного титана и сравнить его с показателями прочности имплантатов из других материалов, используемых в медицине.
5. Оценить клинические результаты применения имплантантов из наноструктурного титана при проведении остеосинтеза в травматологии и ортопедии.
6. Определить содержание металлов в биоптатах тканей после применения имплантантов из ультрамелкозернистого (нано-)структурного титана в эксперименте на лабораторных животных и в клинике.

Научная новизна исследования.

Впервые предпринято комплексное исследование нового высокопрочного титанового сплава с модифицированной до наноразмеров структурой, как материала для изготовления различных имлантатов в медицине.

1. Проведены прочностные испытания имплантатов для травматологии и ортопедии из УМЗ (нано-)структурного титана. В результате в технически чистом титане удалось достичь прочности, не уступающей прочностным характеристикам сплавов, используемых в современной травматологии и ортопедии. Аналогичные показатели получены при определении предела выносливости на транспедикулярном винте. Впервые установлено, что формирование в технически чистом титане ультрамелкозернистой (нано-)структуры обеспечивает уникальное сочетание высоких прочностных и усталостных свойств, что позволяет разработать технологические процессы получения перспективных изделий из титана для медицинского применения.

2. Разработана технология и изготовлены изделия - имплантаты из УМЗ (нано-)структурного титана: устройство для коррекции и фиксации позвонков. Предложенные имплантаты защищены патентом РФ № 2249440 от 2003г. Имплантаты переданы для клинического применения.
3. Проведено в эксперименте на крысах сравнительное морфологическое исследование соединительно-тканной капсулы, образующейся вокруг имплантатов из УМЗ (нано-)структурного титана, стандартного титана и сплава Ti-6Al-4V.
4. Проведено в эксперименте на крысах сравнительное морфологическое исследование реакции надкостницы на имплантаты из УМЗ (нано-)структурного титана, стандартного титана и сплава Ti-6Al-4V.
5. Проведено в эксперименте на крысах сравнительное морфологическое исследование реакции костной ткани на имплантаты из УМЗ (нано-)структурного титана, стандартного титана и сплава Ti-6Al-4V. Сравнение результатов показало, что при применении CP Ti Grade 2 с УМЗ (нано-)структурой реактивные изменения костей и мягких тканей характеризуются меньшей выраженностью и продолжительностью. Регенерирующая кость к концу эксперимента проявляет морфологические признаки зрелости, что не наблюдается в группах сравнения.
6. Получены первые клинические результаты применения транспедикулярных систем из титана с УМЗ (нано-)структурной кристаллической решеткой. Применение данных транспедикулярных систем в лечении переломов и спондилолистезов в груднопоясничном и поясничном отделах позвоночника позволило провести необходимую коррекцию деформации позвоночника с декомпрессией позвоночного канала, стабилизировать поврежденный отдел позвоночника и добиться ранней реабилитации больных.

Основные положения, выносимые на защиту

Достигнутый уровень прочностных свойств титана с УМЗ (нано-)структурной кристаллической решеткой соответствует прочности ряда титановых сплавов, используемых в травматологии и ортопедии (BT-6 и др.).

Имплантаты из ультрамелкозернистого (нано-)структурного титана, в сравнении с другими титановыми сплавами вызывают наименьшую реакцию в виде образования соединительнотканной капсулы.

Имплантаты из ультрамелкозернистого (нано-)структурного титана, в сравнении с другими титановыми сплавами вызывают меньшую реакцию надкостницы.

Репаративная регенерация костной ткани после использования имплантатов из ультрамелкозернистого (нано-)структурного титана происходит более быстро в сравнении с другими титановыми сплавами.

Транспедикулярная система из упрочненного титана с УМЗ (нано-)структурой может использоваться для оперативного лечения нестабильных переломов и спондилолистезов нижних грудных и поясничных позвонков

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложенный и изученный материал может быть использован для изготовления различных имплантатов, обеспечивая высокую конструктивную и усталостную прочность, коррозионную стойкость и инертность в отношении окружающих тканей.

Разработанная нами транспедикулярная система из титана с УМЗ (нано-)структурой может использоваться для оперативного лечения нестабильных переломов и спондилолистезов нижних грудных и поясничных позвонков.

Апробация результатов исследования. Данная работа выполнялась по программе ГНТП АН РБ «Здоровье населения Республики Башкортостан: профилактика заболеваний, медицинские технологии, здоровый образ жизни» за 2004-2006 гг. Результаты клинических исследований по применению имплантатов из УМЗ (нано-)структурного титана доложены и опубликованы на ежегодном съезде травматологов Республики Башкортостан в 2006 и 2007г.

Результаты морфологических исследований по реакции тканей на имплантаты из УМЗ (нано-)структурного титана доложены и опубликованы на всероссийской научной конференции «Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия в XXI веке», г. Оренбург, 2009г.

2008-2010г. проведены мастер-классы по установке имплантантов из УМЗ (нано-)структурного титана при оперативном лечении переломов позвоночника методом транспедикулярной фиксации.

Внедрение результатов работы в практику. Выполненная работа находится в научно-исследовательской тематике Уфимского государственного авиационно-технического университета и Башкирского государственного медицинского университета.

Основные положения диссертационной работы применяются на базе центра восстановительной травматологии и ортопедии РКБ им. Г.Г. Куватова и в специализированных отделениях Республики Башкортостан. Проводится оперативное лечение пациентов с переломами и дегенеративными поражениями грудно-поясничного отдела позвоночника с использованием транспедикулярной системы из титана с УМЗ (нано-)структурой.

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 1 – в журнале рецензируемом ВАК. По материалам диссертации получен патент на изобретение: Патент РФ № 2249440 «Устройство для коррекции и фиксации позвоночника».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, приложений. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами, 61 рисунками. Указатель литературы содержит 200 источников, из которых 126 отечественных и 74 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Экспериментально-морфологическая оценка влияния имплантантов из титановых сплавов различной модификации на клеточные структуры тканей.

Морфологические исследования реакции тканей на имплантацию образцов из титановых сплавов проводились на белых крысах.

Материалом для изучения служили соединительнотканная капсула, окружающая имплантат, надкостница и губчатое вещество дистального эпифиза бедренной

кости крыс. Животным под эфирным наркозом в стерильных условиях в мышелки бедра электродрелью вводились имплантаты. Крысы содержались в условиях вивария Башкирского государственного медицинского университета. Животных выводили из эксперимента методом декапитации под эфирным наркозом через 1, 2, 3 и 6 месяцев после операции. Из кости удалялся имплантат, производился забор дистального эпифиза бедра с частью диафиза и окружающими мягкими тканями.

Были выделены следующие группы крыс:

- основная группа из 20 крыс, которым были введены имплантаты из наноструктурного титана (CP Ti Grade2).
- группа из 21 крысы, которым были введены имплантаты из стандартного крупнозернистого титана (CP Ti Grade2).
- группа из 21 крысы, которым были введены имплантаты из стандартного крупнозернистого титанового сплава (Ti-6Al-4V).
- контрольная группа из 5 интактных крыс.

Таблица 1

Сроки и количество забора материала

Группы сравнения	сроки			
	1 мес	2 мес	3 мес	6 мес
Крысы с имплантами из УМЗ (нано-)структурного титана (n=20)	5	5	5	5
Крысы с имплантами из стандартного титана (n=21)	5	5	5	6
Крысы с имплантами из сплава Ti-6Al-4V (n=21)	5	5	5	6

В качестве имплантируемых материалов были выбраны следующие титановые сплавы (титановые сплавы с содержанием легирующих элементов менее 1%, типа CP Ti Grade 2 или его аналог ВТ 1-0 называют также технически чистым, или коммерческим титаном):

1. CP Ti Grade 2 – с УМЗ (нано-)структурой. Данный материал был подвергнут интенсивной пластической деформации для получения наноструктурного состояния (предел прочности 1050 МПа).
2. CP Ti Grade 2 (отечественный аналог-ВТ1-0) со стандартной крупнозернистой структурой, используемый после стандартной обработки используется ограничено в медицине, например в качестве конструкционного

материала для стоматологических имплантов (предел прочности 440 МПа).

3. Ti-6Al-4V (отечественный аналог-ВТ-6) со стандартной структурой, традиционно использующийся в травматологии в качестве имплантатов (Предел прочности 950 МПа).

Имплантаты представляли собой шпильки длиной 8 мм и диаметром 2 мм, заточенные с одного конца.

Прочностные испытания. В качестве испытуемого материала использовали технически чистый УМЗ (нано-)структурный титан марки ВТ1-0. В результате комбинированной обработки с использованием метода интенсивной пластической деформации в титане формируется ультрамелкозернистая структура с размером зерен порядка 0,2-0,5 мкм (200-500нм). Вместе с тем, в границах самих зерен имеется фрагментация с размером частиц менее 50-100 нм. Результаты специально выполненных в ряде научных центров исследований (Валиев Р. З., Александров И. В., 2000; Латыш В.В., 2000; Шаркеев Ю.П., и соавт., 2007) доказали, что такой материал относится к наноструктурным по всем закономерностям его поведения. В связи с этим он назван материалом с УМЗ (нано-)структурой. Для сравнения исследован титановый сплав ВТ-6, легированный алюминием и ванадием. Этот сплав давно используется в травматологии и ортопедии для изготовления имплантов такими фирмами как СНМ, Striker и т.д.

Из полученного УМЗ (нано-)структурного титана была изготовлена система транспедикулярной фиксации, в состав которой входили винты-фиксаторы, вводящиеся через корни дужек в тела позвонков. Эти винты подвергаются наиболее высокой деформирующей нагрузке, так как они являются основными элементами, обеспечивающими связь всей конструкции с позвонками. В связи с этим они были подвергнуты испытаниям на усталостную прочность, в сравнении с аналогичными винтами из сплава ВТ-6 (Ti-6Al-4V). Также испытаниям на усталостную прочность подвергли резьбовой крепежный элемент, предназначенный для фиксации винтов в транспедикулярной системе. Была разработана специальная методика проведения усталостных испытаний винтов. Учитывая реальную схему

нагружений, была использована схема кругового изгиба консольно закрепленного образца (Золоторевский В.С., 1974).

Оценку методов выносливости производили по ускоренному методу «Локатти» (ГОСТ 25502-79; Locati L., 1995). Расчет усилий нагружения определяли по методу Золоторевского (Золоторевский В.С., 1974.). После этого винты исследовались на предмет дефектоскопии и определения конструкционных свойств имплантатов. Оценку «статической выносливости», которую испытывают резьбовые соединения в процессе работы, проводили с использованием методики испытаний на малоцикловую усталость (Золоторевский В.С., 1974г; Жернаков В.С., Якупов Р.Г., 1997). Шпильки с двухсторонней резьбой из титана устанавливали в специализированной испытательной машине (Жернаков В.С., Якупов Р.Г., 1997) и проводили повторно-статические испытания.

Рассмотренные методики предназначены для оценки структурного состояния технически чистого титана в процессе ИПД, а также влияния технологических методов деформационной обработки на механические и усталостные свойства получаемых заготовок.

Клинические исследования имплантатов из наноструктурного титана.

Разработанное устройство для транспедикулярной фиксации грудно-поясничного отдела позвоночника (патент РФ № 2249440), позволяет проводить заднюю фиксацию и коррекцию оси позвоночника при лечении переломов и заболеваний нижних грудных и поясничных позвонков с целью создания оптимальных условий для восстановления функций спинного мозга, ранней активации и реабилитации пострадавших.

В Центре специализированного вида медицинской помощи – «Травматология, ортопедия (в т.ч. эндопротезирования крупных суставов)» РКБ им. Г.Г. Куватова за период с 2000 по 2009г были проанализированы 110 клинических случаев применения транспедикулярных систем.

Были выделены 2 группы наблюдения:

Основная группа - пациенты, которым устанавливалась транспедикулярная система из наноструктурного титана – 36 человек.

Группа сравнения - пациенты, которым устанавливались транспедикулярные системы из других сплавов- 74 человек.

Нами проводился анализ клинических случаев, не сопровождавшихся нарушениями функции спинного мозга. Свежие не осложненные нестабильные повреждения (переломы и переломо-вывихи) грудного и поясничного отделов позвоночника, застарелые не осложненные повреждения позвоночника грудной и поясничной локализации с грубым посттравматическим кифозом и нестабильностью. Спондилолистезы нижних поясничных позвонков.

Хирургическое лечение проводилось в 2 этапа. На I этапе выполнялась фиксация транспедикулярной системой, на II этапе – передний корпородез с пластикой аутокостью.

В основной группе 36 больных были прооперированы с использованием транспедикулярной системы из УМЗ (нано) структурного титана. Из них 32 пациент находились на лечении по поводу нестабильных переломов грудных и поясничных позвонков и 4 пациента со спондилолистезами поясничных позвонков.

В группе сравнения проанализировано 74 историй болезни пациентов, которым на базе Республиканской клинической больницы имени Куватова за период с 2000 по 2009г были выполнены операции с использованием транспедикулярных систем, изготовленных из других сплавов. Как правило, это были имплантаты известных и давно присутствующих на рынке медицинских изделий фирм «Striker» и «СНМ». В эту группу вошли также 4 пациента со спондилолистезами нижних поясничных позвонков.

В исследуемых группах наибольшую долю занимали пациенты в возрасте 20-39 лет (таблица 2). Анализ соответствия распределения закону нормального распределения в исследуемых группах по критерию Шапиро-Уилка (W), показал, что распределение по возрасту пациентов в обеих группах нормальное. Средний возраст в основной группе составил ($M \pm \sigma$) - $34,69 \pm 12,24$, наименьший возраст – 15 лет, наибольший – 56. В группе сравнения средний возраст составил $36,27 \pm 12,46$, наименьший возраст – 16 лет, наибольший – 69.

Таблица 2

Возрастно-половой состав исследуемых групп, абс.ч.

Возраст лет	Основная группа n=36			Группа сравнения n=74		
	мужчины	женщины	оба пола	мужчины	женщины	оба пола
До 20	1	3	4 (11,1%)	2	4	6 (8,1%)
20-29	6	4	10 (27,9%)	13	5	18 (24,2%)
30-39	6	2	8 (22,2%)	14	8	22 (29,6%)
40-49	3	4	7 (19,4%)	8	7	15 (20,6%)
50 и старше	5	2	7 (19,4%)	7	6	13 (17,5%)
Всего	21 (58,3%)	15 (41,7%)	36 (100%)	44 (59,5%)	30 (40,5%)	74 (100%)

Распределение по полу в исследуемых группах было примерно одинаковым. Так, в основной группе доля мужчин составила 58,3%, женщин – 41,7%, в группе сравнения 59,5% и 40,5% соответственно. Проведенный анализ показал, что группы сравнения были сопоставимы по возрасту ($p>0,532$) и полу ($p>0,905$).

В послеоперационном периоде пациенты на 3-и сутки начинали ходить в гиперэкстензионном корсете, на 14-е сутки выписывались из стационара. Оперированные пациенты проходили плановое обследование по принятой в отделении программе: рентгенографию, компьютерную томографию и скинтиграфию скелета. Оценивались стабильность фиксации и состояние металлоконструкции, степень зрелости регенерата, активность репаративных процессов. Дополнительно проводилась реовазография и тепловидение нижних конечностей с целью определения степени сохранения кровоснабжения нижних конечностей. Сроки наблюдения пациентов из обеих групп представлены в таблицах 3 и 4. Исследуемые группы больных формировались нами с условием обязательного клинического обследования и динамического наблюдения. Оценка отдаленных результатов лечения проводилась в различные сроки от момента операции: 3 мес, 6 мес, 1 год, более 2 лет. Результаты оценивали по клинико-функциональным и рентгено-анатомическим параметрам. Учитывалась степень двигательной активности пациентов и их трудоспособность.

Таблица 3

Сроки обследования больных из основной группы

Характер поражения	Сроки наблюдения			
	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	Более 2 лет
Переломы позвонков	32	31	32	4
Спондилолистезы	4	3	2	-
Всего	36	35	34	4

Таблица 4

Сроки обследования больных группы сравнения

Характер поражения	Сроки наблюдения			
	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев	Более 2 лет
Переломы позвонков	70	33	33	5
Спондилолистезы	4	3	2	-
Всего	74	36	35	5

Рентгеноанатомический результат оценивался по данным спондилографии, компьютерной томографии с учетом степени коррекции поврежденного сегмента. Учитывались: величина патологического кифоза, величина стеноза позвоночного канала, признаки костного, костно-фиброзного сращения или неоартроза.

Также из методов исследования нами использовались: сцинтиграфия скелета для исследования степени активности репаративных процессов в позвоночнике, реовазография и тепловидение нижних конечностей для уточнения степени кровоснабжения нижних конечностей. Сцинтиграфия проводилась в различные сроки (3, 6, 12 мес, более 2 лет). Использовался радиофармпрепарат: Tc99-Технефор. 450 МБк в/в. Реовазография нижних конечностей проводилась 25 (64,1%) пациентам из основной группы, 16 (21,6%) из группы сравнения. Тепловидение проводилось 23 (58,9%) пациентам из основной группы, 16 (21,6%) из группы сравнения.

Атомно-абсорбционный анализ содержания титана в биоптатах тканей граничащих с имплантатами.

Сравнительный анализ содержания элементов в биоптатах тканей после применения имплантатов из наноструктурного титана и титановых сплавов проводился методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии на базе

Уфимского научного центра, института органической химии Российской академии наук.

Было выделено 3 группы сравнения биоптатов мягких тканей крыс: 1) биоптаты мягких тканей после применения имплантатов из наноструктурного титана - 10 экземпляров; 2) биоптаты мягких тканей после применения имплантов из крупнозернистого титана – 10 экземпляров; 3) биоптаты мягких тканей после применения имплантов из сплава Ti-6Al-4V - 10экземпляров.

Было выделено 2 группы сравнения биоптатов мягких тканей пациентов: 1) биоптаты мягких тканей после применения имплантатов из наноструктурного титана - 10 экземпляров; 2) биоптаты мягких тканей после применения имплантов из сплава Ti-6Al-4V - 10экземпляров.

В экспериментальном исследовании проводился анализ соответствия вида распределения количественных переменных закону нормального распределения по критерию Шапиро-Уилка (W). Для анализа количественных переменных в клинических исследованиях применялся параметрический критерий Стьюдента в случае нормального распределения переменных. для выражения результатов вмешательства и величины эффекта были рассчитаны абсолютный риск (AP), абсолютное снижение риска (ACR) неблагоприятного исхода и число пациентов (ЧП), которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (Власов В.В., 2000). Для сопоставления трех групп по одному количественному признаку в случае распределения отличного от нормального был применен непараметрический медианный метод Краскела-Уоллиса (Kruskal-Wallis test (H)). Статистическое исследование проводилось с использованием статистических пакетов SPSS for Windows 11.5.0, Statistica-v5.1

Результаты исследований и их обсуждение

Результаты экспериментально-морфологических исследований влияния имплантатов из УМЗ (нано-)структурного титана на ткани.

Имплантат был в непосредственном контакте со следующими образованиями: мышцы, окружающие дистальный метаэпифиз бедра, надкостница и губчатое вещество кости.

Вокруг шпилек из титана всех трех марок на протяжении изучаемых сроков образовывалась мощная соединительнотканная капсула. Однако ее толщина резко

уменьшается внутри кости. Кроме того, в случае имплантации шпильки из сплава Ti-6Al-4V, к 6 месяцам толщина капсулы более чем в 2 раза превышает толщину капсулы в случаях использования УМЗ (нано-)структурного титана ($p=0,0043$, см. табл.5). В ходе статистического анализа выявлено статистически значимое отличие толщины соединительнотканной капсулы через 3 месяца между 1-й и 2-й группами ($p = 0,0050$) и 1-й и 3-й группами ($p = 0,0051$), через 6 месяцев достоверные различия сохранились в показателях 1-й и 3-й группами ($p = 0,0043$) (табл.5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика толщины соединительнотканной капсулы в зависимости от материала и сроков забоя крыс, мкм (Me; Vmin – Vmax)

Материал шпильки	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
УМЗ (наноструктурный титан) (1)	42,25 (23,25-83,0)	20,75 (12,0-42,0)	7,75 (3,75-11,0)
Стандартный титан (2)	31,0 (10,0-96,75)	47,8 (33,25-64,75)	10,25 (6,75-14,25)
Ti-6Al-4V (6VT-6) (3)	27,5 (26,75-30,0)	52,27 (29,75-70,0)	23,0 (16,75-27,50)
Kruskal-Wallis test (H)	4,9555 $p=0,084$	14,5606 $p=0,0007$	10,7570 $p=0,0046$
p- уровень значимости	$p1 = 0,1909$ $p2 = 0,9351$ $p3 = 0,1352$	$p1 = 0,0050$ $p2 = 0,9457$ $p3 = 0,0051$	$p1 = 0,9267$ $p2 = 0,0623$ $p3 = 0,0043$

Примечания. $p1$ – различия между 1-й и 2-й группами, $p2$ – различия между 2-й и 3-й группами, $p3$ - различия между 1-й и 3-й группами.

После введения стержня толщина надкостницы возрастала, резко увеличивался диапазон между минимальным и максимальным значениями ее толщины в различных ее участках. При сравнении реакции надкостницы на введение стрежней из трех тестируемых материалов через 1 месяц отмечалась наибольшая толщина надкостницы в случае использования CP Ti Grade 2 со стандартной структурой, а минимальное значение этого показателя – при сплаве Ti-6Al-4V (см. табл. 6). На сроках 2 и 3 месяца происходило уменьшение толщины надкостницы при применении чистого титана. Реакция надкостницы на сплав Ti-6Al-4V проявляется в поздние сроки, но имеет большую продолжительность: через 6 месяцев ее

толщина превышает норму более чем в 2 раза ($p < 0,0001$). Введение в бедренную кость крысы стержня из наноструктурного титана также приводит к изменению толщины надкостницы: через 1 месяц она утолщается в 2,6 раза ($p = 0,0090$), постепенно снижается в последующие сроки и ее толщина к концу эксперимента становится наименьшей – около нормы ($M_e 46,0$ мкм, $V_{min} = 14,0$ мкм; $V_{max} = 75$ мкм).

Таблица 6

Сравнительная характеристика толщины надкостницы в зависимости от материала и сроков забоя крыс, мкм (M_e ; V_{min} – V_{max})

Материал шпильки	1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев
УМЗ (нано)структурный титан (1)	118,94 (91,25-98,25)	102,94 (69,0-161,36)	57,31 (40,75-64,75)	34,43 (15,25-55,0)
Стандартный титан (2)	132,67 (83,25-2777,0)	103,89 (85,75-123,82)	107,02 (75,3-181,57)	81,26 (63,25-125,63)
Ti-6Al-4V (BT-6) (3)	70,42 (40,50-125,91)	61,76 (55,91-70,40)	79,76 (74,57-84,80)	138,43 (76,50-230,88)
Kruskal-Wallis test (H)	7,3399 $p = 0,0255$	6,7308 $p = 0,0345$	8,1890 $p = 0,0167$	12,800 $p = 0,0017$
p- уровень значимости	$p_1 = 0,9801$ $p_2 = 0,0406$ $p_3 = 0,1031$	$p_1 = 0,9893$ $p_2 = 0,0427$ $p_3 = 0,1496$	$p_1 = 0,0194$ $p_2 = 0,9889$ $p_3 = 0,0874$	$p_1 = 0,0644$ $p_2 = 0,0861$ $p_3 = 0,0017$

Примечания. p_1 – различия между 1-й и 2-й группами, p_2 – различия между 2-й и 3-й группами, p_3 – различия между 1-й и 3-й группами.

Сравнение регенерата костной ткани, образованного после имплантации различных стержней свидетельствует о том, что при применении сплава титана мозаичность его гистологической картины определяется в течении всех 6 месяцев опыта. В нем обнаруживаются молодые костные трабекулы, деструктурирующийся хрящ и островки соединительной ткани. Костные трабекулы при этом проявляют морфологические признаки неполной зрелости: в них чередуются базофильные участки с оксифильными. Osteoblastы располагаются с обеих сторон трабекулы плотными рядами. В ячейках между трабекулами встречаются хрящевые островки, состоящие из округленных (пузырчатых) хондроцитов. При этом межклеточное

вещество такого хрящевого островка имеет резкую базофилию. Все это свидетельствует о продолжающейся репаративной регенерации кости.

В экспериментах с имплантированием стержней из чистого титана, как со стандартной так и с УМЗ (нано-)структурой, морфологические признаки регенерации кости проявляются уже в конце первого месяца после операции. На месте разрушающейся хрящевой ткани формируются костные трабекулы. Активные остеобласты группируются по обе стороны новообразующейся трабекулы. Вокруг сосудов формируются новые (базофильные) пластинки. Через два месяца после операции определяются остециты между костными пластинками. Через 6 месяцев после операции остеобластов вдоль трабекул становится меньше. В минерализованном матриксе костной балки остециты локализируются в лакунах. В дистальном эпифизе бедренной кости крысы через 6 месяцев четко определяются все элементы: надкостница, остеоны компактного костного вещества, губчатое костное вещество.

Таким образом, морфологическая картина кости и соединительнотканной капсулы свидетельствуют, что сплав Ti-6Al-4V вызывает более выраженную реакцию со стороны всех тканей. При этом изменения кости и надкостницы сохраняются более длительное время, чем при использовании в качестве имплантата чистого титана. Репаративная регенерация костной ткани после вживления последнего происходит более быстрыми темпами.

Результаты испытаний прочностных свойств имплантатов

Результаты испытаний приведены в таблице 7.

Таблица 7

Показатели предела прочности материала и предела выносливости винтов-фиксаторов из титана с наноструктурой и титанового сплава ВТ-6, МПа

Материал	Предел прочности, σ_B	Предел выносливости, σ_{-1}
ВТ1-0 УМЗ (нано-)структурный	1010...1040	591
ВТ-6 (Ti-6Al-4V)	990-1000	567

Таблица 7 показывает, что предел прочности (1010-1040 МПа) и предел выносливости (591 МПа) в наноструктурном титане, не только не уступают пределу прочности (990-1000 МПа) и выносливости (567 МПа) сплава ВТ-6, но даже в небольшой степени превосходят их.

В соответствии с методикой шпильки подвергались усталостным испытаниям. Результаты испытаний приведены в таблице 8. Выявлено, что формирование УМЗ (нано-)структур в материале шпильки позволяет повысить усталостную долговечность резьбы в малоцикловой области. Предел выносливости шпилек из УМЗ титана с (нано-)структурой ($\sigma_{-1}=403$ МПа) более чем в 1,5 раза превышает аналогичные показатели у шпилек из стандартного титана ($\sigma_{-1}=252$ МПа).

Таблица 8

Механические и усталостные свойства заготовок и усталостная долговечность изделий-шпилек из сплава ВТ1-0.

Материал, состояние	Механические свойства		Предел Выносливости σ_{-1} , МПа	Усталостная долговечность
	σ_B , МПа	$\sigma_{0,2}$, МПа		
Стандартный титан	460	400	252	4,211
УМЗ (нано-)структурный титан	816	800	403	34,504
Сплав ВТ-6	900	800	400	-

Из таблицы видно, что предел прочности (σ_B) шпилек из упрочненного титана в 1,77 раз превышает предел прочности шпилек из стандартного титана.

Результаты клинических исследований

В ближайший послеоперационный период все пациенты обеих групп отмечали уменьшение болевого синдрома. Сила мышц и чувствительность нижних конечностей были сохранены.

По данным рентгенограмм и КТ, в основной группе вторичного смещения костных трансплантатов не наблюдалось. Уже к 6 месяцам определялась картина формирующегося костного блока. К 12 месяцам костный блок формировался полностью у 33 из 34 (97%) обследованных в эти сроки пациентов ($p<0.05$). В группе сравнения, к 12 месяцам костный блок формировался полностью у 27 из 35 (77%) обследованных пациентов. Вторичного смещения костных трансплантатов также не наблюдалось. В 8 случаях наблюдалось формирование ложного сустава в зоне трансплантат-позвонок. У 4 из 35 обследованных (11,4%) через 12 месяцев пациентов наблюдалась потеря коррекции достигнутой на операции до 10°. У 2 из

них она сопровождалась переломом транспедикулярных винтов. В основной группе достигнутая степень коррекции и стабильность транспедикулярной системы сохранялись в 100 % случаях во все сроки наблюдения.

Проведена сравнительная оценка клинической эффективности лечения в основной группе, в сравнении с группой контроля по результатам формирования костного блока у пациентов через 1 год после операции. Абсолютное снижение риска (АСР) составило (-0,74). Число ациентов, которых необходимо лечить, чтобы предотвратить один неблагоприятный исход (ЧП) – 1,4.

В сроки 12 мес. и более, болевой синдром был полностью купирован у 32 из 34 пациентов (94%) из основной группы и у 31 из 35 пациентов (88%) из группы сравнения, без достоверной разницы ($p=0,06733$).

Тепловидение показывало умеренную гипотермию по задней поверхности бедер у 80% пациентов обеих групп с ΔT до $2\pm 0,2$ °C. Восстановление показателей наступало более быстро в сроки более 1 года у 90% пациентов из основной группы, чем у 87% пациентов из группы сравнения ($p>0,05$).

Показатель реографического индекса повышался к 6 месяцам до 60-80% в обеих группах, после чего отмечалось его снижение (рис.1).

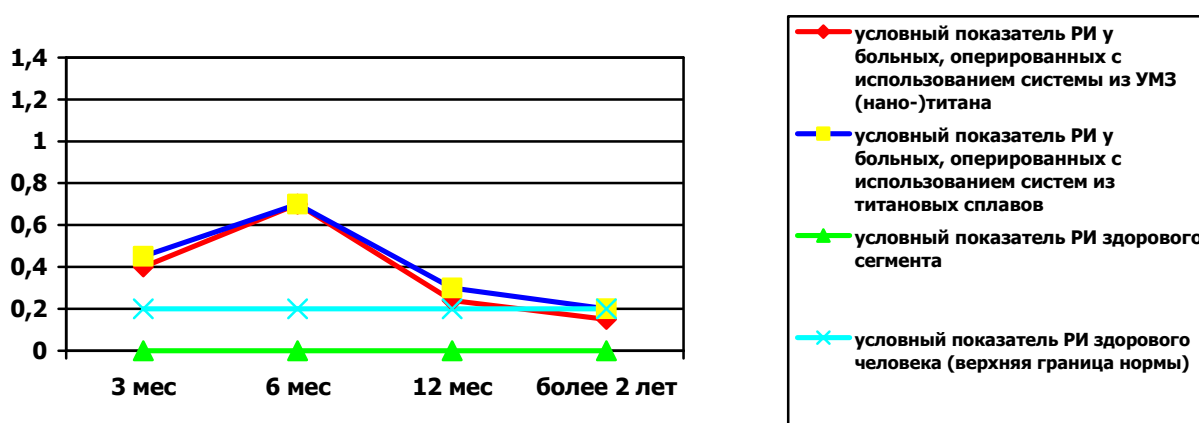


Рис. 1. Сравнительная динамика реографического индекса у пациентов, оперированных методом транспедикулярной фиксации.

Как видно из графика, к 2 годам реографический индекс достигал нормы. По результатам скintiграфии максимально высокое накопление радиофармпрепарата (перфотех Тс 99) в зоне спондиледеза отмечалось в 6 и 8 месяцев, оставаясь повышенным вплоть до 3 лет, в обеих группах ($p>0,05$), что говорит о продолжающихся процессах регенерации.

Применение транспедикулярных систем из обеих групп в лечении повреждений грудно-поясничного отдела позвоночника, позволило провести необходимую коррекцию и фиксацию позвоночника, тем самым, создавая необходимые условия для ранней реабилитации пациентов. Однако в группе сравнения есть вероятность усталостных переломов винтов, и потери коррекции позвоночника. В случаях применения транспедикулярной системы из УМЗ (нано-)структурного титана не было зафиксировано ни одного такого случая. Таким образом, разработанная нами транспедикулярная система может использоваться для оперативного лечения нестабильных переломов и спондилолистезов нижних грудных и поясничных позвонков.

Результаты определения титана в биоптатах тканей атомно-абсорбционным методом. Анализ содержания металлов в биоптатах тканей после применения имплантатов из наноструктурного титана, крупнозернистого титана и титанового сплава Ti-6Al-4V методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии показал: элементов металлов в мягких тканях всех исследуемых групп не выявлено. Следовательно массовая доля искомых металлов в пробах не превышает 0,01%. Согласно данным атомно-абсорбционного метода определения титана, выход данного элемента в окружающие ткани из УМЗ (нано-)структурных титановых имплантатов не превышает выход титана из других материалов.

Выводы:

1. Сравнительная морфологическая характеристика преобразований надкостницы и губчатого вещества бедренной кости крыс свидетельствуют о менее выраженном действии имплантатов из чистого титана и меньшей продолжительности ответной реакции по сравнению со сплавом Ti-6Al-4V.
2. При внедрении различных марок титановых имплантатов в эксперименте на крысах, толщина и динамика формирования вокруг них соединительнотканной капсулы отличаются друг от друга: через один месяц после операции она наиболее толстая вокруг УМЗ (нано-)структурного титана, через 3 и 6 месяцев – вокруг шпильки из сплава Ti-6Al-4V, что свидетельствует о длительном раздражающем действии последней.
3. В ответ на имплантацию стержней в дистальный эпифиз бедренной кости в эксперименте у крыс утолщение надкостницы по срокам и степени выраженности

зависят от материала имплантата. Наиболее выраженные ее изменения выявляются через 3 месяца после внедрения стержня из сплава Ti-6Al-4V, которые определяются и через 6 месяцев. Реакция утолщения надкостницы бедренной кости при использовании в качестве имплантата УМЗ (нано-)структурного титана наступает в ранние сроки (1 месяц) и не выявляется в отдаленные сроки эксперимента.

4. При введении титана с УМЗ (нано-)структурой в эпифиз бедренных костей крыс регенерирующая кость к 6 месяцам проявляет морфологические признаки зрелости, характеризующиеся формированием органотипических структур кости. При имплантации сплава Ti-6Al-4V структурная организация кости на момент окончания эксперимента не завершается.

5. Разработанные металлоконструкции для травматологии и ортопедии из УМЗ (нано-)структурного титана позволяют достичь высокого уровня прочностных показателей имплантатов (винтов), что обеспечивает уникальное сочетание прочностных свойств материала ($\sigma_b \cong 1000-1100$ МПа) и усталостной прочности винта ($\sigma_{-1} \cong 591$ МПа) и не уступают прочности имплантатов из титановых сплавов используемых в современной медицине (BT-6: предел прочности - $\sigma_b \cong 990-1000$ МПа, предел усталостной прочности $\sigma_{-1} \cong 567$ МПа).

6. Клиническое применение транспедикулярной системы из упрочненного титана в лечении переломов и спондилолистезов ниже-грудного и поясничного отдела позвоночника позволяет провести необходимую коррекцию деформации позвоночника с декомпрессией позвоночного канала, стабилизировать поврежденный отдел позвоночника и активизировать пациентов в ранние сроки, тем самым, способствуя их ранней реабилитации.

7. Имплантаты из титановых сплавов различных модификаций обладают инертными свойствами, что подтверждается отсутствием металла в биоптатах костей и окружающих тканей лабораторных животных и оперированных больных.

Практические рекомендации:

1. Предложенный материал может быть использован для изготовления различных имплантатов в медицине, обеспечивая высокую конструктивную и усталостную прочность и коррозионную стойкость.

2. Получены сертификаты на применение транспедикулярной системы из УМЗ

(нано-)структурного титана в клинической практике. Данная система может использоваться для оперативного лечения нестабильных переломов и спондилолистезов нижних грудных и поясничных позвонков.

Список работ по теме диссертации

1. Мухаметов У.Ф. Применение системы транспедикулярной фиксации «Башстаб» в условиях центра специализированной медицинской помощи «травматология, ортопедия (в т.ч. эндопротезирование крупных суставов)»./ Мухаметов У.Ф. //Медицинский вестник Башкортостана -2008. -№6, приложение - С.111-114.
2. Мухаметов У.Ф. Экспериментальное обоснование применения имплантатов из наноструктурного титана в травматологии и ортопедии. / Мухаметов У.Ф., Рыбалко Д.Ю., Латыш В.В., Кандаров И.В. // Труды всероссийской научной конференции «Клиническая анатомия и экспериментальная хирургия в XXI веке», г. Оренбург -2009 –С. 213-214.
3. Мухаметов У.Ф. Лечение нестабильных переломов груднопоясничного отдела позвоночника на базе ЦВТО РКБ им. Г.Г. Куватова. / Мухаметов У.Ф. // VI съезд ассоциации травматологов ортопедов и протезистов РБ, посвященный 50-летию отделения ортопедии и травматологии республиканской клинической больницы им. Г.Г.Куватова (республиканского центра восстановительной травматологии и ортопедии). Медицинский вестник Башкортостана -2007. -№5 приложение. – С. 91-94.
4. Сравнительная оценка влияния на ткани имплантатов из титановых сплавов различной модификации. Ф.Ф. Мухаметов, В.Ш. Вагапова, В.В. Латыш, У.Ф. Мухаметов и др./ Проблемные вопросы травматологии и ортопедии. Здравоохранение Башкортостана. – 2006. – №2 – С. 45-47.
5. Экспериментально-морфологическое исследование эффективности применения титана с наноструктурой в качестве имплантатов для ортопедии и травматологии. Мухаметов Ф.Ф., Вагапова В.Ш., Латыш В.В. и др./ Вестник травматологии и ортопедии им. НН. Приорова. -2008. -№4. - С.78-83.
6. Мухаметов Ф.Ф. Устройство для коррекции и фиксации позвоночника / Мухаметов Ф.Ф., Мухаметов У.Ф., Латыш В.В. и др. // Патент на изобретение РФ. № 2249440 2003г.

МУХАМЕТОВ УРАЛ ФАРИТОВИЧ

**МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ НАНОСТРУКТУРНЫХ МАТЕРИАЛОВ В
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ**

14.03.01 - анатомия человека

14.01.15 - травматология и ортопедия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук