



УДК 616.71-001-089.843

И.Ф. АХТЯМОВ^{1,2}, П.С. АНДРЕЕВ², Э.Б. ГАТИНА¹, Э.И.-О. АЛИЕВ¹¹Казанский государственный медицинский университет, 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49²Республиканская клиническая больница МЗ РТ, 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138

Первый опыт апробирования имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния (предварительное сообщение)

Ахтямов Ильдар Фуатович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, тел. +7-905-315-01-50, e-mail: yalta60@mail.ru**Андреев Петр Степанович** — кандидат медицинских наук, заведующий травматолого-ортопедическим (детским) отделением, тел. (843) 296-31-40, e-mail: rkb_nauka@rambler.ru**Гатина Эльмира Биктемировна** — кандидат медицинских наук, соискатель кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, тел. +7-903-330-799-50, e-mail: 2960091@mail.ru**Алиев Эльчин Исмаил-оглы** — соискатель кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных состояний, e-mail: alelil@mail.ru

Проведена первичная оценка общей и местной реакции организма пациента на остеосинтез имплантатами с новым нанотехнологичным покрытием, а также возможное обратное влияние тканей организма на состояние фиксаторов костных фрагментов. В рамках программы нанотехнологических разработок и тенденции к импортозамещению создано и апробировано новое покрытие имплантатов для травматологии и ортопедии. После завершения доклинической стадии исследования и разрешения к проведению клинической стадии апробирования в базовой клинике по травматологии и ортопедии КГМУ были проведены первые 10 имплантаций у детей в возрасте 3-5 лет при хирургическом лечении врожденного вывиха бедра. В шести случаях произведен остеосинтез фрагментов подвздошной кости и в четырех — проксимального отдела бедра при соответствующих корригирующих остеотомиях. Необходимость применения подобных фиксаторов обусловлена большим процентом осложнений в виде отторжения их организмом пациента с развитием т.н. эффекта «металлоза» и последующим инфицированием области его установки. Во всех случаях получен положительный исход лечения. Удалось добиться полного сращения фрагментов бедренной и подвздошной костей при отсутствии каких-либо проявлений аллергической или иной патологической реакции организма на имплантат.

Ключевые слова: имплантаты, покрытие, аллергическая реакция.**I.F. AKHTYAMOV^{1,2}, P.S. ANDREEV², E.B. GATINA¹, E.I.-O. ALIEV¹**¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Russian Federation, 420012²Republican Clinical Hospital of the MH of RT, 138 Orenburgskiy Tract, Kazan, Russian Federation, 420064

The first experience in aprobation of implants coated with nitrides of titanium and hafnium

Akhtyamov I.F. — D. Med. Sc., Professor, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Surgery of Extreme States, tel. + 7-905-315-01-50, e-mail: yalta60@mail.ru**Andreev P.S.** — Cand. Med. Sc., Head of Traumatologic-Orthopedic (children's) Department, tel. (843) 296-31-40, e-mail: rkb_nauka@rambler.ru**Gatina E.B.** — Cand. Med. Sc., Competitor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Surgery of Extreme States, tel. +7-903-330-799-50, e-mail: 2960091@mail.ru**Aliev E.I.-O.** — Competitor of the Department of Traumatology, Orthopedics and Surgery of Extreme States, e-mail: alelil@mail.ru

Objective. The initial assessment of general and local reaction of the patient's organism to osteosynthesis of implants with a new nanotechnology coating, as well as a possible inverse impact of organism tissues on the condition of bone fragments' fixators.

Materials and methods. Within the frameworks of a nanotechnological development programme and a tendency to import substitution, a new coating of implants for traumatology and orthopedics has been created and approved. After preclinical studies had been completed and permission for carrying out clinical stage testing had been received, the first 10 implantations were performed in children aged 3-5 years in the surgical treatment of congenital hip dislocation on the base of Traumatology and Orthopedics Clinic at the Kazan Medical University. Osteosynthesis of the ileum bone fragments was performed in six cases and osteosynthesis of proximal femur was performed in four cases under appropriate corrective osteotomies.

Discussion of the results. The need for appliance of such fixators is stipulated by the large percentage of complications in the form of rejection of common fixators by the patient's organism with the development of the so-called «metallosis» effect and subsequent

infection in the area of its installation. In all cases the outcome was positive. The authors managed to achieve complete fusion of fragments of the femoral and iliac bone with no symptoms of allergic or any other pathological reactions to the implant.

Key words: *implants, coatings, an allergic reaction.*

За последние десятилетия возобладали активная хирургическая тактика ведения пострадавших с переломами костей, дающая хорошие клинические и рентгенологические результаты. Обычно материалы, используемые для изготовления фиксаторов, характеризуются хорошей биологической совместимостью. Однако возникающие при этом в ряде случаев сложности обусловлены не только инфекциями или биомеханической дисфункцией, но также появлением аллергических реакций. Они сопровождаются нарушением процесса заживления ран, отеком, сыпью, дерматитом, свищами, замедлением сращения костей и даже локальным остеопорозом [9].

Аллергические реакции на имплантаты чаще всего инициируются металлами, такими как никель, кобальт или хром, являющихся составной частью сплавов, из которых изготавливаются имплантаты. По сравнению с кожной аллергией, такие аллергические реакции относительно редки, но все же заметна нехватка крупных эпидемиологических исследований [4-6]. В результате проведенного обзора статей за период с 1970 по 1990 гг. по «чувствительности к металлам» Халлаб и др. отметили подверженность к аллергическим реакциям 10% от общей численности населения. Исследования, проведенные в южной Германии с помощью накожных проб, выявили контактную аллергию на никель в среднем у 13% испытуемых, на кобальт — у 2% и приблизительно у 1% на хром [10]. Но до сих пор не ясно, при каких условиях аллергическая реакция на металл способна вызвать перимплантарную сверхчувствительность [7].

Эффективным вариантом защиты организма от возможной реакции на фиксаторы и другие имплантаты является их покрытие тем или иным видом «оболочки», инертной для окружающих тканей и организма в целом. Покрытие имплантатов защитным слоем позволит не только снизить риск возникновения аллергии у пациентов, склонных к возникновению таковых реакций на металлические компоненты, путем снижения к минимуму количества высвобождающихся ионов, но также обеспечит выполнение и прочих требований. При этом не должно возникать побочных эффектов (например, повышенного истирания), а покрытие должно быть нанесено таким образом, чтобы избежать возможного отслаивания во время периода эксплуатации [11].

В период с 2012 по 2014 год в содружестве специалистов Казанского государственного медицинского университета и Казанской государственной академии ветеринарной медицины были проведены доклинические исследования нанотехнологического покрытия для различного рода металлических костных фиксаторов, разработанного на базе Казанского научно-исследовательского технологического университета [1]. За основу покрытия использованы нитриды сверхтяжелых металлов, а в частности, титана и гафния. Работа проведена в рамках доклинических испытаний Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009 – 2013 года» по теме «Проведение научных

исследований коллективами НОЦ в области разработок биостойких и биоактивных покрытий для медицинских целей» (ГК 02.740.11.0497). Все исследования проведены с разрешения Локального этического комитета и с соблюдением Европейской конвенции защиты животных.

Конкретизируя проведенный этап исследования, следует обратить внимание на основные его разделы, каждый из которых был подробно представлен в отечественных и международных публикациях [2, 8]. На лабораторных животных был смоделирован перелом длинной кости конечности с последующим интрамедуллярным остеосинтезом спицами, изготовленными из нержавеющей медицинской стали. В группах сравнения использованы спицы без покрытия, а в основной — с покрытием нитридами сверхтвердых металлов. Покрытие нанесено высокочастотной плазменной обработкой при пониженном давлении и поверхностным слоем из смеси нитридов титана и гафния толщиной 0,5-2 мкм и размером структурных шарообразных элементов 20-100 нм.

Экспериментальные исследования доказали несомненную безопасность с точки зрения токсичности, а также отсутствие патологической реакции регионарных лимфоузлов и биологических маркеров, а так же организма в целом на использование подобных конструкций на всем периоде их нахождения в теле животного. Выявлены преимущества имплантатов с покрытиями в плане развития репаративного процесса, что доказано морфологическими исследованиями и оценкой плотности костного регенерата по данным компьютерной томографии [3].

В результате проведенных экспериментов и собранной доказательной базы, было получено разрешение Росздравнадзора на возможность апробирования в клинической практике остеофиксаторов с рецензируемым видом покрытия. Все работы проводятся в соответствии с Приказом Минздрава России от 09.01.2014 № 2н «Порядок проведения оценки соответствия медицинских изделий в форме технических испытаний, токсикологических исследований, клинических испытаний в целях государственной регистрации медицинских изделий».

Использование в ортопедической практике спиц и имплантатов отечественного производства сдерживается одним очень важным аспектом, заключающимся в некачественности исходного материала для их изготовления. Это приводит к частым поломкам конструкций и проявлению реакции отторжения организмом, именуемой «металлоз». В практике базового для исследования отделения от 18 до 20% остеосинтезов тазовой кости спицами приводит к развитию подобного явления. Несомненно, что в основе его лежит аллергическая реакция на элементы сплава металла, из которого спицы изготовлены. В рамках проводимого исследования было принято решение провести сравнение эффективности синтеза фиксаторами с покрытием и без такового.

Цель исследования — первичная оценка общей и местной реакции организма пациента на остео-



синтез имплантатами с новым нанотехнологичным покрытием, а также возможное обратное влияние тканей организма на состояние фиксаторов костных фрагментов.

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

Наиболее подходящими с этой точки зрения, оказались пациенты с патологией тазобедренного сустава, которым необходимо было проводить реконструктивные вмешательства. При проведении оперативных вмешательств у детей, в частности, с врожденным вывихом бедра, основными этапами восстановления правильных биомеханических параметров, наряду с вправлением головки бедра в вертлужную впадину, являются корригирующие остеотомии проксимального отдела бедра и таза. Как правило, фиксация фрагментов подвздошной кости у детей младшего возраста осуществляется двумя-тремя спицами, что позволяет одновременно фиксировать и головку бедра во вправленном состоянии на сроке 1,5-2 месяца. После чего возможно удаление спиц без дополнительной операции. В свою очередь, фиксация фрагментов проксимального отдела бедренной кости производится углообразными пластинами и винтами, которые на сроке 6 месяцев удаляются при повторном вмешательстве. Таким образом, существует возможность:

- оценить общую реакцию организма пациента на имплантат с покрытием и без в сравнительном аспекте;
- провести оценку трех видов фиксаторов: спиц, наконечной пластины и винтов;
- оценить синтез плоской (подвздошная) и трубчатой (бедренная) костей;
- выявить изменения состояния покрытия на сроках шесть - восемь недель и шесть месяцев после остеосинтеза.

Материал и методы исследования

В период 2013-2014 гг. проведено наблюдение за 20 пациентами с дисплазией тазобедренного сустава в возрасте от трех до шести лет. Средний возраст 16 девочек и 4 мальчиков составил 4,8 года. В каждом случае рассматривались результаты оперативного лечения лишь одного тазобедренного сустава (13 левых и 7 правых). В трех случаях вмешательство заключалось в открытом вправлении врожденного вывиха бедра в сочетании с корригирующей остеотомией таза по Солтеру и деторсионно-варизирующей проксимального отдела бедренной кости, в двенадцати случаях — остеотомии таза и бедра, а в оставшихся пяти — лишь остеотомии бедра.

Все пациенты были разделены на две равные группы. В основную группу вошли пациенты с фиксаторами из медицинской стали с покрытием нитридами титана и гафния: 6 случаев с использованием спиц, а в 4-х — спиц и параллельным синтезом бедренной кости углообразной пластиной + винты. В адекватную группу сравнения были включены пациенты, зоны остеотомий которых фиксировали имплантатами из медицинской стали без покрытия.

После операции иммобилизация производилась полутурной гипсовой повязкой на срок до 1,5 месяцев. При повторной госпитализации по-

вязка снималась и обязательно удалялась спица, фиксирующая головку бедренной кости (при первичном вправлении врожденного вывиха бедра). Возможно было и удаление спиц, фиксирующих фрагменты таза. Каждому пациенту проводилась начальная разработка движений в суставах оперированной конечности, однако в случаях первичной остеотомии таза, пациентам разрешалось садиться лишь с четвертого месяца. На сроке шесть месяцев после операции удалялись оставшиеся спицы, пластина и винты из бедренной кости. Полноценная нагрузка после остеотомии бедра разрешалась через четыре – шесть месяцев.

Общая реакция организма оценивалась:

- по температуре тела, выраженности,
- продолжительности болевого синдрома и
- лабораторной диагностике (гематология, биохимия крови).

Местные проявления фиксировались:

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

Реакцию «агрессивной среды» организма пациента оценивали после удаления спиц, пластин и винтов по их внешнему виду, возможным изменениям цвета, наличию царапин, отслойки покрытия.

Результаты исследования и их обсуждение

Оценивая результаты лечения пациентов с дисплазией тазобедренного сустава, следует отметить, что во всех двадцати случаях реконструктивные операции закончились положительным исходом лечения. Срок наблюдения составил от 3 до 12 месяцев, т.е. итоговой оценки состояния удаленного имплантата и возможности полноценной ходьбы. Было проведено первичное сравнение по ранее выбранным параметрам.

В первую очередь оценивался ранний послеоперационный и весь стационарный этапы лечения. Общая реакция организма детей обеих групп была практически идентична, поскольку детский организм активно реагирует на вмешательство и кровопотерю, которая в среднем составляет в зависимости от объема реконструкции сустава от 100 до 200 мл. (+ кровопотеря по дренажам). Гематологические и биохимические показатели крови были типичны для этого периода лечения и не отличались в сравниваемых группах. Мы не зафиксировали статистической разницы в величине (в среднем — $38,3 \pm 3,4^\circ\text{C}$) температуры тела, причем продолжительность гипертермии обычно не превышала 5-7 дней. Реакция регионарных лимфатических узлов, а мы оценивали их в паховой области, не различалась как в основной, так и в группе сравнения. В этот период болевой синдром купировался одинаково эффективно каждому из больных. Разницы в реакции на вариант фиксации не было ни до, ни после удаления конструкции. Следовательно, можно судить об аналогии фиксирующих свойств испытываемых имплантатов в обеих группах.

Этап заживления раны очень показателен для оценки биоинертности имплантата, что и доказали наши наблюдения. В двух случаях использования спиц без покрытия наблюдался длительный период заживления верхнего края раны. Именно в этой

области располагаются дистальные отделы фиксирующих кость спиц. Это удлинит сроки заживления раны в целом и срок нахождения пациентов в стационаре на 3 и 5 дней соответственно. Отделяемое из раны не носило гнойного характера, но постоянно существовал риск инфицирования и возможного нагноения послеоперационной раны. В основной группе в каждом случае заживление проходило первичным натяжением без признаков воспаления и отделяемого из раны. Проблем в случаях фиксации проксимального отдела бедренной кости пластинами и винтами в обеих группах не наблюдалось.

Репаративный процесс оценивался по рентгенограммам на сроке 1,5 и 6 месяцев после операции. Существенных различий визуально отмечено не было. Однако по данным рентгеновской денситометрии, проведенной при компьютерной томографии после удаления металлических фиксаторов, плотность кортикального слоя бедренной кости на равных сроках была выше на 7,2% в основной группе.

После удаления спиц на сроке 1,5-6 месяцев из крыла подвздошной кости не выявило изменений во внешнем виде покрытия нитридами титана и гафния. Подобная картина была характерна и для фиксаторов проксимального отдела бедренной кости. Изменения цвета, царапин и отслойки покрытия не было. Ложе пластины и костные каналы после удаления винтов не имели явлений металлоза и патологической реакции надкостницы. Заживление послеоперационной раны при повторном вмешательстве (для удаления конструкции) проходило во всех случаях наблюдений без осложнений.

Выводы

1. Для эффективной сравнительной оценки нового вида покрытия остеофиксаторов удалось подобрать оптимальную группу наблюдения — пациентов с дисплазией тазобедренного сустава, что позволило рассматривать три вида фиксаторов одновременно.

2. Общая реакция организма при реконструктивных вмешательствах на подвздошной и бедренных костях не выявила существенных различий между фиксаторами из медицинской стали с испытуемым покрытием и без такового.

3. Местная реакция тканей области операционной раны в послеоперационном периоде выявило в рецензируемой группе биоинертность имплантатов с покрытием нитридами титана и гафния.

4. Требуется расширение и продолжение исследований нанотехнологического покрытия с нитридами сверхтвердых металлов, что позволит в случае их успеха значительно улучшить свойства имплантатов и быстрее внедрить их в серийное производство.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллин И.Ш., Миронов М.М., Гарипова Г.И. Бактерицидные и биологически стойкие покрытия для медицинских имплантатов и инструментов // Медицинская техника. — 2004. — 4. — С. 20-2.
2. Ахтямов И.Ф., Шакирова Ф.В., Зубаирова Л.Д. и др. Динамика сывороточных реактантов острой фазы при интрамедуллярном остеосинтезе // Казанский медицинский журнал. — 2014. — Т. 95, № 3. — С. 405-411.
3. Ахтямов И.Ф., Шакирова Ф.В., Гатина Э.Б. и др. Морфофункциональное состояние регионарных лимфатических узлов в условиях интрамедуллярного остеосинтеза фиксаторами с покрытиями на основе сверхтвердых соединений // Травматология и ортопедия России. — 2014. — № 2 (72). — С. 78-84.
4. Загородний Н.В., Бухтин К.М., Кудинов О.А., Чрагян Г.А., Берченко Г.Н., Николаев И.А. Реакция на кобальт как причина ревизионного эндопротезирования коленного сустава // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. — 2013. — 2. — С. 65-8.
5. Basketter D.A., Briatico-Vangosa G., Kaestner W., Lal-ly C., Bontinck W.J. Nickel, cobalt and chromium in consumer products: a role in allergic contact dermatitis // Contact Dermatitis. — 1993. — 28. — P. 15-25.
6. Cramers M., Lucht U. Metal sensitivity in patients treated for tibial fractures with plates of stainless steel // Acta Orthop. Scand. — 1977. — 48. — P. 245-9.
7. Hallab N., Merritt K., Jacobs J.J. Metal sensitivity in patients with orthopedic implants // J. Bone Joint Surg. Am. — 2001 Mar. — 83-A (3). — P. 428-36.
8. Yousef A.I., Akhtiamov I., Shakirova F. et al. Effect of hafnium and titanium coated implants on several blood biochemical markers after osteosynthesis in rabbits // Int. J. Clin. Exp. Med. — 2014. — 7 (10). — P. 3473-3477.
9. Steinemann S.G. Metal implants and surface reactions // Injury. — 1996. — 27. — Supp I3. — SC 16-22.
10. Summer B., Fink U., Zeller R., Rueff F., Maier S., Roeder G., Thomas P. Patch test reactivity to a cobalt-chromium-molybdenum alloy and stainless steel in metal-allergic patients in correlation to the metal ion release // Contact Dermatitis. — 2007. — 57 (1). — P. 35-9.
11. Thomas P., Summer B., Krenn V., Thomsen M. Allergiediagnostik bei metall verdacht auf metallimplantatunverträglichkeit // Orthopäde. — 2013. — 42 (8). — P. 602-6.