

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НОВОСИБИРСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ  
ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ ИМ. Я.Л. ЦИВЬЯНА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
(ФГБУ «ННИИТО ИМ. Я.Л. ЦИВЬЯНА» МИНЗДРАВА РОССИИ)

УДК 617.3+[616-001-089.23:615.477.2]  
№ госрегистрации 115071510028  
Инв. №

УТВЕРЖДАЮ  
Директор ФГБУ «ННИИТО  
им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава  
России, д.м.н., проф.



М.А.Садовой

15.01 2018 г.

ОТЧЕТ  
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

по теме:

РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ ОСТЕОТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ  
РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

(заключительный)

Заместитель директора  
по научной работе, д.м.н.

И.А. Кирилова

Руководитель темы, д.м.н.

И.А. Кирилова

Новосибирск 2018

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

Научный руководитель,  
ведущий научный сотрудник  
ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна»  
Минздрава России, д.м.н.



Кирилова И.А.

12.01.18.

12.01.2018

*Исполнители темы:*

Зав. лабораторией заготовки и  
консервации тканей ФГБУ «ННИИТО  
им. Я.Л. Цивьяна»  
Минздрава России, к.м.н.



Подорожная В.Т.

13.01.2018г.

Руководитель отделения  
эндопротезирования тазобедренного  
сустава и осложнений отдела  
эндопротезирования и эндоскопической  
хирургии суставов ФГБУ «ННИИТО им.  
Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, д.м.н.



Павлов В.В.

15.01.2018

## РЕФЕРАТ

Отчет 31 с., 15 рис., 24 источника, 1 прил.

### КОСТНЫЙ АЛЛОТРАНСПЛАНТАТ, ОСТЕОТРАНСПЛАНТАТ, РЕВИЗИОННОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ, ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ, ПРИЖИЗНЕННОЕ ДОНОРСТВО, ГОЛОВКА БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Объектом исследования являются головки бедренных костей (ГБК), резецированные у пациентов при первичном эндопротезировании у живых доноров и приготовленные из них аллотрансплантаты для ревизионного эндопротезирования в травматологии и ортопедии.

Цель работы – разработать способ приготовления костного аллотрансплантата из резецированных ГБК при первичном эндопротезировании тазобедренных суставов от живых доноров для последующего ревизионного эндопротезирования пациентам в травматологии и ортопедии.

В процессе работы были изучены комплексные анатомо-функциональные свойства резецированных ГБК и разработаны технологические процессы приготовления аллотрансплантата.

Исследование проводилось в три этапа: на подготовительном этапе был определен перечень обследований для пациентов (доноров ГБК), как при донорстве костных тканей; разработан алгоритм документированной процедуры исследования и параметров отбора пациентов; набор резецированных ГБК; изучение их макро- и микроархитектоники.

На следующем (технологическом) этапе осуществлялись: отработка технологии обработки ГБК от живых доноров; определение показаний и противопоказаний к забору материала в зависимости от возраста, пола и основной патологии; составление технической документации к костно-пластическому материалу.

Аналитический этап выполнен в 2017 году: проведен анализ результатов использования аллотрансплантатов из головок бедренных костей у пациентов при ревизионном эндопротезировании в травматологии и ортопедии.

В результате исследований был разработан «Способ получения костно-пластического материала» (получено положительное решение о выдаче патента 27.09.2017 г. по заявке № 2016126698 от 04.07.2016 на изобретение для травматологии и ортопедии и международная заявка на изобретение (PCT/RU2016/000710 от 18.10.2016).

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	5
Основная часть .....	7
1 Подготовительный этап. Разработка организационно-функциональной модели заготовки головок бедренных костей (ГБК) .....	7
2 Технологический этап. Разработка способа получения остеотрансплантата для ревизионного эндопротезирования тазобедренных суставов из ГБК, взятых от пациентов (живых доноров), резецированных при первичном эндопротезировании тазобедренных суставов .....	11
3 Аналитический этап. ....	17
Заключение .....	27
Список использованных источников.....	28
Приложение А .....	31

## ВВЕДЕНИЕ

### **1 Актуальность исследования**

Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава на сегодня является одной из наиболее серьезных и трудных проблем травматологии и ортопедии [Абельцев В.П., 2004; Волокитина Е.А., 2003; Загородний Н.В., 1998; Прохоренко В.М., 2007; Тихилов Р.М. и др., 2008; Шерепо К.М., 1990]. Замена первичных конструкций на ревизионные, помимо применения искусственных аугментов, требует активного применения костных структур (ауто-, аллотрансплантатов) для восполнения собственно костных дефектов (Мурылев В.Ю. с соавт., 2012). Для этого необходимо разработать технологический процесс прижизненной заготовки костной ткани. Разработка регенерирующих остеотрансплантатов для замещения костных дефектов при обширных дефектах плоских костей является актуальным направлением в травматологии и ортопедии.

**2 Цель проекта:** на основе комплексного изучения анатомо-функциональных свойств головок бедренных костей, резецированных в ходе первичного эндопротезирования, разработать технологические процессы изготовления остеоимплантата для травматологии и ортопедии.

### **3 Задачи проекта**

3.1 Разработать стандартизованную технологию обработки костных фрагментов с последующим изготовлением из них остеотрансплантатов для костной пластики.

3.2 Составить алгоритм действий для заготовки головок бедренных костей и разработать пакет документов для обеспечения данного процесса согласно нормам медицинского права.

3.3 Разработать программное обеспечение для процесса заготовки головок бедренных костей, позволяющее создать картотеку доноров и реципиентов аллокостных трансплантатов и систематизировать отчетность.

3.4 Изучить возможность использования костных трансплантатов из головки бедренной кости у пациентов при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава.

### **4. Результаты проекта (в том числе патенты)**

4.1 Определен перечень дополнительных обследований для поступающих на первичное эндопротезирование суставов пациентов, как для доноров тканей (костной ткани – головки бедренных костей).

4.2 Отработаны показания и противопоказания к прижизненной заготовке костной ткани на основе литературных и собственных данных.

4.3 Разработан и составлен алгоритм действий при заготовке головок бедренных костей (ГБК);

4.4 Разработан и подготовлен пакет документов («Согласие пациента на забор и криоконсервацию ГБК», «Согласие пациента на обследование на ВИЧ», «Согласие на имплантацию аллокости при ревизионном эндопротезировании» и др.) согласно нормам медицинского права.

4.5. Разработан «Способ получения костно-пластического материала», заявка на изобретение РФ № 2016126698 от 04.07.2016. Авторы: Кирилова И.А., Подорожная В.Т. и международная заявка на изобретение (PCT/RU2016/000710 от 18.10.2016).

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПОЛУЧЕНИЯ ОСТЕОТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ РЕВИЗИОННОГО ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЯ ТАЗОБЕДРЕННЫХ СУСТАВОВ

**Объектом исследования** являются головки бедренных костей (ГБК), резецированные у пациентов при первичном эндопротезировании у живых доноров и приготовленные из них аллоостеотрансплантаты для ревизионного эндопротезирования в травматологии и ортопедии.

**Предмет исследования** – остеотрансплантат, полученный из ГБК, резецированной при первичном эндопротезировании тазобедренного сустава.

#### **Краткие результаты проведенного исследования**

Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава остается одной из наиболее серьезных и трудных проблем травматологии и ортопедии [3-5]. Замена первичных конструкций на ревизионные, помимо применения искусственных аугментов, требует активного применения костной пластики (ауто- или аллотрансплантатов) для восполнения костных дефектов [1, 3-5]. Но к настоящему времени в доступной литературе нами не найдено источников, описывающих полный цикл (протокол) технологии прижизненной заготовки костной ткани при оказании специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи на территории РФ.

Применение костной пластики для восстановления дефекта костной ткани приводит к восстановлению биомеханики конечности за счет нормализации центра вращения сустава, что в свою очередь позволяет повысить качество ревизионных операций [1]. Доказано, что материалом для костной пластики могут быть фрагменты губчатой аллокости от кадаверных доноров, но наличие известных этических проблем в последующем подтолкнуло исследователей и врачей предложить использование головок бедренных костей (ГБК), резецированных ранее при первичном эндопротезировании [7, 11].

Исследование выполнялось в три этапа.

**1 Подготовительный этап.** Определение перечня обследований для пациентов (доноров ГБК), как при донорстве тканей (костной ткани). Разработка алгоритма, документированной процедуры исследования и параметров отбора пациентов; набор резецированных головок бедренных костей; изучение макро- и микроархитектоники резецированных головок бедренных костей; отработка технологии обработки головок бедренных костей от живых доноров, определение показаний и противопоказаний к забору материала в зависимости от возраста, пола, основной патологии, макро- и

микроархитектонии головок бедренных костей; разработка организационно-функциональной модели заготовки ГБК, с выделением основных подэтапов процесса, начиная от поступления пациента на первичное эндопротезирование и заканчивая выдачей остеотрансплантата в клинику (рисунок 1). Составлены блок-схемы технологического процесса с определением критических точек, которыми являются данные серологического исследования, структура и физические свойства ГБК, определяемые в процессе моделирования или технологической обработки, стерилизации и результаты бактериологического исследования на стерильность (рисунок 2).

Техническими предпосылками для прижизненной заготовки в условиях федерального учреждения явились: возможность забора крови пациента-донора на обследование в день операции; обеспечение возможности оперативной доставки на диагностическое исследование автотранспортом; проведение инструктажа задействованных сотрудников по порядку взаимодействия между подразделениями; наличие опыта работы по заготовке аллокости и методик обработки костной ткани.

Были определены показания и противопоказания для забора ГБК.

#### ПОКАЗАНИЯ К ЗАБОРУ ТКАНЕЙ ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ

- травматический перелом шейки бедра и костей таза;
- идиопатический остеоартроз;
- диспластический остеоартроз.

#### ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ЗАБОРУ ТКАНЕЙ ОТ ЖИВЫХ ДОНОРОВ

- заболевания (трансмиссивные заболевания, включая бактериальные и вирусные инфекции, гепатиты, венерические заболевания, ВИЧ);
- онкология;
- ревматоидный артрит;
- терапия стероидами в анамнезе;
- выраженный остеопороз.

Заготовка ГБК производится у лиц, поступивших в отделение эндопротезирования тазобедренного сустава и осложнений Новосибирского НИИТО на первичное эндопротезирование. Забор материала производится в ходе оперативного лечения, маркируется, и транспортируется в Лабораторию заготовки и консервации тканей.

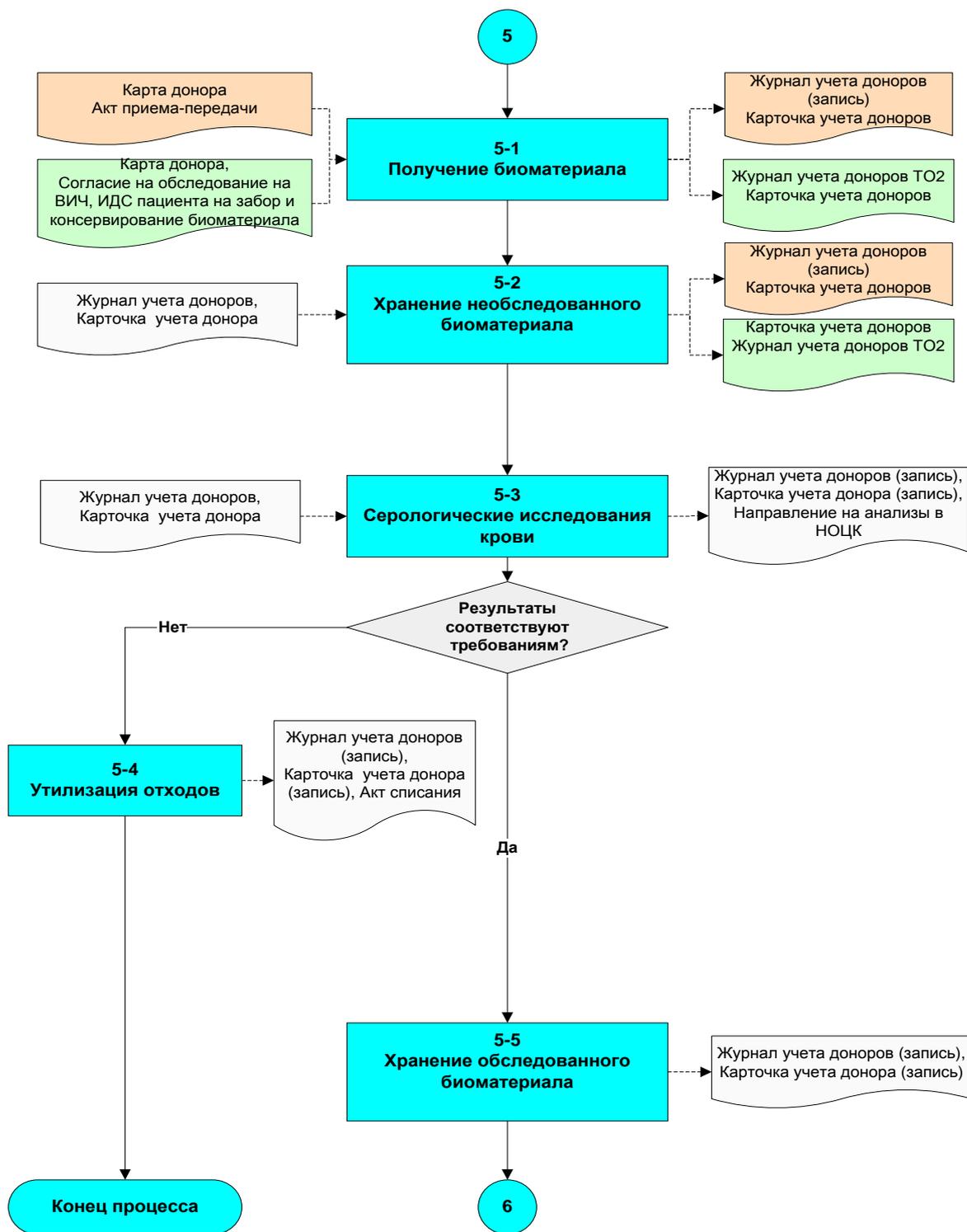


Рисунок 1 - Этап «Хранение и обследование биоматериала»  
(фрагмент блок-схемы «Порядок обеспечения лечебно-  
диагностического процесса трансплантатами»)

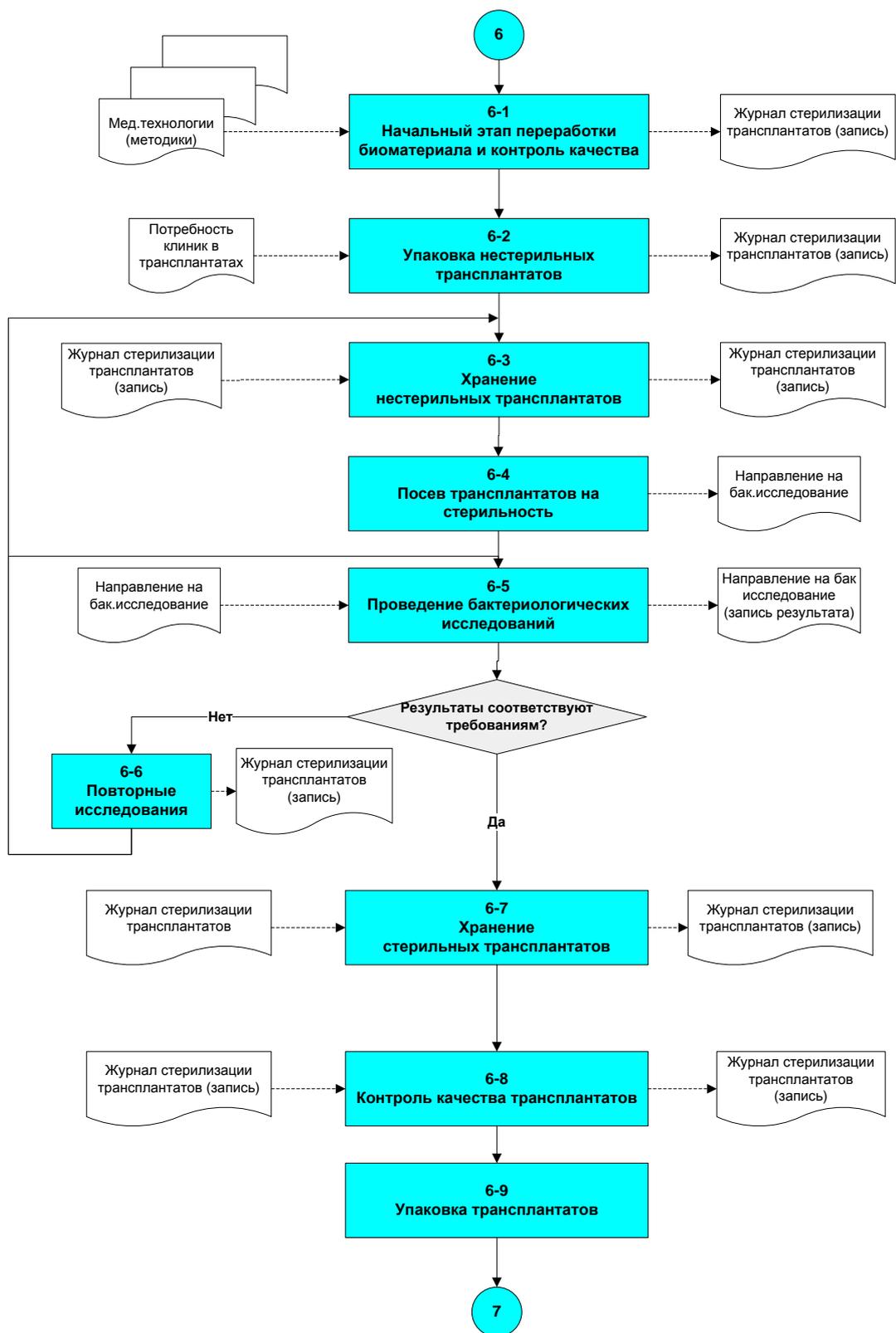


Рисунок 2 - Этап «Переработка и хранение трансплантатов»  
 (фрагмент блок-схемы «Порядок обеспечения лечебно-  
 диагностического процесса трансплантатами»)

Однако, несмотря на решение этических, юридических и технических проблем по заготовке костной ткани прижизненное донорство имеет и недостатки: забор материала производится от пациентов с ортопедической патологией и, следовательно, с измененными характеристиками костной ткани; до 10-15% забранного материала утилизируется по физическим свойствам (нарушение структуры, хрупкость и т.д.); до 10% материала утилизируется по результатам серологического обследования пациентов как доноров тканей.

В результате выполнения подготовительного этапа получены следующие результаты:

- 1) повысилась удовлетворенность потребителей медицинской услуги;
- 2) повысилась удовлетворенность сотрудников клинических подразделений оказанной медицинской услугой;
- 3) повысилась производственная дисциплина и увеличилась заинтересованность персонала в качестве работы;
- 4) улучшились основные показатели деятельности – увеличилось количество пролеченных больных и количество операций, отмечен рост операционной и хирургической активности, увеличился объем финансирования, в том числе внебюджетной составляющей, повысился уровень дохода персонала;
- 5) повысилась результативность и эффективность деятельности подразделений института.

## **2 Технологический этап.**

2.1 Технологии обработки головок бедренных костей. Стандартизация методики моделирования и обработки материала. Составление технической документации к костно-пластическому материалу – остеотрансплантата.

2.2 Основная задача этапа – получить технический результат (изобретение) в виде биоактивного остеотрансплантата для замещения значительных костных дефектов на основе составляющих биологического происхождения, пластичной консистенции, обладающего остеогенными свойствами с местным антибактериальным эффектом.

2.3 Поставленная задача решается следующим образом.

Для получения костно-пластического материала (КПМ) осуществляют механическую очистку кости, распилку на фрагменты, промывку водой, делипидизацию, депротенинизацию, измельчение костных фрагментов и соединение полученной костной массы при температуре 38-40°C с коллагенсодержащим раствором в виде раствора химически чистого желатина, приготовленного на консервирующем растворе с

добавлением антибактериального препарата, и стерилизацию. Согласно изобретению, костные фрагменты измельчают до размера частиц 0,5-1,5 см, соединение костной массы с коллагенсодержащим раствором осуществляют путем равномерного перемешивания с 20-30% раствором химически чистого желатина, после чего полученную костную массу соединяют с 30-35%-ным раствором химически чистого желатина, добавляют антибиотики, а затем костную массу формируют, подвергают лиофилизации и стерилизуют.

Измельчение костных фрагментов до размера частиц 0,5-1,5 см позволяет получить высокие прочностные свойства полученного материала и обеспечивает надежное удерживание материала внутри большого костного дефекта.

Использование 30-35% раствора химически чистого желатина предназначено для надежного скрепления крупных частиц костной ткани, что также обеспечивает его удерживание внутри костного дефекта. А предварительное равномерное перемешивание с 20-30% раствором желатина обеспечивает гарантированную связь всех участков костных частиц с желатином (рисунок 3).

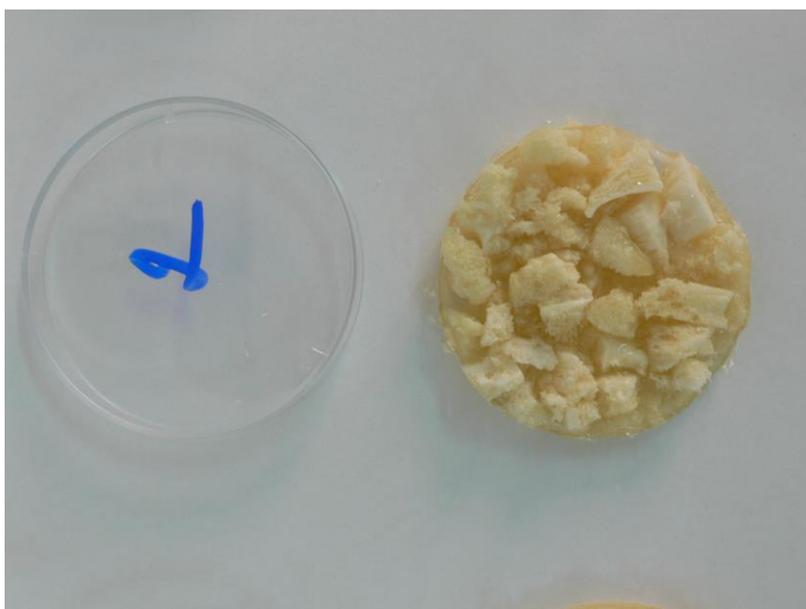


Рисунок 3 - Внешний вид костно-пластического материала до лиофилизации

Лиофилизация костной массы придает конечному материалу гидрофильность (рисунок 4). После пропитывания полученного гидрофильного материала, например, кровью пациента или донора, он становится пластичным, что позволяет моделировать его в соответствии с объемом и конфигурацией костного дефекта. Это обеспечивает максимальное заполнение всего объема костного дефекта и, следовательно, надежное удержание костно-пластического материала внутри дефекта.

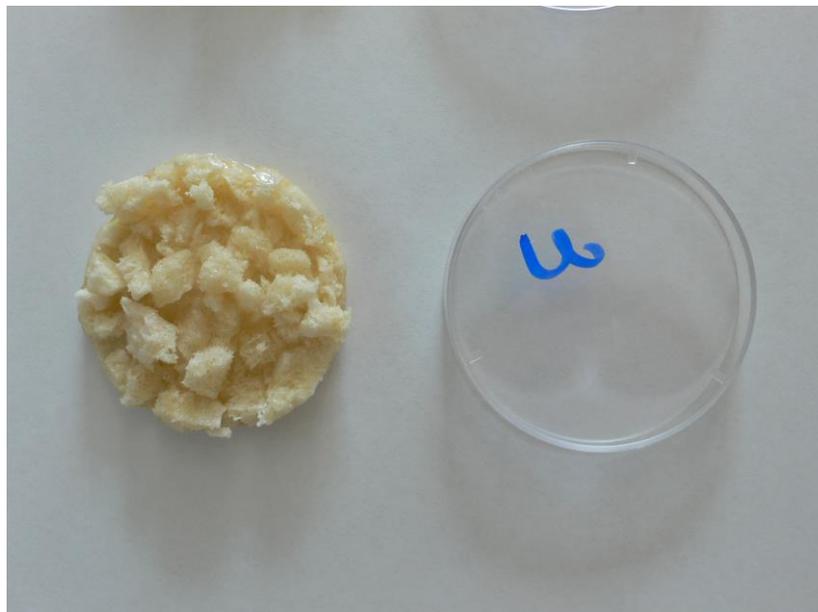


Рисунок 4 - Внешний вид костно-пластического материала после лиофилизации (макроскопически материал выглядит более «высушенным»)

2.4 Получение костно-пластического материала осуществляют следующим способом.

Кости очищают, распиливают на фрагменты и промывают водой. Осуществляют делипидизацию и депротеинизацию фрагментов кости. Измельчают костные фрагменты до размера частиц 0,5-1,5 см и путем равномерного перемешивания соединяют полученную костную массу при температуре 38-40°C с коллагенсодержащим 20-30%-ным раствором химически чистого желатина, приготовленным на консервирующем растворе с добавлением антибактериального препарата. После чего полученную костную массу соединяют с 30-35%-ным раствором химически чистого желатина, а затем костную массу формируют, подвергают лиофилизации и стерилизуют. После стерилизации пакет снабжают этикеткой и хранят в холодильнике при  $t + 2-4^{\circ} \text{C}$ .

2.5 Пример конкретного осуществления заявляемого способа.

Аллогенные или ксеногенные фрагменты головок и мышечков бедер (эпифизы длинных трубчатых костей) освобождают от мягких тканей и распиливают на фрагменты размером 3x2x1 см. В течение 4 часов подвергают механической очистке путем промывания холодной проточной водой, очищенной, например, через фильтр «Аквафор». Материал заливают 10% раствором перекиси водорода и помещают в термостат при 37°C на 24-48 часов со сменой раствора 2-3 раза. Отсутствие элементов костного мозга свидетельствует о полной депротеинизации костной ткани, что определяется макроскопически. Далее материал промывают в холодной проточной воде и помещают в раствор спирт-эфира в соотношении 1:1 на 6 часов, меняя реактивы каждые 2 часа, при

комнатной температуре, высушивают в стерильном боксе под вентилятором 15 мин. Помещают под вентилятор на 4-6 часов в стерильном боксе. Затем с помощью костных кусочек измельчают до размеров частиц 0,5-1,5 см.

В термостойкую колбу, содержащую 0,9% раствор NaCl, вносят химически чистый желатин из расчета, чтобы получился 20-30% раствор. Колбу помещают на водяную баню и нагревают до температуры 38-40°C для полного расплавления желатина. Во время нагревания необходимо производить периодическое перемешивание содержимого колбы путем взбалтывания.

Аналогично готовят 30-35% раствор химически чистого желатина.

Раствор желатина охлаждают и смешивают с антибиотиком, например, рефлином, в соотношении 0,5 мг на 10 мл 20-30% раствора. Соединяют костный материал с 20-30% раствором желатина и равномерно перемешивают. Полученную массу соединяют с 30-35% раствором желатина и снова перемешивают, охлаждают до комнатной температуры. Фасуют по 0,25 и 0,5 г. Полученную костную массу формируют, например, в чашках Петри с диаметром 50 мм, размещают в морозильной камере при  $t = 40^{\circ} \text{C}$  на 2 суток с целью лиофилизации нижней поверхности конгломерата, затем упаковывают и осуществляют стерилизацию потоком быстрых электронов  $\beta$ -лучей.

2.6 Результаты экспериментального исследования по разработке предлагаемого костно-пластического материала.

В условиях *in vitro* с целью имитации выполнения импакционной костной пластики было произведено моделирование заполнения ацетабулярной впадины (в качестве последней выступала чаша эндопротеза тазобедренного сустава) костно-пластическим материалом, с последующей его импакцией в чаше и обработкой фрезой до гомогенной структуры, равномерно покрывающей внутренний контур чаши.

Для этого два исследуемых образца заявляемого костно-пластического материала были обработаны донорской кровью в количестве 20 мл (политы сверху, с целью смачивания и улучшения упруго-эластических свойств, время экспозиции составило 2 минуты). Это привело к пропитыванию кровью материала и его переходу в пластичное состояние, позволяющее поместить его в заданный объем для восполнения дефекта костной ткани, например, в ацетабулярной впадине. В качестве модели ацетабулярной впадины в проведенном эксперименте была использована ацетабулярная чаша эндопротеза тазобедренного сустава.

Затем была произведена импакция КПМ к внутренним стенкам внутреннего объема чаши эндопротеза (гладкая сторона костно-пластического материала при этом была обращена к чаше), с последующей фрезовой обработкой до получения гомогенной структуры, равномерно покрывающей внутренний контур чаши, что было сделано для

моделирования процесса восстановления костного дефекта ацетабулярной впадины (рисунок 5).

Вслед за этим было выполнено успешное нанесение на полученную из костно-пластического материала гомогенную структуру полиметилметакрилатного цемента в количестве 40 граммов (рисунок 6), с последующей установкой полиэтиленового вкладыша эндопротеза в чашу для имитации установки чаши (в качестве которой выступал вкладыш) в ацетабулярную впадину (роль которой выполняла собственно чаша) (рисунки 7-8).



Рисунок 5 - Равномерное распределение костно-пластического материала по внутренней полусфере модели ацетабулярной впадины

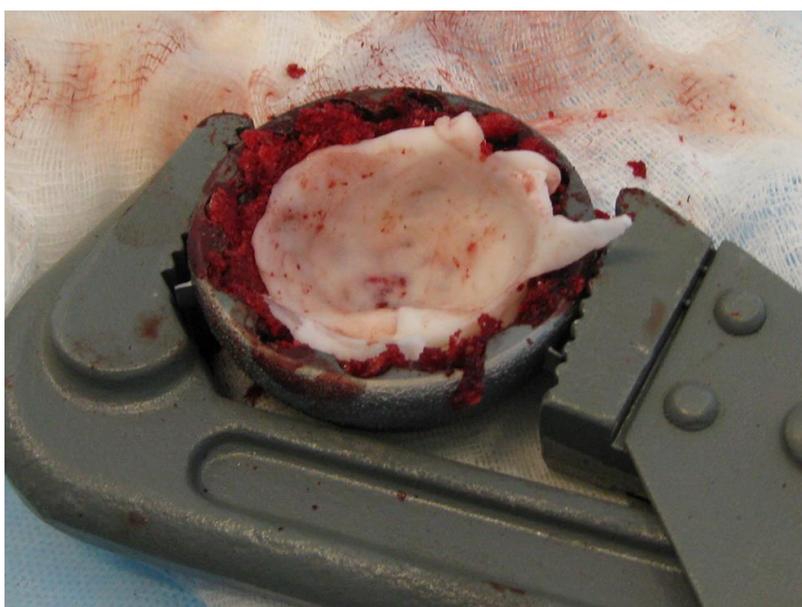


Рисунок 6 - Импрегнированный метилметакрилат на поверхности костно-пластического материала



Рисунок 7 - Модель ацетабулярной впадины после установки полиэтиленового вкладыша

Последующий осмотр образца производили спустя 3 суток. Разделение между собой чаши эндопротеза и конгломерата из импактированного костно-пластического материала и полиметилметакрилатного цемента происходит без существенного сопротивления. Измерения механико-прочностных свойств конгломерата, полученного в ходе импакции фрагментов материала, не проводили по причине их нецелесообразности, однако при субъективной оценке прочность фиксации импактированного материала такова, что требует приложения определенного усилия для отделения его фрагментов от полиметилметакрилатного цемента. Прочность адгезии полиметилметакрилатного цемента и полиэтиленового вкладыша субъективно очень прочная, требующая приложения значительного усилия для получения фрагментов (сколов) материала образца.

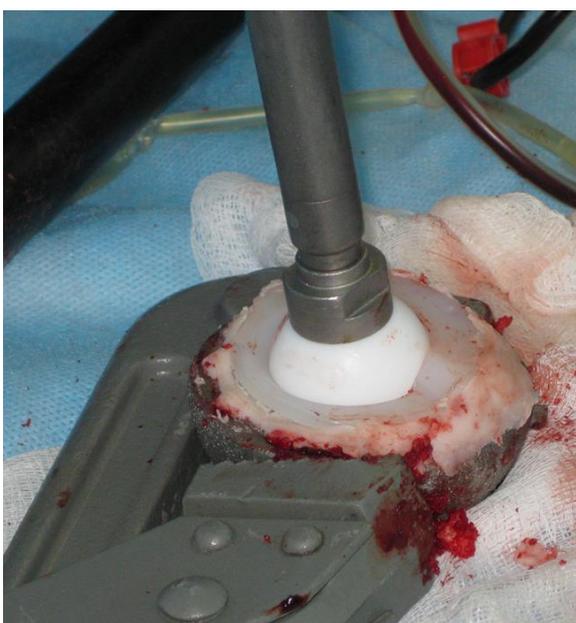


Рисунок 8 - Проверка функционирования головки эндопротеза сустава

Таким образом, экспериментально на модели ацетабулярной впадины была подтверждена возможность достижения равномерного покрытия материалом стенок внутреннего объема чаши эндопротеза тазобедренного сустава (выступавшей в качестве модели ацетабулярной впадины) путем импакции КПМ и последующей импрегнации полиметилметакрилата и установкой полиэтиленового вкладыша, что идентично тем действиям, которые были бы произведены в условиях *in vivo* при восполнении дефекта костной ткани методом импакционной костной пластики в ходе ревизионного эндопротезирования с использованием полиметилметакрилатного костного цемента.

### **3 Аналитический этап.** Анализ результатов работы.

Краткосрочные благоприятные результаты эндопротезирования отмечаются в 80-90% случаев, однако с увеличением сроков наблюдения процент положительных исходов постепенно снижается. Пропорционально давности операции возрастает потребность в замене эндопротеза или его компонентов. При этом нередко возникает необходимость замещения костного дефекта вертлужной впадины. Для решения этой проблемы авторы предлагают устранять дефекты костей таза в два этапа. В качестве примера в статье представлено клиническое наблюдение пациентки с асептической ацетабулярной нестабильностью эндопротеза ЭСИ правого тазобедренного сустава, несостоятельностью функции сустава (НФС) 2 ст., укорочением правой нижней конечности на 2 см. В ходе первого оперативного вмешательства выполняли заполнение дефекта аллотрансплантатом с аутологичными тромбоцитами, обогащенными фибрином (аллопластика дефекта с применением PRF-технологии). После перестройки аллотрансплантата производили реэндопротезирование с имплантацией стандартных конструкций эндопротеза. Выполнение аллопластики костной тканью в сочетании с PRF-технологией является альтернативой установке массивных металлоконструкций в области вертлужной впадины, поскольку снижает связанный с внедрением объемного имплантата риск инфицирования, возникновения металлоза окружающих тканей и расширяет возможности дальнейшего реэндопротезирования.

В работе использовались:

- клинические методы (сбор анамнеза, осмотр, пальпация);
- рентгенологические методы: рентгенодиагностика (серия снимков костей таза в прямой проекции), мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) – толщина слоя 0,5 мм, лучевая нагрузка  $2,0 \pm 0,9$  мЗв, 32-срезовой аппарат PHILIPS;
- PRF-технология – метод получения тромбоцитов с высоким содержанием фибрина [7];

- депротезированные костные аллотрансплантаты, в виде продольных распилов, изготовленные из прижизненно резецированных головок бедренных костей. Аллотрансплантаты готовили по авторской методике [24]. Важным свойством данного материала является сохранение необходимого уровня физико-механических характеристик, морфологических особенностей и элементного состава аллогенной кости [8, 9].

В качестве примера предлагается клинический случай.

В работе с пациентом соблюдались этические принципы, предписанные Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki) пересмотра 2013 года и "Правилами клинической практики в Российской Федерации", утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Пациент дал добровольное письменное согласие на публикацию данного клинического наблюдения.

#### *Клиническое наблюдение*

Пациентка в возрасте 71 года поступила для лечения 21.04.2016 г. с диагнозом: асептическая ацетабулярная нестабильность эндопротеза ЭСИ правого тазобедренного сустава, несостоятельность функции сустава (НФС) 2 ст., укорочение правой нижней конечности на 2 см. Синдром коксалгии справа. При поступлении предъявляла жалобы на боли в области паха справа, в правой ягодичной области и пояснице, укорочение правой нижней конечности. В параклинических анализах признаков системного воспаления не найдено.

В анамнезе пациентки в 1992 г. закрытый перелом вертлужной впадины справа в результате дорожно-транспортного происшествия, по поводу которого было выполнено эндопротезирование тазобедренного сустава. В 2000 г. была выявлена асептическая нестабильность эндопротеза, вследствие чего проведено реэндопротезирование правого тазобедренного сустава. В 2005 г. по поводу тотальной асептической нестабильности проведено второе реэндопротезирование тазобедренного сустава справа. С момента проведения повторного реэндопротезирования пациентку беспокоили боли в области правого ТБС, усиливающиеся при ходьбе. С сентября 2015 г. боли носили постоянный характер. Пациентка поступила в нашу клинику для проведения реэндопротезирования правого тазобедренного сустава.

По результатам дополнительных исследований, признаков системного воспаления не отмечено. По данным рентгенологических методов исследования (рентгенограмма таза в прямой проекции, рентгенограмма правого тазобедренного сустава в 2 проекциях, МСКТ с последующей 3D-реконструкцией), у пациентки выявлен дефект вертлужной впадины типа 3В по классификации Paprosky. Отмечено увеличение размеров



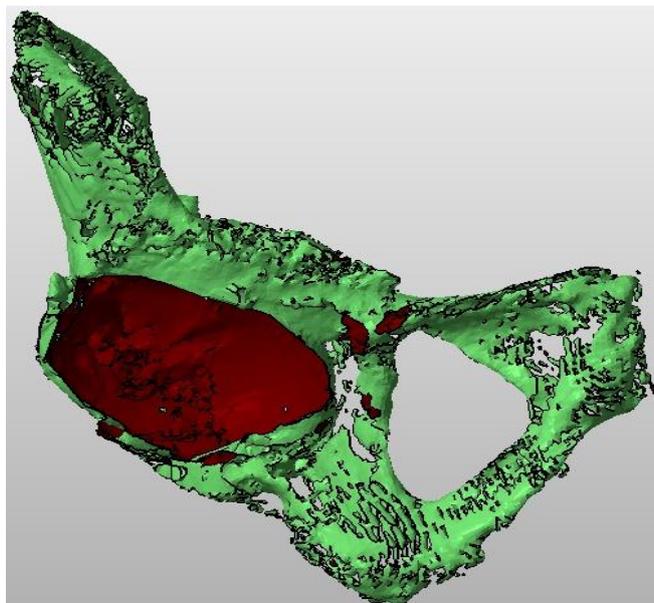


Рисунок 11 - 3D-реконструкция костей таза справа. Красным выделен дефект при виртуальном удалении чашки и цементной мантии. Объем дефекта по данным 3D-реконструкции оставил 203,1 см<sup>3</sup>

Учитывая многократность (1992, 2000, 2005 гг.) оперативного лечения, для исключения парапротезной инфекции выполнена пункция области протеза. Результат бактериологического исследования отрицательный. При анализе по шкале ASA (Американское общество анестезиологов) соматический статус и операционные риски определялись как III (1 балл), прогнозируемый объем операции и время превышали значение 75 перцентилей (1 балл), а класс раны соответствовал условно чистой ране (учитывая многократность ранее выполненных операций) [10]. Таким образом, риск развития инфекции по шкале NNIS (National Nosocomial Infections Surveillance), согласно рекомендациям CDC (Centers for Disease and Prevention), оценивался в 3 балла [11]. Это соответствовало вероятности развития инфекции в области хирургического вмешательства (ИОХВ) в 15-18% случаев [12, 13].

Это обстоятельство побудило принять решение о проведении двухэтапного эндопротезирования. Первым этапом планировалось удаление эндопротеза и костная аллопластика дефекта с применением PRF-технологии. Для предотвращения смещения аллотрансплантата предусматривалась установка металлической сетки Flexible wire mesh (X-change Revision Surgical Protocol Stryker Exeter), закрепленной шестью винтами Stryker, ввинченными по периметру дефекта. Одновременно во время операции планировалось провести забор биоптатов (не менее 6, для снятия вопроса о латентной парапротезной инфекции). В дальнейшем, при отсутствии в послеоперационном периоде ИОХВ и при сформированной опорной костной пластике планировалось провести второй этап лечения с имплантацией ревизионных ацетабулярных конструкций.

27.04.2016 г. было выполнено оперативное вмешательство удаление эндопротеза ЭСИ с костной пластикой дефекта. Доступ был дугообразный по наружной поверхности проксимальной трети бедра по старому послеоперационному рубцу. Был остро мобилизован большой вертел и область шейки бедренного компонента эндопротеза. В результате иссечения рубцов идентифицированы измененные стенки вертлужной впадины с костным цементом. Головка эндопротеза выведена в рану и удалена. Бедренный компонент эндопротеза был стабилен, проксимальная часть бедренной кости имела признаки костного лизиса: большой вертел отсутствовал, в области малого вертела имелись костные дефекты, заполненные детритом белого цвета. Бедренный компонент ножки ЭСИ с конусом 11/13 был удален путем тракции с небольшим усилием. В области ранее установленных серкляжей произошел линейный перелом бедренной кости, что потребовало его фиксации канатом.

Цементная ацетабулярная впадина ЭСИ оказалась нестабильной, подвижной. Удалить ее единым с цементной мантией конгломератом, без повреждения сформированных вокруг нее костных структур, не представлялось возможным. Поэтому ацетабулярная впадина была сначала последовательно высверлена фрезами, а затем цементная мантия была фрагментирована остеотомами и удалена.

Дефект вертлужной впадины был идентифицирован как III В по Paprosky. Передняя колонна отсутствовала, вместо нее имелась вздутая измененная костная ткань – утолщенная костная пластина по типу арки. Дно впадины имело вид тонкой изогнутой вовнутрь костной пластинки, которая простиралась вверх и медиально вплоть до крестцово-подвздошного сочленения. Наацетабулярный массив отсутствовал, задняя колонна была изменена, но сохранна. Задний край вертлужной впадины отсутствовал. Седалищная кость на протяжении 15 мм была заполнена белым детритом. Контур кости сохранился в виде тонких пластинок по периферии. Видимая лонная кость была сохранной и кровоточила. На внутренней поверхности костного дефекта отмечалось большое количество грануляций цианотичного оттенка, которые были взяты для проведения бактериологического исследования.

Из периферической вены пациентки осуществили забор 42 мл крови (с добавлением Z-Активатора) в 6 пробирок, по 7 мл в каждую, и по 1 мл 10% раствора хлорида кальция. Центрифугирование пробирок осуществлялось с ускорением 4G в течение 10 минут. Полученные фибриновые сгустки были уложены в костный дефект впадины поочередно с депротенизированными костными аллотрансплантатами в виде пластин толщиной до 3-5 мм, изготовленными из головок бедренных костей (рисунок 12).



Рисунок 12 - Макрофотография смежных срединных распилов депротенизированного костного аллотрансплантата толщиной 5 мм

Укладка производилась с импакцией. После полного заполнения дефекта, для предотвращения смещения аллотрансплантата при вертикализации пациентки, была произведена фиксация перфорированной мягкой пластиной Flexible wire mesh (X-change Revision Surgical Protocol Stryker Exeter), закрепленной шестью винтами (Stryker) (рисунок 13).



Рисунок 13 - Рентгенограмма таза в прямой проекции: удален цементный эндопротез справа, образовавшийся дефект костной ткани области вертлужной впадины замещен депротенизированным костным аллотрансплантатом с применением PRF-технологии, аллотрансплантаты фиксированы сеткой Flexible wire mesh (X-change Revision Surgical Protocol Stryker Exeter) закрепленной шестью винтами (Stryker)

Дренаж не ставили в связи с необходимостью формирования гематомы для пропитывания трансплантата тромбоцитами. В завершение были наложены послойные швы на рану викрилом, внутрикожные швы, асептическая повязка.

Послеоперационный период протекал без особенностей, проводилась антибактериальная терапия Цефазолином 2 г 3 раза в сутки, до получения результатов бактериологических исследований. Отрицательные результаты были получены на 5-е сутки, после чего антибиотики были отменены. Больная была обучена ходьбе при помощи костылей и выписана домой на 14-е сутки после операции.

Учитывая выявленные у пациентки системную остеопению с T-критерием = -1,5; вторичный распространенный остеопороз правой нижней конечности; выраженный регионарный остеопороз в области правого ТБС на фоне грубых склеротических изменений смежных отделов сочленяющихся костей, срок ожидания второго этапа был сокращен до 4 месяцев. Отсутствие признаков ИОХВ в этот период подтвердило асептический характер нестабильности, что, в свою очередь, повысило вероятность сохранения опороспособности костно-пластического материала в дефекте. Также имелась вероятность сохранения приемлемого качества костной ткани в области правой бедренной кости.

Больная поступила на второй этап лечения 09.09.2016 г. При поступлении был поставлен диагноз: дефект правого тазобедренного сустава после удаления эндопротеза ЭСИ; состояние после костной пластики обширного дефекта правой вертлужной впадины III В; неопорная правая нижняя конечность. В ОАК отмечался лейкоцитоз с дегенеративным правым сдвигом, тромбоцитоз, СОЭ 66 мм/час, СРБ – 8,97 мг/л.

Отсутствие системного воспаления позволило выполнить этапное оперативное лечение. На 17-й неделе после удаления протеза и проведения костной аллопластики было выполнено реэндопротезирование правого тазобедренного сустава эндопротезом Zimmer Wagner 225/Continuum + аугмент.

Доступом по прежнему операционному рубцу в проксимальной трети правого бедра были рассечены кожа, подкожная клетчатка, фасция, мобилизованы рубцы. Остро мобилизована область вертлужной впадины. Визуализирована металлическая сетка и винты.

Конструкции были удалены без технических трудностей. Под сеткой определялся плотно спаянный с костным ложем массив костного аллотрансплантата с ровной поверхностью. Кусачками были взяты фрагменты из данной зоны для гистологического исследования. Затем визуализирована седалищная кость как нижняя точка опоры. Верхняя точка опоры верифицирована в области крыла подвздошной кости на расстоянии 76–78 мм от седалищной кости. Вертлужная впадина была обработана

последовательно с 54 мм, ориентируясь на истинный центр ротации, с периодическим включением режима реверса, до 62 мм. При этом избегали медиализации, максимально сохраняя костную пластику.

Ацетабулярная впадина Continuum 62 с аугментом 62/20 тестирована, причем аугмент на половину длины имплантировали в верхнюю сферу дефекта с импакцией костной ткани. Расклинивание между точками опоры расценено как достаточное. Аугмент был последовательно фиксирован тремя шурупами: одним диаметром 50 мм и двумя диаметром 60 мм, после чего в промежуток между седалищной костью и аугментом имплантирован ацетабулярный компонент Zimmer Continuum размером 62 мм с фиксацией к аугменту цементом и дополнительной фиксацией одним винтом 50 мм. Погружение впадины достаточное. Фиксация удовлетворительная. Установлен полиэтиленовый вкладыш 36 мм под головку бедренной кости.

Далее проксимальный конец бедренной кости был выведен в рану. Визуализирован бедренный канал, иссечены рубцы. Костная ткань в верхней трети была оценена как достаточно плотная, кровоточила. Сверлами был расширен бедренный канал и произведена имплантация бедренной ножки размером 14/225. Головка эндопротеза – 3,5/36 зафиксирована на бедренном компоненте. Эндопротез собран в ране, проверен объем движений. Объем движений признан достаточным. Через контрапертуру к ложу эндопротеза подведена хлорвиниловая дренажная трубка. Были наложены послойные швы на рану викрилом, внутрикожные швы, асептическая повязка. Сделаны контрольные рентгенограммы (рисунки 14-15).



Рисунок 14 - Контрольная рентгенограмма таза после выполнения операции в прямой проекции: тотально замещенный эндопротезом тазобедренный сустав с использованием одного стандартного аугмента Zimmer, фиксированного тремя винтами. Чашка Continuum имплантирована по технологии «press-fit», дополнительно фиксирована одним винтом. Ножка Zimmer Wagner 225

Ближайший отдаленный результат был оценен спустя 10 месяцев по заочной консультации, больная отказалась проходить очный осмотр, мотивируя отсутствием болевого синдрома. При опросе по телефону выяснено, что пациентка ходит при помощи костыля с полной нагрузкой на правую нижнюю конечность, используя компенсатор длины конечности высотой 2 см. При ходьбе болевой синдром в области правого тазобедренного сустава оценен пациенткой по ВАШ в 3 балла. При заполнении опросника Харрисона привлекался врач ортопед-травматолог по месту жительства, исход оценен как удовлетворительный (78 баллов).



Рисунок 15 - Контрольная рентгенограмма костей таза в прямой проекции от 09.06.2017. Отмечается стабильность компонентов эндопротеза, частичная перестройка аллотрансплантата.

Серия выполненных оперативных вмешательств была направлена на сохранение костной ткани, а также уменьшение количества металлоконструкций.

В данной ситуации были возможны следующие варианты:

а) реэндопротезирование с использованием стандартных аугментов Zimmer. Минусы: пришлось бы использовать некую сборную конструкцию без гарантий какой-либо стабильности при опоре на конечность;

б) изготовление с использованием 3D-технологий индивидуальной конструкции для заполнения дефекта. Минусы: риск инфицирования, а при микроподвижности конструкции – массивный металлоз [14];

Выбранная методика представляется в данном случае как вариант решения проблемы. При сохранении опоры удалось свести к минимуму использование металлических компонентов для замещения дефекта костной ткани вертлужной

впадины. Это является весомым прогностически положительным фактором, поскольку минимизирует риск развития металлоза, снижает вероятность инфицирования и расширяет возможности при последующих реэндопротезированиях.

Следует отметить, что недостатки есть и у выбранной методики. Прежде всего, это отсутствие уверенности на первом этапе, что аллокость полноценно и полностью перестроится. Из литературных источников известно, что в случае, если объем пересаженной аллокости превышает 4 см<sup>3</sup>, то перестройка трансплантата протекает медленнее, чем при меньших объемах имплантированной аллокости [15]. Прочностные свойства аллокости в этом периоде времени имеют большое значение, поскольку основной механизм замещения в случае крупного дефекта – остеокондуктивный остеогенез, при котором замещение вновь образованной костью идет от периферии к центру дефекта, за счет оппозиционного роста костной ткани. По данным Т.А. Кулябы с соавторами, «на границе с аллокостью происходит поверхностное врастание соединительной ткани и сосудов в костную ткань трансплантата с частичной его перестройкой в костную ткань. Основная масса губчатого аллотрансплантата остается без изменений даже спустя 54 месяца после операции» [16]. Для оптимизации процесса перестройки аллотрансплантатов используется сочетание их с тромбоцитами, обогащенными фибрином (PRF). PRF-технологии позволяют получить в концентрированной форме аутологичные факторы роста, которые способствуют формированию очагов остеогенеза не только на периферии, но и по всему массиву аллотрансплантата. В результате при данной комбинации происходит более полная перестройка аллотрансплантата на всем протяжении [17, 18].

Кроме вопросов, связанных с перестройкой аллокости, при данной методике возникают серьезные неудобства для пациента: от 3 до 12 месяцев нижняя конечность не является опорной и передвижение возможно только с костылями либо с ходунками [19]. Однако у пациентов более молодого возраста (до 55 лет), данная тактика реэндопротезирования оптимальна [20, 21]. В неосложненных клинических ситуациях, например, при первичном эндопротезировании с замещением дефекта костной ткани, оперативное вмешательство возможно в один этап [22, 23].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполнения данного исследования достигнуты следующие результаты:

1 Разработана новая технология приготовления остеотрансплантата для костной пластики из резецированных головок бедра, полученных при первичном эндопротезировании тазобедренных суставов.

2 Составлен алгоритм действий для заготовки головок бедренных костей и разработан пакет документов для обеспечения данного процесса согласно нормам медицинского права и в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения №355 от 2016 года.

3 В связи с разработкой и апробацией федеральной программы учета доноров разработка собственной программы учета доноров признана не целесообразной, а предложения по оптимизации базы учета доноров сформулированы и переданы в институт организации здравоохранения Российской Федерации. Во внутреннюю программу документооборота по историям болезни добавлена информация о заборе ГБК и назначении обследования пациенту как донору костной ткани. В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения №355 были сформированы журналы отчетности с собственной модификацией, позволяющей всю информацию о донорах ГБК содержать в 1 журнале и систематизировать отчетность.

4 Изучена возможность использования костных трансплантатов из ГБК у пациентов при ревизионном эндопротезировании тазобедренного сустава. Существующие способы реэндопротезирования дают хорошие результаты при относительно небольших сроках наблюдения. Однако в среднесрочной перспективе вновь появляются зоны остеолита вокруг имплантата, что ведет к утрате его стабильности и повторным ревизионным операциям. К сожалению, каждое последующее вмешательство неизбежно влечет за собой нарастание дефицита костной ткани, развитие рубцово-дистрофических изменений в мышцах области оперированного сустава и повышает риск инфекционных осложнений. Выполнение аллопластики остеотрансплантатами, полученными из ГБК в сочетании с PRF-технологией является более перспективной по сравнению с установкой массивных металлоконструкций в области вертлужной впадины. При использовании сочетания аллопластики и PRF-технологии снижается риск инфицирования объемного имплантата, возникновения металлоза окружающих тканей, а также расширяются возможности дальнейшего реэндопротезирования.

Таким образом, поставленные в отчетном периоде задачи были решены полностью.

Научная продукция представлена в приложении А.

### Список использованных источников

1. Lachiewicz P.f., Soileau E.S. Tantalum components in difficult acetabular revisions // Clin. Orthop. relat res. 2009. №2. P. 454-458.
2. Paprosky WG, Perona PG, Lawrence JM. Acetabular defect classification and surgical reconstruction in revision arthroplasty. A 6-year follow-up evaluation. J Arthroplasty. 1994; 9:33-44.
3. Тихилов Р.М., Цыбин А.В., Сивков В.С., Гончаров М.Ю., Сементковский А.В., Малыгин Р.В. Сравнительная характеристика различных методик ревизионной артропластики при асептической нестабильности вертлужного компонента эндопротезов тазобедренного сустава. Травматология и ортопедия России. 2007;1:5-11.
4. Amstutz H.C., Le Duff M.J., Johnson A.J. Socket position determines hip resurfacing 10-year survivorship. Clinical Orthopaedics and Related Research. 2012;470(11):3127-3133. DOI: 10.1007/s11999-012-2347-y
5. John Meehan, Amir A. Jamali, Hien Nguyen. Prophylactic Antibiotics in hip and Knee Arthroplasty. j bone joint Surg Am. 2009;91:2480-90.
6. Uchiyama K., Takahira N., Fukushima K., Moriya M., Yamamoto T., Minegishi Y., Sakai R., Itoman M., Takaso M. Two-stage revision total hip arthroplasty for periprosthetic infections using antibiotic-impregnated cement spacers of various types and materials. E Scienti C world journal. 2013; Article ID 147248.
7. Ehrenfest D.M., Bielecki T., Mishra A., et. al. In search of a consensus terminology in the field of platelet concentrates for surgical use: plateletrich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), fibrin gel polymerization and leukocytes. Curr Pharm Biotechnol.2012;13(7):1131–7.
8. Kirilova I.A., Sharkeev Yu.P., Podorozhnaya V.T., Popova K.S., Uvarkin P.V. structural and functional studies of bioobjects prepared from femoral heads. В сборнике: AIP Conference Proceedings. Сер. "New Operational Technologies, NEWOT 2015: Proceedings of the 5th International Scientific Conference "New Operational Technologies" 2015. С. 030005. DOI: 10.1063/1.4936000
9. Кирилова И.А., Шаркеев Ю.П., Подорожная В.Т., Попова К.С., Уваркин П.В., Фомичев Н.Г. Изучение морфологии срединных распилов головки бедренной кости // Успехи современного естествознания. 2015;8:58-61. Режим доступа: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_24171677\\_34436013.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_24171677_34436013.pdf)
10. Физический статус пациентов по классификации ASA (американского общества анестезиологов). [Электронный ресурс].- Режим доступа: <http://anest-rean.ru/asa/> (дата обращения 10.11.2017)
11. Morgan G.E., Michail M.S., Murray M.J. Clinical Anesthesiology, 4 – edition. Lange Medical Books. McCraw-Hill, 2006.

12. CDC NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 to June 2003, issued August 2003. *Am J Infect Control* 2003;31:481-98.
13. Jeong M., Kim H.J., Lim S.J., Moon Y.W., Park Y.S. Revision Total Hip Arthroplasty Using Tantalum Augment in Patients with Paprosky III or IV Acetabular Bone Defects: A Minimum 2-year follow Up Study // *Hip and pelvis*. 2016. №2. P. 98-103.
14. George D.A., Gant V., Haddad F.S. The management of periprosthetic infections in the future: A review of new forms of treatment. *Bone Jt J*. 2015;97-B(9):1162-1169. doi: 10.1302/0301-620x.97b9.35295.
15. Анастасиева Е.А., Садовой М.А., Воропаева А.А., Кирилова И.А. Использование ауто- и аллотрансплантатов для замещения костных дефектов при резекциях опухолей костей. *Травматология и ортопедия России*. 2017; 23(3):148-155.
16. Куляба Т.А., Корнилов Н.Н., Бовкис Г.Ю., Кройтору И.И., Румакин В.П. Костная аллопластика при ревизионном эндопротезировании коленного сустава: гистологическая характеристика структурного трансплантата через 54 месяца после имплантации. *Травматология и ортопедия России*. 2016; 22(4):122-130.
17. Attar, Bijan Movahedian; Naghdi, Navid; Sh, Milad Etemadi; et al. Chin Symphysis Bone, Allograft, and Platelet-Rich Fibrin: Is the Combination Effective in Repair of Alveolar Cleft? *J. of oral and maxillofacial surgery*. 2017; 5(75): 1026-1035
18. Коротких Д.В., Парфенова А.А. А – PRF. Практика. Имплантология. 2015;9(141).60-63.
19. Duncan W.W., Hubble M.J., Howell J.R., Whitehouse S.L., Timperley A.J., Gie G.A. Revision of the cemented femoral stem using a cement-in-cement technique: a five- to 15-year review. *J Bone Joint Surg Br*. 2009; 91(5):577-582.
20. Carpenter M.G., Frank J.S., Adkin A.L., Paton A., Allum J.H. Influence of postural anxiety on postural reactions to multi-directional surface rotations. *J Neurophysiol*. 2004 Dec; 92(6): 3255-65.
21. Haidukewych G.J., Rothwell W.S., Jacofsky D.J., Torchia M.E., Berry D.J. Operative treatment of femoral neck fractures in patients between the ages of fifteen and fifty years. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Aug;86-A(8):1711-6.
22. Macnicol M.F., Lo H.K., Yong K.F. Pelvic remodelling after the Chiari osteotomy. A long-term review. *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Jul; 86(5): 648-54.
23. Чарчян А.Г., Арутюнян Г.Р., Гюлзаян Г.Г., Бахтамян Г.А., Бдоян Г.А., Маргарян А.С. Пластика обширных костных дефектов вертлужной впадины при ревизионных артропластиках. <http://www.med-practic.com/rus/163/1804/article.more.html>.

24. Пат. 2223104 Российская Федерация, МПК А61К35/32, А61F2/28, А61L27/00, А61L27/54, А61Р19/00. Способ получения костного трансплантата / Кирилова И.А., Подорожная В.Т.; патентообладатель: Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии (RU). – № 2001126472/15, заявл. 28.09.2001; опубл. 10.02.2004. <http://bd.patent.su/2223000-2223999/pat/servlet/servlet6f.html>.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Список работ по теме исследования в 2017 г.

#### Доклады:

1. Кирилова И.А., Николаев С.В., Подорожная В.Т., Шаркеев Ю.П. Матрикс из кости человека как основа тканеинженерной конструкции / VII Всероссийский симпозиум с международным участием «Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии», 27-28 апреля 2017 г., Астрахань.

2. Физико-химические и механические свойства внеклеточного матрикса как сигналы для управления пролиферацией, дифференцировкой, подвижностью и таксисом клеток / Воропаева А.А., Щелкунова Е.И., Русова Т.В., Николаев С.В., Пененко А.В., Ратушняк А.С., Кирилова И.А. // III Российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов», 2-4 октября 2017 г., Москва.

3. Подорожная В.Т., Кирилова И.А., Садовой М.А. Особенности прижизненного донорства костной ткани // Конференция «Биологические аспекты замещения костных дефектов и взаимодействия имплантат-кость» 27 октября 2017 года, г. Санкт-Петербург

4. Кирилова И.А. с соавт. Физико-химические свойства аллокости в качестве матриц для тканеинженерной конструкции // Конференция «Биологические аспекты замещения костных дефектов и взаимодействия имплантат-кость» 27 октября 2017 г., Санкт-Петербург.

#### Статьи:

1. Павлов В.В., Кирилова И.В., Ефименко М.В., Базлов В.А., Мамуладзе Т.З. Двухэтапное реэндопротезирование тазобедренного сустава при обширном дефекте костной ткани вертлужной впадины (случай из практики) // Травматология и ортопедия России. 2017;23(4):125-133. DOI:[10.21823/2311-2905-2017-23-4-125-133](https://doi.org/10.21823/2311-2905-2017-23-4-125-133)

#### Тезисы:

1. Кирилова И.А., Николаев С.В., Подорожная В.Т., Шаркеев Ю.П. матрикс из кости человека как основа тканеинженерной конструкции. В книге: Актуальные вопросы тканевой и клеточной трансплантологии / Сборник тезисов VII Всероссийского симпозиума с международным участием. 2017. С. 46-49.

2. Воропаева А.А., Щелкунова Е.И., Русова Т.В., Николаев С.В., Пененко А.В., Ратушняк А.С., Кирилова И.А. физико-химические и механические свойства внеклеточного матрикса как сигналы для управления пролиферацией, дифференцировкой, подвижностью и таксисом клеток // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т. 19. № 5. С. 192.

#### Патенты:

1. Заявка на изобретение РФ № 2016126698 от 04.07.2016 Способ получения костно-пластического материала. Авторы: Кирилова И.А., Подорожная В.Т.

2. Международная заявка на изобретение (PCT/RU2016/000710 от 18.10.2016). Способ получения костно-пластического материала. Авторы: Кирилова И.А., Подорожная В.Т.