

ОСТЕОИНТЕГРАЦИЯ В РЕКОНСТРУКТИВНОЙ ХИРУРГИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ НАПРАВЛЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.А. Шевцов^{1,2}, О.В. Галибин², Н.М. Юдинцева¹, М.И. Блинова¹, Г.П. Пинаев¹,
К.К. Щербина³, И.В. Шведовченко³, М.Р. Питкин⁴

¹ ФГБУН «Институт цитологии РАН»,
и.о. директора – д.б.н., академик РАН К.К. Никольский

² Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова
и.о. ректора – д.м.н., профессор С.Ф. Багненко

³ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-практический центр медико-социальной экспертизы, протезирования
и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Минтруда России,
директор – д.м.н., профессор И.В. Шведовченко

Санкт-Петербург
⁴ Тафтский университет
г. Бостон, США

Метод внутрикостного протезирования, основанный на принципе остеointegrации, который был предложен проф. Per-Ingvar Brånemark, является одним из перспективных направлений в современной реконструктивной хирургии. Описанный подход позволяет достичь более высоких показателей функциональной активности пациентов и повысить качество жизни по сравнению с традиционной технологией протезирования. В представленном обзоре обсуждаются результаты лечения больных с ампутациями различной локализации, применения технологии в кранио-фациальной хирургии, протезировании суставов.

Ключевые слова: остеointegrация, протезирование, реабилитация, аурикулярные протезы, ампутация верхней конечности, ампутация нижней конечности.

OSSEOINTEGRATION IN RECONSTRUCTIVE SURGERY: CONTEMPORARY STATE AND PERSPECTIVES OF FURTHER DEVELOPMENT (REVIEW)

M.A. Shevtsov^{1,2}, O.V. Galibin², N.M. Yudincheva¹, M.I. Blinova¹, G.P. Pinaev¹,
K.K. Scherbina³, I.V. Shvedovchenko³, M. Pitkin⁴

¹ Institute of cytology of RAS, St.Petersburg, Russia

² I.P. Pavlov State Medical University, St.Petersburg, Russia

³ St.Petersburg Albrecht Research Center for Occupational Expertise, Prosthetics and Rehabilitation, St.Petersburg, Russia

⁴ Tufts University, Boston, MA, USA

Method of intraosseous prosthesis based on the principle of osseointegration that was introduced by Prof. Per-Ingvar Brånemark is one of the most perspective approaches in contemporary reconstructive surgery. This method helps to achieve increased functional activity and to improve patients quality of life in comparison to conventional treatment. In presented article the results of prosthetic treatment of amputees of different localizations, application of this technology in cranio-fascial surgery, finger joint prostheses are discussed.

Key words: osseointegration, prosthesis, rehabilitation, auricular prostheses, upper limb amputation, lower limb amputation.

Несостоятельность имплантатов является одной из главных проблем в реконструктивной хирургии и эндопротезировании суставов. Среди причин несостоятельности протезов наиболее часто указывают на образование соединительнотканной муфты вокруг имплантата, что существенно снижает его интеграцию с окружающими тканями и, как следствие, уменьшает механическую стабильность. Одним из решений данной проблемы явилось применение титано-

вого материала. В ставших уже классическими экспериментах Per-Ingvar Brånemark показал, что титан способен образовывать прочный контакт с окружающей его костной тканью и потому может быть использован в реконструктивной хирургии. Феномен прочного структурного и функционального соединения имплантата с окружающими костными тканями был назван остеointegrацией. Первоначально данный метод протезирования был внедрён в клиническую

практику в области ортодонтии в середине 1970-х гг. [5], и к настоящему времени стал «золотым стандартом» в стоматологии протезирования зубов. Накопленный опыт в протезировании был обобщен в нескольких крупных ретроспективных исследованиях. Так, Н. W. Jang с соавторами на большой выборке пациентов (n=6385) в период наблюдения с 2000 по 2009 г. продемонстрировали, что кумулятивный уровень приживаемости титановых зубных имплантатов составил 96,33% [25].

Выбор титана для протезирования не случаен и обусловлен, прежде всего, уникальными биофизическими свойствами металла. Предполагается, что наблюдаемая интимная связь окружающей костной ткани и материала титана обусловлена формированием стойкой пассивной плёнки из оксида титана (TiO₂) на поверхности металла, что исключает его контакт с коррозионной средой [50]. Формирование гидратированного матрикса пероксида титана и представляет зону контакта между клетками и металлом. Этот феномен уни-

кален для титана, так как у других металлов этот матрикс либо крайне не стабилен, либо обладает низким показателем растворимости. Следует особо подчеркнуть, что титан также обладает и антибактериальными свойствами по сравнению с другими биоматериалами при имплантации в кость либо мягкие ткани [2, 7].

С момента успешного внедрения методики внутрикостного протезирования в стоматологической области появляется всё больше данных о возможности расширения показаний и спектра клинических состояний для данного подхода в медицине и, прежде всего, в областях ортопедии и реконструктивной хирургии (табл.). Одной из первых точек приложения внутрикостного имплантата для протезирования в клинике стало протезирование нижней конечности. Данный обзор посвящен в основном проблемам использования внутрикостного имплантата при протезировании (в дальнейшем «внутрикостного протезирования») при ампутациях различного уровня верхней или нижней конечности.

Таблица

Клиническое исследование титанового имплантата в различных областях медицины

Фаза клинических исследований	Состояние на 2012 г.	Область применения	Характеристика имплантата	Количество пациентов	Идентификационный номер
I/II	Завершено	Стоматология	Зубные имплантаты с поверхностью из пористого титана с адсорбированным белком rhBMP-2 (костный морфогенетический белок тип II)	24	NCT00422279
II	Завершено	ЧЛХ	Имплантаты из чистого титана в реконструктивной хирургии при эктодермальной дисплазии	160	NCT00001211
II	Завершено	ЧЛХ	Мандибулярный протез, изготовленный из пористого титана	7	NCT00213837
II	Набор больных	ЛОР	Для восстановления фонации – медиализация голосовых связок (тиропластика) методом имплантации пористого титана	10	NCT00213863
IV	Активно	ЛОР	Крепление титанового имплантата к сосцевидному отростку с присоединением к нему звукового процессора	150	NCT01264510
I	Набор больных	ЛОР	Голосовой протез из пористого титана после тотальной ларингэктомии или фаринголарингэктомии	14	NCT00396617
I/II	Завершено	ЧЛХ	Титан для остеоинтеграции при восстановлении стенок глазницы	27	NCT01432964
II	Активно	Ортопедия	Имплантируемый титановый метатарзофалангеальный протез METIS®	115	NCT01284985
I/II	Набор больных	Ортопедия	Титановое напыление на протез тазобедренного сустава	400	NCT01118247
IV	Завершено	Ортопедия	Титановый пористый имплантат (Biofoam) в лечении плоскостопия	60	NCT00949897

Примечание: ЛОР – оториноларингология, ЧЛХ – челюстно-лицевая хирургия.

В экономически развитых странах основной причиной утраты конечности являются хронические сосудистые заболевания [33], среди других причин также выделяют травму, онкологические заболевания, инфекции, артериальную эмболию. Так, в США в 2008 г. было зарегистрировано приблизительно 1,7 миллионов человек с утратой конечности. В период с 1988 по 1996 г. ежегодно в клиниках США в среднем производилось 133735 ампутаций [10]. Большинство новых ампутаций связано с дисциркуляторной патологией, в основном при сахарном диабете. И хотя уровень ампутаций по причине травмы или онкологии снижается, наблюдается дальнейший рост ампутаций при дисциркуляторных заболеваниях, составляющих 82% всех ампутаций (38,30 на 100,000 населения в 1988 г. с увеличением до 46,19 на 100,000 населения в 1996 г.) [10].

Традиционный метод реабилитации данных пациентов – применение протезов с культеприёмной гильзой [27]. Однако данный метод обладает рядом существенных недостатков, среди которых выделяют дискомфорт и боль, опрелость и натирание кожных покровов при ношении гильзы [15, 17]. Следует также отметить наблюдаемое у пациентов нарушение биомеханики походки, которое проявляется снижением флексии и экстензии протезированной кульги бедра, что, в свою очередь, увеличивает наклон таза [21, 41]. Также вследствие недостаточной стабилизации между гильзой протеза и культёй, помимо изменения физиологии ходьбы, нарушается и общая осанка больных. В Швеции 97 пациентам по причине осложнений сосудистых заболеваний была выполнена трансфеморальная ампутация с последующим протезированием конечности с культеприёмной гильзой [17]. По результатам исследования оказалось, что в 72% случаев пациенты отмечали появление опрелости во время ношения протеза, в 62% случаев – боль, в 44% испытывали дискомфорт в положении сидя при использовании протеза. Непосредственное прикрепление протеза к внутрикостному имплантату является дальнейшим этапом развития протезирования нижней конечности. Этот подход позволит избежать недостатков традиционного протеза с гильзой для кульги.

Существует два основных направления внутрикостного протезирования нижней конечности: одно направление было предложено в Швеции (под руководством R. Brånemark), а другое – группой исследователей в Германии (под руководством Н.Н. Aschoff). Предложены и другие перспективные подходы, которые пока находятся на этапе доклинических ис-

пытаний [39, 40]. Так, интересная методика внутрикостного протезирования была описана исследователями во главе с R.D. Vloebaum. Авторы в серии экспериментов на овцах показали возможность применения внутрикостного протезирования с применением титанового имплантата (рис. 1).

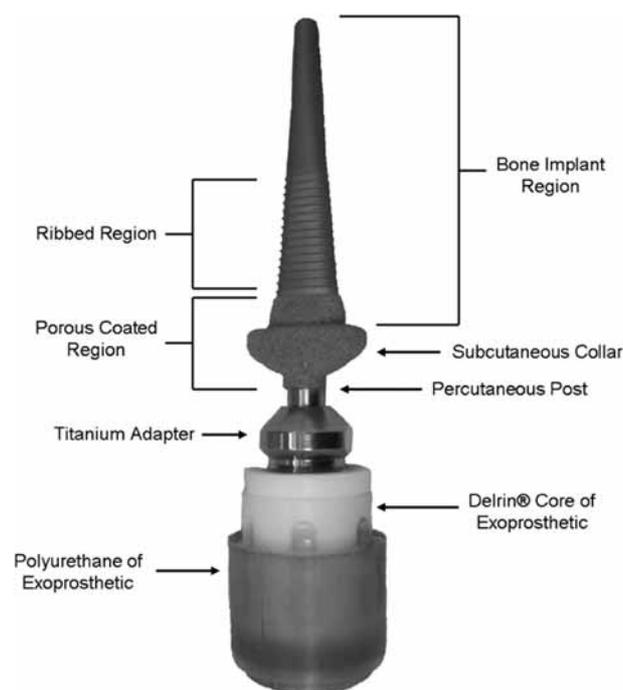


Рис. 1. Общий вид внутрикостного титанового имплантата (Shelton T.J., Beck P. et al. 2011)

Основная концепция подходов внутрикостного протезирования заключается в двухэтапности проводимой операции: первым этапом имплантат, изготовленный из титана, устанавливается в интрамедуллярный канал и далее, спустя 3–6 месяцев через кожный разрез к имплантату присоединяется переходник для крепления конструкции протеза. Вся продолжительность лечения (включая и период реабилитации) занимает 6–18 месяцев. Преимуществами нового метода явились: увеличение объёма движений бедра, повышение комфорта в положении сидя, улучшение качества жизни (HRQL, health-related quality of life) [19], улучшение экстензии бедра и меньшая торсия таза во время ходьбы [57], а также высокий уровень функциональности в отношении биомеханики походки [14]. Эти достижения подчеркивают биомеханические преимущества данного подхода в протезировании нижней ко-

нечности. Различие между указанными подходами заключается непосредственно в структуре интрамедуллярной части титанового имплантата. В Швеции, согласно протоколу OPRA (Osseointegrated Prostheses for the Rehabilitation of Amputees), протезирование проводится в два этапа [42]. Система имплантирования в модификации R. Brånemark состоит из винтообразного имплантата, изготовленного из чистого титана, переходника и переходного винта (рис. 2). Во время первого этапа операции имплантат вводится интрамедуллярно в бедренную кость, рана зашивается наглухо. До заживления пациенты могут использовать традиционный протез с гильзой до второго этапа операции, который проводится спустя 6 месяцев. Далее трансдермально проводится переходник, и конечность иммобилизуется на 10–12 дней для заживления кожных покровов и мягких тканей. После формирования стомы крепится конструкция протеза нижней конечности и далее следует длительный период реабилитации с постепенно возрастающей нагрузкой на протез.

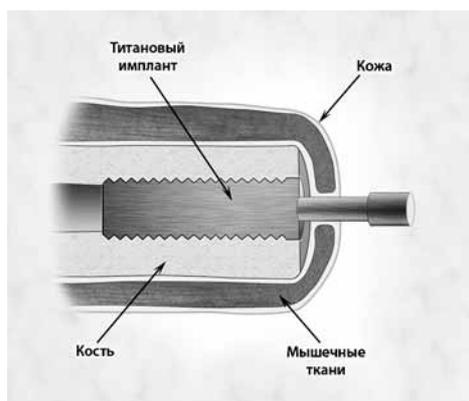


Рис. 2. Схематичный вид титанового имплантата

С мая 1990 по июнь 2008 г. в клинике университета Sahlgrenska (Гётеборг, Швеция) было прооперировано 100 пациентов (106 имплантатов) [18]. Среди причин ампутации наибольший процент составила травма (68%), онкология (21%), другие причины (12%). В настоящее время протез используется у 68 пациентов (период наблюдения составил от 3 месяцев до 17,5 лет), при этом у 32 больных по разным причинам протез не применяется (смерть – 4; обучение использованию протеза – 6; не используют протез – 4; удаление имплантата – 11). Следует отметить, что наибольший процент осложнений у пациентов наблюдался до разработки протокола ведения больных OPRA. Показатели раз-

вития осложнений у пациентов соответствовали таковым, полученным ранее данной группой исследователей. Так, ранее у 39 пациентов с титановыми имплантатами (всего 45 имплантатов) различной локализации (бедренный (n=33), большеберцовый (n=1), локтевой (n=4), лучевой (n=4), плечевой кости (n=3)) была произведена проспективная оценка возникновения инфекционных осложнений непосредственно в ранний послеоперационный период и в течение 56 месяцев с момента операции. Частота инфицирования составила 5% в ранний послеоперационный период и 18% за весь период наблюдения, при этом у одного пациента потребовалось удаление имплантата [52]. В другом исследовании у 51 пациента с трансфemorальной ампутацией (55 имплантатов) методом радиостереометрического анализа, а также с использованием оценки ремоделирования кости на рентгенограммах изучалось влияние перестройки костной ткани на стабильность протеза [35], что отчасти характеризует процессы остеоинтеграции имплантата. При 5-летнем наблюдении медиана (в скобках указана SE) дистальной миграции имплантата составила 0,02 (0,06) мм; ротационное движение относительно продольной оси составило 0,42 (0,32) градуса. Представленные показатели свидетельствуют о хороших биоинтегративных свойствах протеза. Также следует отметить и низкую частоту инфицирования.

Данная методика протезирования нижней конечности (в модификации R. Brånemark) применялась и в других странах (Австралия, Венгрия, Франция, Великобритания и Испания), при этом были получены сходные результаты лечения [48].

Другая группа исследователей под руководством Н.Н. Aschoff с 1999 по 2009 г. в Любеке (Германия) выполнила протезирование 37 пациентам [3]. Операция проходила в два этапа: первым этапом интрамедуллярно вводился имплантат; спустя 6–8 недель проводилась перфорация кожи и прикрепление к нему трансдермальной сцепляющей конструкции. В отличие от технологии R. Brånemark авторы использовали пористый композит эндопротеза для лучшей остеоинтеграции в просвете бедренной кости, что ранее было показано в серии доклинических испытаний имплантата. Проведение операции в два этапа позволило снизить частоту инфекционных осложнений. Среди 37 пациентов 27 больным проводилась повторная ревизия имплантата; у 4 пациентов пришлось извлечь имплантат (1 случай интрамедуллярной инфекции, 2 случая – хроническое воспаление кожи вокруг переходника; 1 случай – несостоятельность устройства спустя 7 лет от момента его

имплантации), при этом двум из них было проведено повторное имплантирование. Авторы отмечают существенное снижение количества осложнений, связанных с воспалением мягких тканей стомы при использовании трансдермальной части экзопротеза с гладкой поверхностью, так как ранее применявшаяся пористая часть приводила к формированию грануляционной ткани в стоме, что требовало проведения санации раневой полости. Также формирование стомы, по диаметру несколько превосходящей диаметр имплантата, приводило к стимуляции эпителизации и формированию соединительнотканной муфты вокруг протеза (наподобие зубных имплантатов). Интересно отметить, что при последующем анкетировании 35 пациентов заявили, что данный метод протезирования является для них методом выбора.

Метод протезирования R. Brånemark применялся и в протезировании верхней конечности начиная с 1990 г., когда титановый имплантат был введен в большой палец кисти. В период с 1990 по 2010 г. в клинике университета Sahlgrenska (Швеция) было прооперировано 37 пациентов: большой палец кисти (n=10), часть кисти (n=1), лучевая (n=10) и плечевая (n=16) кости. Отмечалось улучшение функции и качества жизни после остеоинтеграции [26].

Небольшой группе пациентов (n=3) с ампутацией большого пальца кисти на уровне метакарпофалангеального сочленения выполнена двухэтапная реконструктивная операция по фиксации имплантата в метакарпальную кость [31]. Первым этапом его имплантировали в медуллярную полость первой метакарпальной кости в комбинации с трансплантацией губчатой кости гребня подвздошной кости. Спустя 3 месяца по завершении остеоинтеграции через разрез кожи вводился переходник, на который в дальнейшем прикреплялся съёмный силиконовый протез пальца. Авторы отмечали хороший косметический результат, надёжную фиксацию протеза к кости, восстановление чувствительности (остеоперцепция). Вероятно, тактильная дискриминация основана на передаче тактильного стимула (передача давления на кость) к эндостальным нервам через титановый имплантат [31]. В другом исследовании пациентам с травматической ампутацией указательного и среднего пальцев (n=3) также была выполнена двухэтапная реконструкция с применением титанового имплантата [32]. Имплантат вводился в медуллярный канал проксимальной фаланги, и через 3 месяца через разрез кожи устанавливался переходник. Период наблюдения составил 24 месяца. Отмечались улучшение тактильной чувствительности, моторной функции

и хороший косметический результат. Подобные результаты были достигнуты и в других схожих клинических исследованиях [12, 23].

В своём исследовании M. Lundberg с соавторами при помощи феноменологического метода эмпирической психологии продемонстрировали, что помимо функциональных улучшений пациенты также отмечают и улучшение качества жизни [28]. Авторы проводили открытые и неформализованные интервью среди пациентов с трансфеморальными ампутациями (n=10) и ампутациями верхней конечности (n=3), при этом, по результатам анализа данных, было выявлено три типологии пациентов, которые были условно идентифицированы как «удобный протез», «воображаемая конечность» и «часть меня» [28]. Полученные данные согласуются с результатами предшествующих исследований, в которых было показано, что пациенты с внутрикостным протезированием могут вести более активный образ жизни, что существенно сказывается и на качестве жизни [21, 48]. Так, среди пациентов с ампутацией нижней конечности происходило восстановление движений ходьбы, а также возможности заниматься дайвингом, плаванием, ездой на велосипеде и вожждением машины [3].

Сегодня данная методика находит своё применение и в других областях, например, крепление ушных силиконовых протезов, устранение дефектов кранио-фациальной области, протезирование фаланговых суставов [29, 30, 43, 54]. В частности, технология нашла своё применение среди пациентов педиатрического профиля при врожденной патологии ушных раковин, когда (1) не возможна аутогенная реконструкция; (2) имеется выраженная мягкотканная/костная гипоплазия; (3) низкое расположение линии роста волос [51]. Также закрепленные на имплантате в кости протезы продемонстрировали положительные результаты в лечении тяжелой врожденной или приобретенной микротии у детей [43]. Кроме хорошего косметического результата и простоты применения [37, 58], результаты исследований показывают, что пациенты воспринимают аурикулярные протезы не как чужеродные предметы, а как «часть себя», что существенно сказывается и на качестве жизни больных [56, 59]. Приживаемость аурикулярных остеоинтегрированных имплантатов для крепления протезов варьирует от 92% (при сроке наблюдения более 8 лет) до 100% (при менее коротких сроках наблюдения) [1, 44, 55]. По ретроспективной оценке 76 пациентов в возрасте до 16 лет (170 имплантатов) с аурикулярными протезами процент несостоятельности имплантата отмечался в 5,8% случаев (n=170), кожные

реакции – в 9,1% случаев (период наблюдения составил 21 год). В 22% случаев потребовалась повторная ревизия в связи с аппозиционным ростом височной кости у детей [16].

Для пациентов с остеоинтегрированными имплантатами для крепления протезов был описан ранее упоминавшийся феномен остеоперцепции, когда больные посредством протеза могли определять тактильные пороги, передаваемые им через протез. Так, сенсорная обратная связь у пациентов с остеоинтегрированными зубными протезами позволила восстановить функциональный уровень жевательной системы до уровня пациентов с естественным, но сниженным количеством зубов [8]. Феномен остеоперцепции изучался у ортопедических больных, когда определялась вибрационная чувствительность при нанесении раздражения на имплантат в бедренной, большеберцовой, лучевой, локтевой или метакарпальных костях. Сравнивались группы с традиционным протезом и группы с остеоинтегрированным имплантатом для крепления протеза. В качестве контроля для трансфермальных и транстибиальных ампутантов были выбраны I и V пальцы на стопе здоровой ноги; для трансхумеральных или трансрадиальных ампутантов – I, II или V пальцы здоровой руки. Порог вибрационной чувствительности был сопоставим с таковым для интактной контралатеральной конечности (рука или нога) [24]. По результатам анализа 100 пациентов, прооперированных в Швеции, некоторые больные отмечали появление чувства «заземления» с новой протезированной ногой, улучшение контроля за протезом и ощущение того, что фантомная конечность становится как нормальная конечность, что укладывается в рамки феномена остеоперцепции [20].

Дальнейшее развитие метода внутрикостного протезирования связано с расширением показаний для постановки протеза. Так, одной из существенных проблем внутрикостного протезирования является возраст пациентов. При повышении возраста увеличивается и риск несостоятельности имплантата [13, 16]. Часто у пожилых больных имеются хронические сосудистые заболевания. Эта проблема заставляет искать новые подходы в повышении биосовместимости имплантата. Существует два различных подхода: электрохимическая обработка металла либо применение различных биологических агентов.

Электрохимическая модификация поверхности металла для наилучшей остеоинтеграции может найти своё применение в клинической практике. Нанотрубочки оксида

титана (TiO_2), которые получают электрохимически во фторированном электролите, способны к образованию высокоупорядоченной наноструктуры на поверхности титана [60]. Проведенные *in vivo* эксперименты продемонстрировали, что параметры окисления поверхности металла, геометрия пор (размер, форма, пористость, распределении размеров пор), нанокристаллическая структура могут существенно улучшить показатели приживаемости имплантатов [46, 47]. Так, наличие бивалентных катионов совместно с тонкой ($< 4\text{мкм}$) плёнкой из оксида титана (например, CaTiO_3 , MgTiO_3) приводит к быстрому и прочному интегрированию имплантатов с костной тканью посредством биохимических связей [47]. Применение покрытия из нанотрубочек титана в экспериментальной модели *in vivo* продемонстрировало, что показатели силы остеоинтеграции (41 vs 29 Ncm; $P = 0,008$) и формирования новой костной ткани (57,5% vs 65,5%; $P = 0,008$) были существенно выше контрольных значений [46].

Для повышения функциональной совместимости протеза было предложено несколько альтернативных технологий, заключающихся в использовании различных биологически активных пептидов, включая белки экстрацеллюлярного матрикса и факторы роста [6, 9, 11, 22, 34, 49]. Так, обработка металла фибронектином, который стимулирует дифференцировку остеобластов и минерализацию стромальной ткани, способствовала наилучшей остеоинтеграции имплантата в экспериментальной модели *in vivo* [38].

Одним из перспективных способов решения данной проблемы могло бы быть применение титанового материала в сочетании с клеточными технологиями, например с дермальными фибробластами [4]. Фибробласты в условиях *in vitro* способны образовывать клеточный монослой на поверхности титановых частиц, что, в свою очередь, может способствовать наилучшей интеграции протеза с окружающими стромально-сосудистыми элементами при имплантации *in vivo* [45]. Вероятно, применение клеточных технологий позволит решить проблему инфицирования мягких тканей стомы вокруг трансдермальной части имплантата. Частота кожных реакций очень низкая, и основные клинические проявления включают в себя гиперемию, грануляционное воспаление либо инфицирование мягких тканей. Как правило, самостоятельно проводимый пациентом комплекс гигиенических мероприятий (ежедневная обработка тканей вокруг протеза антисептиками), а также хорошо иммобилизированные ткани вокруг

имплантата значительно уменьшают частоту осложнений [36, 53].

Следует отметить, что проблема внутрикостного протезирования требует комплексного и индивидуального подхода с участием специалистов разного профиля (хирург, физиотерапевт, протезист). Дальнейшее развитие связано, прежде всего, с интеграцией с современными подходами в биотехнологии, молекулярной биологии, что позволит, с одной стороны, расширить показания для применения внутрикостного протезирования, а с другой стороны, снизить процент осложнений.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта Национального института детского здоровья и развития человека имени Юнис Кеннеди Шрайвер (NICHD, США) R44HD057492.

Авторы выражают благодарность П.П. Клейн за помощь в подготовке иллюстративного материала.

Литература

1. Abu-Serriah M.M., McGowan D.A., Moos K.F., Bagg J. Outcome of extra-oral craniofacial endosseous implants. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2001; 39: 269-275.
2. Arens S., Schlegel U., Printzen G., Ziegler W.J., Perren S.M., Hansis M. Influence of materials for fixation implants on local infection: an experimental study of steel versus titanium DCP in rabbits. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1996; 78: 647-651.
3. Aschoff H.H., Clausen A., Tsoumpris K., Hoffmeister T. Implantation der Endo-Exo-Femurprothese zur verbesserung der mobilität amputierter patienten. *Oper. Orthop. Traumatol.* 2011; 23: 462-472.
4. Blinova M.I., Yudintzeva N.M., Nikolaenko N.S., Potokin I.L., Raykhtsaum G., Pitkin M.R., Pinaev G.P. Cell cultivation on porous titanium implants with various structures. *Cell and tissue biol.* 2010; 4: 572-579.
5. Branemark P.I., Hansson B.O., Adell R., Breine U., Lindström J., Hallen O., Öhman A. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand. J. Plast. Reconstr. Suppl.* 1977; 16: 1-132.
6. Chung E.H., Gilbert M., Viridi A.S., Sena K., Sumner D.R., Healy K.E. Biomimetic artificial ECMs stimulate bone regeneration. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2006; 79: 815-826.
7. Cordero J., Munuera L., Folgueira M.D. Influence of metal implants on infection: an experimental study in rabbits. *J. Bone Joint Surg. Br.* 1994; 76:717-720.
8. Dahlström L. A summary of the work of Torgny Haraldson. In: Williams E., Rydevik B., Johns R., Brånemark P.-I., editors. *Osseoperception and musculo-skeletal function.* The Institute for Applied Biotechnology, 1999. p. 68-85.
9. De R.A., Viridi A.S., Kuroda S., Shott S., Leven R.M., Hallab N.J., Sumner D.R. Local application of rhTGF-beta2 enhances peri-implant bone volume and bone-implant contact in a rat model. *Bone.* 2005; 37:55-62.
10. Dillingham T.R., Pezzin L., MacKenzie E. Limb amputation and limb deficiency: Epidemiology and recent trends in the United States. *Southern Medical J.* 2002; 95:875-883.
11. Dillow A.K., Ochsenhirt S.E., McCarthy J.B., Fields G.B., Tirrell M. Adhesion of alpha5beta1 receptors to biomimetic substrates constructed from peptide amphiphiles. *Biomaterials.* 2001; 22:1493-1505.
12. Doppen P., Solomons M., Kritzinger S. Osseointegrated finger prostheses. *J. Hand Surg. Eur. Vol.* 2009; 34:29-34.
13. Drinias V., Granström G., Tjellström A. High age at the time of implant installation is correlated with increased loss of osseointegrated implants in the temporal bone. *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* 2007; 9:94-99.
14. Frossard L.A., Hagberg K., Haggstrom E., Gow D.L., Brånemark R., Percy M. Functional outcome of transfemoral amputees fitted with an osteointegration fixation: temporal gait characteristics. *J. Prosthet. Orthot.* 2010; 22:11-20.
15. Gallagher P., MacLachlan M. Adjustment to an artificial limb: a qualitative perspective. *J. Health Psychol.* 2001; 6:85-100.
16. Granström G., Bergström K., Odersjö M., Tjellström A. Osseointegrated implants in children: experience from our first 100 patients. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2001; 125:85-92.
17. Hagberg K., Branemark P. Consequences of non-vascular trans-femoral amputation: a survey of quality of life, prosthetic use and problems. *Prosthet. Orthot. Int.* 2001; 25:186-194.
18. Hagberg K., Brånemark R. One hundred patients treated with osseointegrated transfemoral amputation prostheses – Rehabilitation perspective. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2009; 46:331-344.
19. Hagberg K., Branemark R., Gunterberg B., Rydevik B. Osseointegrated trans-femoral amputation prostheses: prospective results of general and condition-specific quality of life in 18 patients at 2-year follow-up. *Prosthet. Orthot. Int.* 2008; 32:29-41.
20. Hagberg K., Häggström E., Jönsson S., Rydevik B., Brånemark R. Osseoperception and osseointegrated prosthetics limbs. In: Gallagher P., Desmond D., MacLachlan M., ed. *Psychoprosthetics.* London: Springer; 2008. p. 131-140.
21. Hagberg K., Haggstrom E., Uden M., Branemark R. Socket versus bone-anchored trans-femoral prostheses: hip range of motion and sitting comfort. *Prosthet. Orthot. Int.* 2005; 29:153-163.
22. Ho J.E., Chung E.H., Wall S., Schaffer D.V., Healy K.E. Immobilized sonic hedgehog N-terminal signaling domain enhances differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *J. Biomed. Mater. Res. A.* 2007; 83:1200-1208.
23. Infanger M. Improved fixation of finger prostheses by means of intramedullary titanium anchors and magnets. *Handchir. Mikrochir. Plast. Chir.* 2005; 37:202-206.
24. Jacobs R., Brånemark R., Olmarker K., Rydevik R., Van Steenberghe D., Brånemark P.-I. Evaluation of the psychophysical detection threshold level for vibrotactile and pressure stimulation of prosthetic limbs using bone anchorage or soft tissue support. *Prosthet. Orthot. Int.* 2000; 4:133-142.

25. Jang H.W., Kang J.K., Lee K., Lee Y.S., Park P.K. A retrospective study on related factors affecting the survival rate of dental implants. *J. Adv. Prosthodont.* 2011; 3:204-215.
26. Jönsson S., Caine-Winterberger K., Brånemark R. Osseointegration amputation prostheses on the upper limbs: methods, prosthetics and rehabilitation. *Prosthet. Orthot. Int.* 2011; 35:190-200.
27. Kapp S. Suspension systems for prostheses. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 1999; 361:55-62.
28. Lundberg M., Hagberg K., Bullington J. My prosthesis as a part of me: a qualitative analysis of living with an osseointegrated prosthetic limb. *Prosthet. Orthot. Int.* 2011; 35:207-214.
29. Lundborg G., Brånemark P.I., Carlsson I. Metacarpophalangeal joint arthroplasty based on the osseointegration concept. *J. Hand Surg.* 1993; 18-B:693-703.
30. Lundborg G., Brånemark P.-I. Osseointegrated proximal interphalangeal joint prostheses with a replaceable flexible joint spacer – Long term results. *Scand. J. Plast. Reconstr. Hand Surg.* 2000; 34:345-353.
31. Lundborg G., Brånemark P.-I., Rosen B. Osseointegrated thumb prostheses: a concept for fixation of digit prosthetic devices. *J. Hand. Surg.* 1996; 221-A:216-221.
32. Manurangsee P., Isariyawut C., Chatuthong V., Mekraksawanit S. Osseointegrated finger prosthesis: An alternative method for finger reconstruction. *J. Hand Surg.* 2000; 25-A:86-92.
33. Marks L.J., Michael J.W. Science, medicine, and the future: artificial limbs. *BMJ.* 2001; 323:732-735.
34. Muller P., Bulnheim U., Diener A., Lüthen F., Teller M., Klinkenberg E.D., Neumann H.G., Nebe B., Liebold A., Steinhoff G., Rychly J. Calcium phosphate surfaces promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12:281-291.
35. Nebergall A., Bragdon C., Antonellis A., Kärrholm J., Brånemark R., Malchau H. Stable fixation of an osseointegrated implant system for above-the-knee amputees. Titel RSA and radiographic evaluation of migration and bone remodeling in 55 cases. *Acta Orthopaedica.* 2012; 83:121-128.
36. Nishimura R.D., Roumanas E., Sugai T., Moy P.K. Auricular prostheses and osseointegrated implants: UCLA experience. *J. Prosthet. Dent.* 1995; 73:553-558.
37. Parel S.M., Tjellström A. The United States and Swedish experience with osseointegration and facial prostheses. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 1991; 6:75-79.
38. Petrie T.A., Reyes C.D., Burns K.L., Garcia A.J. Simple application of fibronectin-mimetic coating enhances osseointegration of titanium implants. *J. Cell Mol. Med.* 2009; 13:2602-2612.
39. Pitkin M. On the way to total integration of prosthetic pylon with residium. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2009; 46:345-360.
40. Pitkin M., Raykhtsaum G., Pilling J., Shukeylo Y., Moxson V., Duz V., Lewandowski J., Connolly R., Kistenberg R.S., Dalton J.F., Prilutsky B., Jacobson S. Mathematical modeling and histopathological testing of porous prosthetic pylon for direct skeletal attachment. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2009; 46:335-330.
41. Rabuffetti M., Recalcati M., Ferrarin M. Transfemoral amputee gait: socket-pelvis constraints and compensation strategies. *Prosthet. Orthot. Int.* 2005; 29:183-192.
42. Robinson K.P., Brånemark R., Ward D.A. Future developments: Osseointegration in transfemoral amputees. In: Smith D.G., Michael J.W., Bowker J.H., eds. *Atlas of amputations and limb deficiencies: Surgical, prosthetic and rehabilitation principles.* 3rd ed. Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2004. p. 673-682.
43. Rotenberg B.W., James A.L., Fisher D., Anderson J., Papsin B.C. Establishment of a bone-anchored auricular prosthesis (BAAP) program. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2002; 66:273-279.
44. Roumanas E., Nishimura R., Beumer J., Moy P., Weinlander M., Lorant J. Craniofacial defects and osseointegrated implants: six-year follow-up report on the success rates of craniofacial implants at UCLA. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 1994; 9:579-585.
45. Shevtsov M.A., Pitkin M., Rayakhtsaum G., Pilling J., Yudentsova N.M., Blinova M.I., Pinaev G.P., Potokin I.L., Protasov M.V., Suslov D.N., Moxson V., Duz V., Ivanova A.A., Savchenko O.N., Galibin O.V. Porous titanium material as a perspective material for reconstructive surgery. 1st Biotechnology World Congress, February 14-15, 2012, Dubai, UAE. *Curr. Pharm. Biotech.* 2012; 13:22.
46. Sul Y.T. Electrochemical growth behavior, surface properties, and enhanced in vivo bone response of TiO₂ nanotubes on microstructured surfaces of blasted, screw-shaped titanium implants. *Int. J. Nanomed.* 2010; 5:87-100.
47. Sul Y.T., Johansson C., Byon E., Albrektsson T. The bone response of oxidized bioactive and non-bioactive titanium implants. *Biomaterials.* 2005; 26:6720-6730.
48. Sullivan J., Uden M., Robinson K.P., Sooriakumaran S. Rehabilitation of the trans-femoral amputee with an osseointegrated prosthesis: the United Kingdom experience. *Prosthet. Orthot. Int.* 2003; 27:114-120.
49. Sumner D.R., Turner T.M., Urban R.M., Virdi A.S., Inoue N. Additive enhancement of implant fixation following combined treatment with rhTGF-beta2 and rhBMP-2 in a canine model. *J. Bone Joint Surg. Am.* 2006; 88:806-817.
50. Sundgren J.E., Bodö P., Lundström I. Auger electrospectroscopic studies of the interface between human tissue and implants of titanium and stainless steel. *J. Coll. Int. Sci.* 1986; 110:9-20.
51. Thorne C.H., Brecht L.E., Bradley J.P., Levine J.P., Hammerschlag P., Longaker M.T. Auricular reconstruction: indications for autogenous and prosthetic techniques. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001; 107:1241-1252.
52. Tillander J., Hagberg K., Hagberg L., Brånemark R. Osseointegrated titanium implants for limb prostheses attachments. Infectious complications. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 2010; 468:2781-2788.
53. Tjellström A. Osseointegrated implants for replacement of absent or defective ears. *Clin. Plast. Surg.* 1990; 17:355-366.
54. Tjellström A. Osseointegrated systems and their applications in the head and neck. *Adv. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1989; 3:39-70.
55. Tjellström A., Yontchev E., Lindström J., Brånemark P.I. Five years' experience with bone-anchored auricular prostheses. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1985; 93:366-372.

56. Tolman D.E., Taylor P.F. Bone-anchored craniofacial prosthesis study. *Int. J. Oral. Maxillofac. Implants.* 1996; 11:159-168.
57. Tranberg R., Zugner R., Karrholm J. Improvements in hip- and pelvic motion for patients with osseointegrated trans-femoral prostheses. *Gait Posture.* 2011; 33:165-168.
58. Wazen J.J., Wright R., Hatfield R.B., Asher E.S. Auricular rehabilitation with bone-anchored titanium implants. *Laryngoscope.* 1999; 109:523-527.
59. Westin T., Tjellström A., Hammerlid E., Bergström K., Rangert B. Long-term study of quality and safety of osseointegration for the retention of auricular prostheses. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1999; 121: 133-143.
60. Zwilling V., Aucouturier M., Darque-Ceretti E. Anodic oxidation of titanium and TA6V alloy in chromic media. An electrochemical approach. *Electrochim. Acta.* 1999; 45: 921-929.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шевцов Максим Алексеевич – научный сотрудник Института цитологии РАН; научный сотрудник лаборатории трансплантологии отдела биотехнологий Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой
e-mail: Shevtsov-max@mail.ru;

Галибин Олег Всеволодович – д.м.н., профессор Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова
e-mail: ogalibin@mail.ru;

Щербина Константин Константинович – д.м.н. заместитель директора Санкт-Петербургского научно-практического центра медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта
e-mail: reabin@nkl.ru;

Шведовченко Игорь Владимирович – д.м.н., профессор генеральный директор Санкт-Петербургского научно-практического центра медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта
e-mail: reabin@nkl.ru;

Юдинцева Наталия Михайловна – к.б.н., научный сотрудник отдела клеточных культур Института цитологии РАН
e-mail: yudintseva@mail.ru;

Питкин Марк Рафаилович – д.т.н., профессор директор центра биомеханики, Тафтский университет, Бостон, США
e-mail: mpiitkin@tuftsmedicalcenter.org;

Блинова Миральда Ивановна – к.б.н. ведущий научный сотрудник отдела клеточных культур Института цитологии РАН
e-mail: mira.blinova@mail.ru;

Пинаев Георгий Петрович – д.б.н., профессор заведующий отделом клеточных культур Института цитологии РАН
e-mail: pinaev@mail.cytspb.rssi.ru.

Рукопись поступила 29.06.2012