

На правах рукописи

БОЙКО ЕВГЕНИЙ МИХАЙЛОВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ РЕЗОРБИРУЕМОЙ КОЛЛАГЕНОВОЙ МЕМБРАНЫ
ПРИ НАПРАВЛЕННОЙ КОСТНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ**

14.01.14 - Стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук

Симферополь – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель - Долгалев Александр Александрович - д.м.н., доцент кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Официальные оппоненты:

Лепилин Александр Викторович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Саратов)

Панин Андрей Михайлович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургической стоматологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Министерство науки и высшего образования Российской Федерации, Медицинский институт, Российский Университет Дружбы Народов (г. Москва)

Защита состоится «_____» _____ 2019 года в _____ на заседании диссертационного совета Д900.006.05 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»: 295006, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», <http://www.ma.cfuv.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
к.м.н., доцент

Кушнир К.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Частичная и полная потеря зубов, вызванная осложненными формами кариеса и заболеваниями пародонта, является наиболее часто встречаемой патологией зубочелюстной системы. Статистические данные показывают, что данной патологией страдает до 75% населения как нашей страны, так и других стран мира, включая страны с развитой экономикой. В последнее десятилетие дентальная имплантация стала занимать (Асташина Н.Б., 2012; Иорданишвили А.К. с соавт., 2013).

Методы протезирования дефектов зубных рядов как с помощью съемных, так и с помощью несъемных протезов, опирающихся на собственные зубы, приводят к преждевременной потере опорных зубов, атрофии альвеолярных отростков и к другим нарушениям как зубочелюстной системы, так и организма в целом. Сегодня наиболее физиологическим методом лечения потери зубов является изготовление ортопедических реставраций на искусственных опорах (дентальных имплантатах). В последние годы в мире устанавливается до 30 миллионов имплантатов в год. Конечной целью всех этих мероприятий является полноценная реабилитация пациентов с приобретенными дефектами зубных рядов. Несмотря на то, что по данным литературы «выживаемость» ортопедических конструкций на имплантатах в первые 10 лет выше, чем на собственных зубах (90% против 80%), существует ряд проблем, связанных с осложнениями, наступающими вследствие дефицита костной ткани в зоне имплантации (Байриков И.М. с соавт., 2013; Караян А.С., с соавт., 2011; Кулаков А.А. с соавт., 2017; Лепилин А.В. с соавт., 2017; Панин А.М., 2016; Параскевич В.Л., 2013; Тарасенко С.В. с соавт., 2017; Ушаков А.И. с соавт., 2012).

Одной из проблем, с чем сталкивается хирург-стоматолог при установке имплантатов, является дефицит альвеолярной кости. Основными методами лечения данной патологии являются способы, позволяющие увеличить объем костной ткани в зоне имплантации. В конце 90-х годов XX века были описаны методы направленной тканевой регенерации, основанные на применении барьерных мембран. Физиологической основой этих методов является понимание того, что в процессе заживления раны участвуют разные типы клеток, регенерирующие с разной скоростью. Роль барьерной мембраны состоит в том, чтобы предупредить прорастание соединительной ткани в область, где происходит гистогенез высокодифференцированных тканей (Алексеева И.С. с соавт., 2012; Григорьян А.С., 2016; Михалев П.В., 2012; Buser D., 2009; Merli M., 2013).

Актуальностью представленного исследования является то, что в доступной литературе еще мало экспериментальных данных об особенностях остеогенеза в зависимости от применяемых материалов и самих методик направленной костной регенерации. Есть сложности с оценкой степени и сроков дифференцировки состояния восстановленной костной ткани как в эксперименте, так и в клинических условиях. В специальной литературе мало сведений о характере и типе остеоинтеграции в зависимости от

применяемого имплантата и качества костной ткани. Большие сложности с клинической оценкой состояния параимплантатной костной ткани, а также сроков ее дифференцировки. Мало данных об особенностях и различиях в механизмах остеointеграции при непосредственной, отсроченной имплантации, а также имплантации проводимой одновременно с направленной костной регенерацией (НКР). Немногочисленны и противоречивы данные об остеointеграции при применении остеоиндуктивных биodeградирующих составов и барьерных мембран для направленной регенерации параимплантатных участков альвеолярной кости человека (Иванов П.В., 2017; Шастин Е.Н., 2018).

Степень разработанности темы исследования. На сегодняшний день среди способов направленной костной регенерации заслуживают внимание метод, описанные I. Urban [136], который заключается в увеличении объема альвеолярной кости за счет применения смеси костнозамещающего материала и аутогенной стружки. Данный материал укладывается в зону костного дефекта, закрывается коллагеновой мембраной, края которой фиксируются металлическими пинами. Если ширина резидуальной кости не менее 5 мм, то имплантаты устанавливаются одновременно, если ширина альвеолярного гребня уже 5 мм, то имплантаты устанавливаются по отсроченному протоколу, спустя 8-9 месяцев после костной пластики. Основным недостатком способа является применение металлических пинов, что требует на этапе установки формирователей десны широкого скелетирования поверхности кости для их удаления.

Эффективным способом направленной костной регенерации является метод увеличения толщины костного гребня с созданием поднадкостничного конвертного лоскута по М.Штайгману (2016). Данный метод включает разрез слизистой оболочки по гребню альвеолярного отростка, формирование поднадкостничного кармана, заполнение кармана аутогенной костной стружкой, закрытие коллагеновой мембраной, подшивание коллагеновой мембраны к надкостнице, фиксацию мембраны крестообразным швом через надкостницу с расположением узла в полости рта с язычной стороны. Недостатком метода является выведение узла в полость рта, что повышает риск его несостоятельности и, как следствие, может привести к подвижности графта на ранних этапах созревания, а также невозможность одновременного забора в области операции костной стружки и проведения декорткации, что снижает скорость образования и качество аугментата.

Обобщая данные литературы, можно сделать заключение о том, что разработка изолирующих мембран для направленной костной регенерации, обладающих самостоятельными остеопластическими свойствами, а также разработка новых методов направленной костной регенерации и внедрение их в клиническую практику является актуальной задачей современной стоматологии и дентальной имплантологии, что и определяет цель и задачи нашего исследования.

Цель исследования. Экспериментально-клиническое обоснование применения отечественной коллагеновой резорбируемой мембраны

поколения «bioPlate Barier» для повышения эффективности и качества стоматологической реабилитации пациентов с различными формами частичной и полной потери зубов в условиях атрофии альвеолярного гребня.

Задачи исследования:

1. Изучить на экспериментальной модели на крупных животных (баранах) тканевой ответ на имплантацию резорбируемой коллагеновой мембраны «bioPlate Barier».
2. Оценить на экспериментальной модели эффективность методов направленной регенерации кости с применением резорбируемой коллагеновой мембраны «bioPlate Barier».
3. Оценить клиническую эффективность методов направленной регенерации кости с применением резорбируемой коллагеновой мембраны «bioPlate Barier».
4. Разработать практические рекомендации по использованию резорбируемой коллагеновой мембраны «bioPlate Barier» для направленной регенерации в стоматологической практике.

Научная новизна работы:

Впервые в эксперименте на крупных животных сравнили эффективность коллагеновой мембраны «bioPlate Barier» с резорбируемыми мембранами отечественных и зарубежных производителей. Установлено, что испытываемая мембрана является более эффективным материалом для направленной костной регенерации.

Впервые в клинической практике дана оценка эффективности применения резорбируемой коллагеновой мембраны «bioPlate Barier» для направленной костной регенерации.

Впервые применен разработанный оригинальный метод направленной костной регенерации.

Впервые теоретически обоснованы, экспериментально и клинически разработаны практические рекомендации по использованию резорбируемой мембраны «bioPlate Barier» для направленной регенерации в стоматологической практике, что позволяет снизить инвазивность и повысить эффективность направленной костной регенерации.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые данные о тканевых ответах на имплантацию костнозамещающих материалов в эксперименте. Для клинической практики разработаны рекомендации по применению резорбируемой коллагеновой мембраны «bioPlate Barier» для НКР. Описан и рекомендован к широкому применению новый метод направленной регенерации костной ткани, позволяющий снизить травматичность и повысить эффективность ранее описанных методов лечения атрофии альвеолярного гребня. Расширены показания к применению дентальных имплантатов у пожилых пациентов.

Методология и методы исследования. Исследование выполнялось в соответствии с планом, который определял структуру, последовательность в реализации задач и объем работы. На первом, экспериментальном этапе работы, были исследованы безопасность ее эффективность в условиях in-

vivo. Кроме того, в экспериментальной части работы проводился сравнительный анализ биосовместимости и эффективности разработанного продукта с известными аналогами. Использованные экспериментальные модели отвечали всем необходимым этическим требованиям. Работа выполнялась в соответствии с принципами доказательной медицины.

В клинической части работы исследовалась эффективность новой коллагеновой мембраны и разработанного автором метода направленной костной регенерации.

Использованы лабораторные, морфологические, клинические, рентгенологические и статистические методы исследования.

Завершающим этапом работы было проведение анализа полученных результатов, их статистическая обработка, оформление выводов и практических рекомендаций.

Положения, выносимые на защиту:

1. Резорбируемая коллагеновая мембрана нового поколения «bioPlate Barier» является нетоксичной, безопасной, биосовместимой с органами и тканями.
2. По данным рентгенологических и клинических исследований доказано, что коллагеновая мембрана «bioPlate Barier» при описанном нами методе направленной костной регенерации надежно фиксирует костный материал в зоне аугментации, осуществляет эффективную барьерную функцию и способствует полноценной костной репарации.
3. Применение отечественной резорбируемой мембраны «bioPlate Barier» делает методы направленной регенерации более доступными, а результаты операции дентальной имплантации более эффективными и предсказуемыми.
4. Применение резорбируемой коллагеновой мембраны нового поколения «bioPlate Barier» является методом выбора при лечении пациентов с дефицитом костной ткани челюстей с использованием метода направленной костной регенерации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования.

Уровень достоверности результатов, полученных в ходе исследования, определяется достаточным объемом экспериментальных исследований, достаточным количеством клинических наблюдений, корректным формированием групп сравнения. Статистическая обработка полученных результатов проводилась современными методами статанализа.

Научное исследование является частью плановой НИР кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии СтГМУ «Разработка методов восстановления дефектов челюстно-лицевой области с использованием 3Д – технологий».

Тема диссертации утверждена на заседании сотрудников кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, на заседании проблемной комиссии, на заседании этического комитета, на заседании научно-координационного совета СтГМУ.

Основные результаты исследования доложены на 51-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии» (Ставрополь, 2016), на 52-й Всероссийской научно-практической

конференции «Актуальные проблемы стоматологии» (Ставрополь, 2017), на 53-й Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы стоматологии» (Ставрополь, 2018).

Апробация защиты диссертации проведена на заседании кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии (Ставрополь, 2018), на расширенном заседании кафедр стоматологии общей практики и детской стоматологии, кафедры микробиологии, кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии СтГМУ (Ставрополь, 2019).

Предлагаемые методы восстановления альвеолярного гребня внедрены в клиническую практику кабинета хирургической стоматологии ООО «Садко», г. Пятигорск; отделения хирургической стоматологии Городской стоматологической поликлиники №1 г.Ставрополя, ООО «Квинтесс» и ООО «Вита-Дент», Краевой клинической стоматологической поликлиники. Полученные результаты включены в учебные планы и программы обучения на кафедре стоматологии общей практики и детской стоматологии СтГМУ, внедрены в курс преподавания на кафедре хирургической стоматологии и имплантологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М. Ф.Владимирского» при подготовке клинических ординаторов по специальности «Стоматология хирургическая», аспирантов и врачей-стоматологов хирургов.

Публикации по теме диссертации. По теме исследования опубликовано 14 научных работ, в том числе 12 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации результатов диссертационных исследований. Получен патент на изобретение «Способ направленной костной регенерации челюсти при атрофии альвеолярного отростка» (заявка №2016151961 (083238)). Приоритет изобретения 25 декабря 2015 г. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 декабря 2016 г.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена в соответствии с требованиями ГОСТ Р7.0.11-2011 на 161 страницах машинописного текста. Рукопись диссертации состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Работа иллюстрирована 126 рисунками, 12 таблицами. Библиографический список включает 178 источник, из них 87 кириллицей и 91 латинницей.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Основной целью экспериментального раздела исследования являлось изучение реакции тканевого ответа на различные виды резорбируемых коллагеновых мембран.

Контролем в эксперименте послужила коллагеновая мембрана «Bio-Gide» («Geistlich-Pharma») Швейцария, далее по тексту объект «Контроль 2», так как свойства этого материала хорошо изучены и подробно описаны в литературе (Buser D., 2009).

Объектом «Контроль 1» в эксперименте на животных послужил сформированный в костной полости кровяной сгусток.

В качестве материалов для исследования использовали следующие образцы резорбируемых мембран. «Опыт 1.1.» - коллагеновая мембрана «bioPlate Barrier» (производство ООО «Кардиоплант», г.Пенза), разработанная для направленной регенерации костной ткани, представляющая собой двухслойную коллагеновую пластину $25 \times 25 \times 0,02$ мм на основе ксеноперикарда, обработанная при сверхкритической температуре.

Объект «Опыт 1.2.» - коллагеновая мембрана «bioPlate Matrix» производства ООО «Кардиоплант», г.Пенза, представляет собой однослойную пластину $25 \times 25 \times 0,01$ мм на основе внеклеточного коллагенового матрикса.

Объект «Опыт 2.». В качестве наполнителя костных дефектов в эксперименте на животных использовался остеопластический деминерализованный материал «Xenograft Collagen» производства ООО «Кардиоплант», г.Пенза.

Доклиническое исследование биорезорбируемой коллагеновой мембраны «bioPlate Barrier» для направленной регенерации костной ткани проводили в виварии опытной станции Всероссийского научно-исследовательского института овцеводства и козоводства. В эксперименте *in vivo* использовали 9 половозрелых овец Северо-Кавказской мясошерстной породы в возрасте от 1.5 до 2 лет с полностью сформированными корнями зубов. Масса тела животных составляла 35-40 кг. Овцы были разбиты на три группы по три особи. При постановке экспериментов использовали принцип «разделенного рта», где правая половина челюсти являлась контрольной, а левая опытной.

Имплантацию материалов проводили по следующей методике: через наружные разрезы в поднижнечелюстных областях длиной 6-7 см осуществляли доступ к поверхности правой и левой сторон тела нижней челюсти. Кортикальная пластинка трепанировалась фрез-трепаном диаметром 8 мм, им же создавалось по 2 искусственные костные полости округлой формы на правой и левой половине нижней челюсти.

После медикаментозной обработки костные полости на левой (опытной) стороне челюсти заполнялись деминерализованным материалом «Xenograft Collagen» производства ООО «Кардиоплант», г. Пенза. Одна из полостей закрывалась мембраной «bioPlate Barrier», вторая «bioPlate Matrix» производства ООО «Кардиоплант», г. Пенза .

В контрольной группе одну из костных полостей на правой стороне челюсти оставляли под кровяным сгустком, вторую заполняли деминерализованным материалом «Xenograft Collagen» и закрывали коллагеновой мембраной «Bio-Gide» («Geistlich-Pharma») Швейцария. Мягкие ткани послойно ушивали резорбируемым материалом, края кожной раны фиксировали нерезорбируемым материалом (Рис.1).

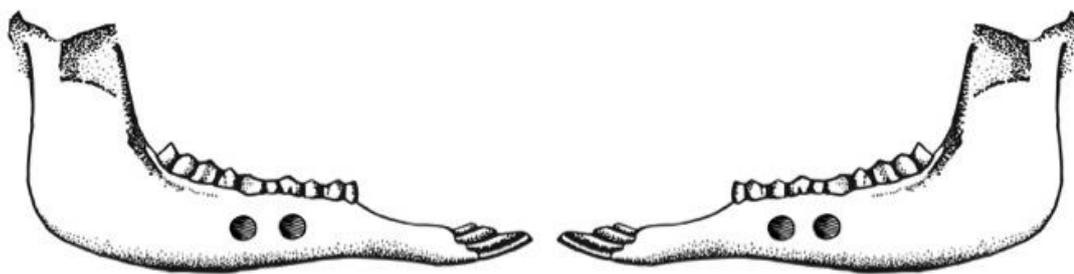


Рис. 1. – Схема локализации дефектов кости в эксперименте.

Овец начинали кормить мягкой пищей через сутки. Визуальный осмотр в первые 7-10 сутки осуществляли ежедневно. Швы снимали на десятые сутки после операции.

Методика забора материала для гистологического исследования.

Овец по три особи выводили из эксперимента через 1, 3 и 6 месяцев. Забор материала для морфологического исследования проводили с помощью остеотомов, дисковой пилы, костных кусачек.

Всего было получено 36 биоблоков, 18 с контрольной половины челюсти и 18 биоблоков с опытной половины. Фрагменты челюстной кости фиксировали в 10 % растворе забуференного нейтрального формалина в течение 10 дней. Проводили декальцинацию фрагментов трихлоруксусной кислотой. После декальцинации фрагменты костной ткани промывали в 96 градусном спирте в течение 3-4 дней, проводили через спирты возрастающей крепости, затем заключали в парафин. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-6 микрон. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизон, толуидиновым синим по Маллори в модификации Гейденгайна, проводили ШИК-реакцию.

Целью клинического раздела исследования явилось изучение возможности применения коллагеновой мембраны “bioPlate Barrier” для направленной костной регенерации при атрофии альвеолярного гребня челюстных костей.

Критериями включения пациентов в данное исследование являлись: возраст от 20 до 64 лет, диагноз: концевые включенные и неограниченные дефекты альвеолярного гребня челюстных костей с атрофией I-IV степени; письменное согласие пациента на участие в исследовании; отсутствие воспалительного процесса в области оперативного вмешательства; удовлетворительное гигиеническое состояние полости рта. Пациентов информировали о возможных способах хирургических вмешательств, возможных осложнениях и о характере послеоперационного периода. При наличии письменного согласия на проведение оперативного вмешательства больного включали в исследование.

В основу настоящей работы положены результаты обследования и лечения пациентов с частичной потерей зубов, обратившихся с целью восстановления зубных рядов в стоматологическую клинику «Садко» города Пятигорска. В клиническую часть исследования включено 216 пациентов – 119 женщин и 97 мужчин с диагнозом «частичная потеря зубов».

Всем пациентам лечение было проведено в период с 2014 по 2018 гг. В зависимости от имеющейся патологии все больные были распределены на 4 группы. Критериями рандомизации являлись: пациенты с дефектами зубных рядов различной протяженности без дефицита тканей альвеолярного гребня, больные с дефектами зубных рядов с сопутствующей атрофией альвеолярного гребня II степени, пациенты с дефектами зубных рядов с сопутствующей атрофией альвеолярного гребня III степени, пациенты с дефектами зубных рядов с сопутствующей атрофией альвеолярного гребня IV степени. Пациентам из первой группы проводилась установка имплантатов без операции по направленной регенерации костной ткани. Во вторую группу вошли пациенты, которым осуществлялась одномоментная установка имплантатов с костной аугментацией по методу, описанному D.Buser. В третью группу вошли пациенты, которым осуществлялась одномоментная установка имплантатов с костной аугментацией по методу, описанному автором. В четвертую группу были отнесены пациенты, у которых пластика костной ткани по методу, описанном автором, и установка имплантатов проводилась в два этапа. Пациенты первой группы – 49 больных, составили контрольную группу исследования. Пациенты второй – 53 больных, третьей группы – 69 больных и четвертой группы – 45 больных, составили первую, вторую и третью опытные группы.

Всем пациентам был проведен клинический и рентгенологический анализ состояния челюстных костей перед операцией по направленной костной регенерации. Мы не определили разницы в степени атрофии челюстных костей по гендерному типу. Всем пациентам после успешной интеграции имплантатов проводилось зубное протезирование.

Для выполнения поставленных задач проводили клиническое и лабораторное обследование пациентов. В анамнезе изучали жалобы больных, причины обращения за таким видом стоматологической помощи, как дентальная имплантация, причины и сроки удаления зубов, анализировали характер проводимого после этого ортопедического лечения.

Методы оперативных вмешательств. Установка имплантатов при атрофии альвеолярного гребня I степени, когда толщина вестибулярной костной стенки после установки имплантатов составляет более 1 мм, проводилась без направленной костной регенерации. В данной клинической ситуации установка дентальных имплантатов проводится по стандартному протоколу, при этом, если показатели торка (вращающегося момента) при установки имплантатов были более чем 30 Н/см, формирователь десны устанавливался сразу.

При установке имплантатов в условиях атрофии альвеолярного гребня II степени, когда толщина вестибулярной костной стенки после установки

имплантатов составляет менее 1 мм, проводили направленную костную регенерацию с применением партикулированного графта и с использованием барьерной резорбируемой коллагеновой мембраны. Принцип данной методики описанной Buser D., но в нашей практике для направленной костной регенерации мы применяли материалы отечественного производства. Установку дентальных имплантатов проводили по стандартному двухэтапному протоколу.

При установке имплантатов в условиях атрофии альвеолярного гребня III степени, когда в процессе установки обнажается поверхность имплантата, нами предложен способ направленной регенерации костной ткани с использованием резорбируемой коллагеновой мембраны, основанный на принципе фиксации графта с помощью надкостничного лоскута. В процессе реализации данного способа достигается снижение инвазивности аугментации в сравнении с такими методами, как расщепление альвеолярного гребня, за счет снижения болезненности и продолжительности хирургического вмешательства. Установка дентальных имплантатов проводили одновременно с аугментацией альвеолярного гребня по стандартному двухэтапному протоколу (рис.2-9).

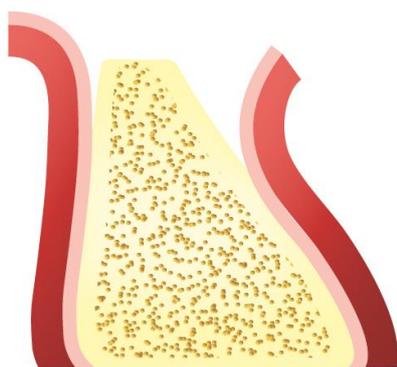


Рис.2. Отслаивание слизисто-надкостничного лоскута.

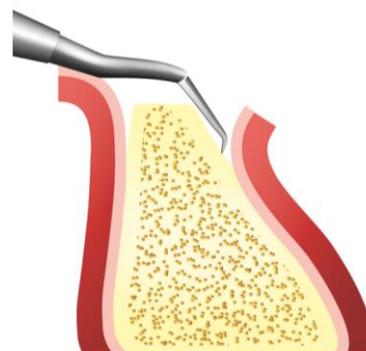


Рис. 3. Декортикация скребком

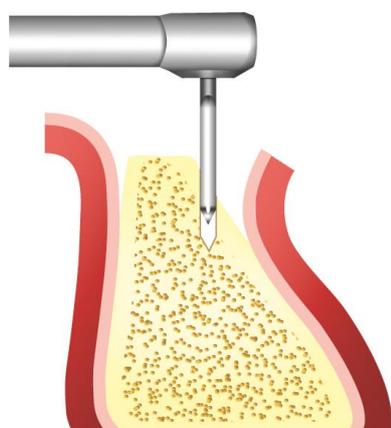


Рис. 4. Декортикация бором

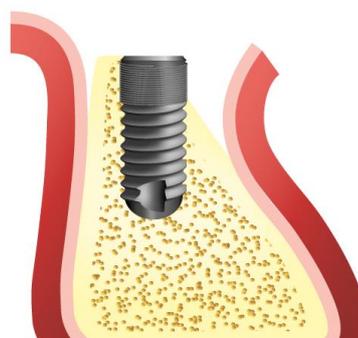


Рис. 5. Установка имплантата.

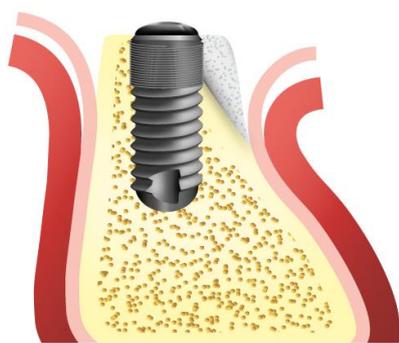


Рис. 6. Закладка графта.

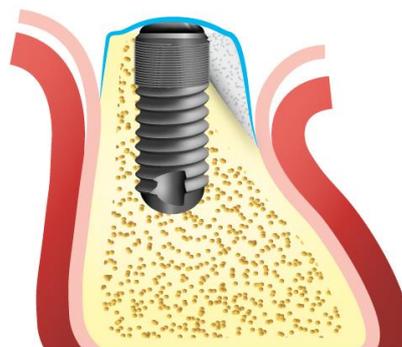


Рис.7. Укладка мембраны.

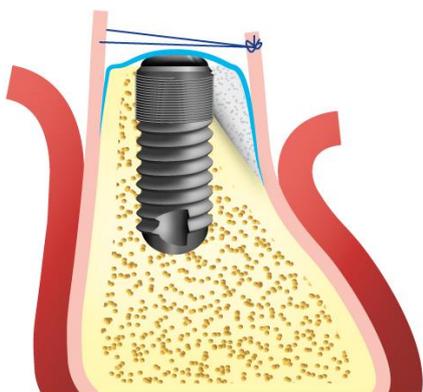


Рис.8. Ушивание краев надкостницы.

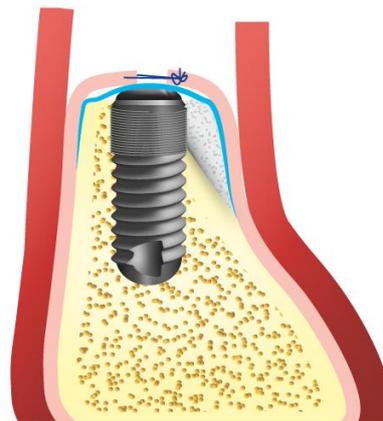


Рис.9. Фиксация надкостницы.

Установку имплантатов в условиях атрофии альвеолярного гребня IV степени проводили через 4 месяца после направленной костной регенерации. При этом аугментация альвеолярного гребня выполняли по предложенной нами методике, установку дентальных имплантатов по стандартному протоколу.

Результаты исследования.

Оценка результатов морфологического изучения остеогенного потенциала резорбируемых коллагеновых мембран в эксперименте.

Гистологическая характеристика процессов заживления костного дефекта в контрольной группе без использования коллагеновых мембран (кровяной сгусток, 1 месяц)

В контрольной группе лабораторных животных (без использования коллагеновых мембран) через 1 месяц от начала опыта отмечается заполнение костного дефекта фиброретикулярной тканью с единичными мелкими отложениями остеоида и формированием мелких малообызвествленных костных балочек. Начальные признаки костеобразования обнаружены на периферии костного дефекта вблизи его краев.

Гистологическая характеристика процессов заживления костного дефекта нижней челюсти с использованием коллагеновой мембраны «Bio-Gide» с остеопластическим материалом «Bio-Oss» (I экспериментальная группа, 1 месяц).

При использовании коллагеновой мембраны «Bio-Gide» с остеопластическим материалом «Bio-Oss» через 1 месяц выявлено образование в полости костного дефекта фиброретикулярной ткани с отложениями остеоида и образованием малообызвествленных остеоидных балок. По сравнению с контрольным материалом, количество остеоидных балок значительно больше, они располагаются диффузно по всей поверхности дефекта.

Гистологическая характеристика процессов заживления костного дефекта нижней челюсти при использовании коллагеновой мембраны «BioPlate Barrier» с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» (II экспериментальная группа, 1 месяц).

При использовании коллагеновой мембраны «BioPlate Barrier» с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» через 1 месяц полость костного дефекта полностью заполняется фиброретикулярной тканью, в которой откладываются остеоидные массы с формированием малообызвествленных балок. По сравнению с контрольной группой количество балок больше, они располагаются преимущественно в центре полости. Поверхность их покрыта остеообластами частично. В фиброретикулярной ткани количество клеточных элементов уменьшается, преобладают волокнистые структуры, имеются новообразованные сосуды.

Гистологическая характеристика процессов заживления костного дефекта нижней челюсти лабораторных животных при использовании внеклеточного коллагенового матрикса с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» (III экспериментальная группа, 1 месяц).

При использовании внеклеточного коллагенового матрикса «BioPlate Matrix» с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» происходит замещение костного дефекта фиброретикулярной тканью, откладывается остеоид и начинается формирование костной ткани. По сравнению с контрольной группой, процессы костеобразования происходят более интенсивно. Динамика морфологических изменений процессов заживления костного дефекта при использовании внеклеточного коллагенового матрикса указывает на хорошие репаративные свойства этого материала.

Гистологическая характеристика процесса заживления костного дефекта нижней челюсти в контрольной группе без использования коллагеновых мембран (кровяной сгусток, 3 месяца).

Через 3 месяца от начала эксперимента центральная часть костного дефекта заполнена плотной неоформленной фиброретикулярной тканью. Процессы остеогенеза происходят в периферических отделах костного дефекта, где формируются слабоминерализованные костные балки из остеоида, образуются сращения с краями костного дефекта. Отмечается образование кортикального слоя, который похож на губчатую костную ткань.

Гистологическая характеристика процессов заживления костного дефекта нижней челюсти с использованием коллагеновой мембраны

«Bio-Gide» с остеопластическим материалом «Bio-Oss» (I экспериментальная группа, 3 месяца).

При использовании коллагеновой мембраны «Bio-Gide» с остеопластическим материалом «Bio-Oss» через 3 месяца вся полость костного дефекта замещается остеидной костной тканью, которая напоминает строение губчатой кости. Отмечается формирование костно-мозговых полостей. По сравнению с контрольной группой, наблюдается прямой остеогенез. Формирование костной ткани происходит в центре дефекта на основе костнообразующего материала.

Гистологическая характеристика процессов заживления костного дефекта нижней челюсти с использованием коллагеновой мембраны «BioPlate Barier» с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» (II экспериментальная группа, 3 месяца).

При использовании коллагеновой мембраны «BioPlate Barier» с деминерализованным костнозамещающим материалом к 3 месяцам формируется остеидная ткань, коая заполняет всю полость, срастается с краями полости и имеет строение губчатой костной ткани. В отличие от контрольной группы отмечается полное замещение дефекта остеидной тканью, формирование костомозговых полостей.

Гистологическая характеристика процессов заживления костного дефекта нижней челюсти с использованием внеклеточного коллагенового матрикса с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» (III экспериментальная группа, 3 месяца).

В отличие от контрольной группы при использовании внеклеточного коллагенового матрикса «BioPlate Matrix» с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» происходит образование остеидной ткани губчатого строения, которая полностью замещает весь дефект. Новообразованная остеидная ткань срастается с краями дефекта. В ней хорошо дифференцированы костные клетки и кровеносные сосуды.

Гистологическая характеристика процессов костного дефекта нижней челюсти в контрольной группе без использования мембран.

В контрольной группе животных через 6 месяцев дефект кости замещен незрелой костной тканью с хаотическим расположением слабо минерализованных костных балок. Костная ткань недостаточно оформлена.

Гистологическая характеристика процессов заживления костного дефекта нижней челюсти при использовании коллагеновой мембраны «Bio-Gide» с остеопластическим материалом «Bio-Oss» (I экспериментальная группа, 6 месяцев).

При использовании коллагеновой мембраны «Bio-Gide» с остеопластическим материалом «Bio-Oss» к концу 6 месяца формируется костная мозоль с хорошо минерализованными костными балками и их упорядоченным расположением.

Гистологическая характеристика процессов заживления костного дефекта нижней челюсти с использованием коллагеновой мембраны

«BioPlate Barrier» с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» (II экспериментальная группа, 6 месяцев).

При использовании коллагеновой мембраны «BioPlate Barrier» с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» через 6 месяцев формируется зрелая костная ткань с упорядоченным расположением всех костных структур. Однако, по сравнению с I экспериментальной группой степень минерализации умеренная.

Гистологическая характеристика процессов заживления костного дефекта нижней челюсти при использовании внеклеточного коллагенового матрикса с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» (III экспериментальная группа, 6 месяцев).

При использовании внеклеточного коллагенового матрикса «BioPlate Matrix» с деминерализованным костнозамещающим материалом «Кардиоплант» дефект замещается новообразованной костной тканью губчатого типа. Все костные структуры сформированы правильно, хорошо дифференцированы. Но по сравнению с I экспериментальной группой степень минерализации меньше, т.е. отмечается умеренная минерализация.

При сравнении эффективности коллагеновых мембран различных производителей выявлено следующее: все три коллагеновые мембраны способствуют ускорению процессов остеогенеза и могут быть использованы в практической работе. Коллагеновые мембраны российского производителя компании «Кардиоплант» не уступают по эффективности мембранам от ведущих мировых производителей.

Оценка результатов клинических исследований.

Всем пациентам проводилась конусно-лучевая компьютерная томография, во время которой определялись такие рентгенологические показатели, как высота альвеолярного гребня, ширина альвеолярного гребня, оптическая плотность костной ткани по Хаунсфилду.

По данным конусно-лучевой компьютерной томографии высота альвеолярной части нижней челюсти колебалась от 8.0 до 17.0 мм при ширине от 6.0 до 10.0 мм, оптическая плотность костной ткани по Хаунсфилду была в пределах от 800 до 900. Данная плотность эквивалентна клиническому типу кости D2. При исследовании верхней челюсти выявлено, что высота альвеолярного гребня составила от 8.0 до 17.0 мм, ширина от 6.0 до 12.0 мм. Оптическая плотность костной ткани по шкале Хаунсфилда соответствовала 550-800 единиц, что эквивалентно клиническому типу кости D3.

Объем костной ткани альвеолярного гребня у пациентов 1 исследуемой группы (53 человека) был оптимальным для установки дентальных имплантатов с проведением направленной костной регенерации по D. Buser. По данным КЛКТ высота альвеолярной части нижней челюсти колебалась от 7.0 до 16.0 мм, ширина от 4.0 до 6.0 мм, оптическая плотность костной ткани от 800 до 1100 единиц по шкале Хаунсфилда, что соответствует типу кости D2. Полезная высота альвеолярного отростка верхней челюсти составила от 8.0 до 16.0 мм, ширина от 4.0 до 6.0 мм, плотность костной ткани по шкале

Хаунсфилда 450-750 единиц, что соответствует в основном типу кости D3.

Объем костной ткани альвеолярного гребня у пациентов 2 исследуемой группы (69 человек) требовал с установкой дентальных имплантатов проведение направленной костной регенерации. У этих пациентов увеличение объема костной ткани альвеолярного гребня проводили по методу, описанным нами.

По данным конусно-лучевой компьютерной томографии высота альвеолярного гребня нижней челюсти определялась от 8.0 до 12.0 мм, при ширине от 3.0 до 4.0 мм. Оптическая плотность костной ткани по шкале Хаунсфилда составляла от 900 до 1200 единиц, что соответствует клиническому типу кости D2. При исследовании верхней челюсти высота альвеолярного гребня составила от 8.0 до 14.0 мм, при ширине от 3.0 до 4.0 мм. Оптическая плотность костной ткани по шкале Хаунсфилда составляла 300-600 единиц, что соответствует клиническому типу кости D3.

Объем костной ткани альвеолярного гребня у пациентов 3 исследуемой группы (45 человек) не был оптимальным для выполнения дентальной имплантации, поэтому имплантаты ставились вторым этапом, спустя 4-5 месяцев после проведения направленной костной регенерации по нашему методу. При исследовании альвеолярного гребня нижней челюсти с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии, высота альвеолярной части колебалась от 7.0 до 12.0 мм, ширина от 1.0 до 3.0 мм. Оптическая плотность костной ткани по шкале Хаунсфилда соответствовала от 1000 до 1300 единиц. Данная плотность эквивалентна клиническому типу кости D1. Высота альвеолярного гребня верхней челюсти составила от 6.0 до 13.0 мм, ширина от 1.0 до 3.0 мм. Оптическая плотность костной ткани по шкале Хаунсфилда определялась в промежутке 200-400 единиц, что соответствует клиническому типу кости D4.

При анализе частоты той или иной степени атрофии при включенных и концевых дефектах зубных рядов установлено, что лишь 23% пациентов, обратившихся за имплантологической помощью не нуждаются в направленной костной регенерации. А порядка 21% пациентов обращаются с выраженной степенью атрофии, что требует проведение такого дополнительного этапа, как костная пластика.

Пациентам, согласно операционного протокола, устанавливали имплантаты и проводили направленную костную регенерацию в соответствии со степенью атрофии альвеолярного гребня.

В послеоперационном периоде выполняли тщательную щадящую гигиену полости рта; антисептические ротовые ванночки; по показаниям – антибактериальную терапию.

Осмотр пациентов проводили на следующие сутки после вмешательства, на третьи сутки, через 7 и 10 дней. Швы пациентам снимали на 10-14 сутки.

По данным опроса больных в раннем послеоперационном периоде у пациентов I группы болевой синдром практически отсутствовал, в

большинстве случаев пациенты анальгетики не принимали, как правило, боль прекращалась на третьи сутки после операции. У пациентов II группы болевой синдром был слабовыраженным, примерно в половине случаев пациенты анальгетики принимали в первые три дня после операции, болевой синдром прекращался к четвертым-пятым суткам после операции. У пациентов III группы чаще наблюдалась умеренно выраженная боль, у четырех пациентов наблюдался выраженный болевой синдром, у двух – крайне выраженный. У пациентов IV группы, как и в III, чаще наблюдалась умеренно выраженная боль, у 8 пациентов наблюдался выраженный болевой синдром, у двух – крайне выраженный. При сравнении субъективных жалоб в группах пациентов с применением мембраны bioPlate Membrane и Bio Gide выявлено следующее: нарушения чувствительности кожи нижней части лица пациенты не отмечали.

Сравнение клинических признаков в послеоперационном периоде показало, что отек был незначительным в I контрольной и II группах. Среднее значение показателя клинического ответа на вмешательство в этих группах составило 0.5 ± 0.6 и 0.7 ± 0.6 балла соответственно. Чаще более выраженные проявления отека встречались в III, там где установка имплантатов сопровождалась направленной костной регенерацией в условиях атрофии альвеолярного гребня III степени. Среднее значение показателя в этой группе пациентов достигло 1.6 ± 0.8 балла. В четвертой группе пациентов, там где на первом этапе проводилась только направленная костная регенерация, ответ на вмешательство со стороны тканей полости рта был более выраженным по сравнению с остальными группами, среднее значение показателя составило 1.9 ± 0.7 балла.

Согласно *T*-критерию Манна-Уитни для больших выборок с поправкой Йейтса при сравнении тканевого ответа на мембраны bioPlate (Россия) и bioGide (Швейцария) разница была статистически недостоверна во второй и четвертой группах, тогда, как в третьей группе, показатель тканевого ответа на мембрану российского производства статистически достоверно ниже.

В целом, анализ результатов клинической оценки свидетельствует, что предложенный нами метод направленной костной регенерации сопоставим по ответу на операционную травму с методом направленной костной регенерации по D. Buser, хотя и проводится в условиях более выраженной атрофии альвеолярного гребня. При сравнении тканевого ответа на мембраны bioPlate (Россия) и bioGide (Швейцария) разница практически не определяется, хотя показатель тканевого ответа на мембрану российского производства несколько ниже.

Рентгенологический контроль проводили через 3 и 6 месяцев после операции. Целью рентгенологического контроля являлся мониторинг состояния перимплататной костной ткани и мониторинг созревания аугментата. Для статистической оценки эффективности использования коллагеновых мембран применялся непараметрический критерий Фридмана. Сравнивались данные конусно-лучевой компьютерной томографии, полученные до и через 6 месяцев после лечения. Сравнение проводилось по

трем признакам: высоте, ширине и оптической плотности костной ткани альвеолярного гребня в зоне направленной костной регенерации. По всем трем признакам наблюдаемые значения критерия Фридмана многократно превосходили критические значения, значит различия до и после лечения статистически значимы.

В целом, результаты экспериментальных и клинических исследований показали, что изолирующая коллагеновая мембрана российского производителя bioPlate Barier является эффективным материалом для направленной костной регенерации и может быть рассмотрена в качестве адекватной альтернативы аналогичным материалам импортного производства. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий между используемыми типами имплантатов различных производителей.

Анализ полученных данных по методу направленной костной регенерации позволяет заключить, что метод восстановления альвеолярного гребня, описанный и предложенный нами, позволяет снизить количество нежелательных проявлений в послеоперационном периоде у пациентов с патологией, требующей хирургического вмешательства по восстановлению дефектов альвеолярного гребня в амбулаторной стоматологической практике.

ВЫВОДЫ

1. Исследуемая коллагеновая мембрана является биосовместимой и безопасной. Не уступает по своим свойствам зарубежным аналогам.

2. Результаты экспериментально-морфологического исследования показали, что применение коллагеновой мембраны «bioPlate Barier» эффективно для устранения костных дефектов. Мембрана не вызывает воспалительной реакции со стороны окружающих тканей. Морфологическое исследование блоков, взятых из зоны аугментации у лабораторных животных показало, что материал проявляет выраженные остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства.

3. Применение отечественной резорбируемой мембраны «bioPlate Barier» делает методы направленной регенерации более доступными для пациентов, а результаты операции дентальной имплантации более эффективными и предсказуемыми в сравнении с аналогичными методиками. Разработанный оригинальный метод направленной костной регенерации обладает низкой степенью инвазивности по сравнению с такими методами, как увеличение объема костной ткани с помощью костных блоков и методов расщепления альвеолярного гребня.

4. По данным рентгенологических и клинических исследований доказано, что коллагеновая мембрана «bioPlate Barier» при новом методе направленной костной регенерации надежно фиксирует костнозамещающий материал в ране, осуществляет барьерную функцию и способствует полноценному остеогенезу. Применение резорбируемой коллагеновой мембраны нового поколения «bioPlate Barier» является методом выбора при лечении пациентов с дефицитом костной ткани челюстно-лицевой области методом направленной костной регенерации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для устранения дефектов альвеолярного гребня при атрофии II степени рекомендован метод направленной костной регенерации с применением костнозамещающих материалов и резорбируемой коллагеновой мембраны «bioPlate Barier».

2. Для устранения дефектов альвеолярного гребня при атрофии III степени рекомендован разработанный и предложенный нами метод направленной костной регенерации, основанный на расщеплении слизисто-надкостничного лоскута с применением костнозамещающих материалов и резорбируемой коллагеновой мембраны «bioPlate Barier». Данный метод при атрофии III степени предполагает одномоментную установку имплантатов.

3. Для устранения дефектов альвеолярного гребня при атрофии IV степени рекомендован разработанный и предложенный нами метод направленной костной регенерации, основанный на расщеплении слизисто-надкостничного лоскута с применением костнозамещающих материалов и резорбируемой коллагеновой мембраны «bioPlate Barier». Данный метод при

атрофии IV степени предполагает установку имплантатов по отсроченному протоколу

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АОВЧ – альвеолярный отросток верхней челюсти
АГНЧ – альвеолярный гребень нижней челюсти
ГАП – гидроксиапатит
ГК – гиалуроновая кислота
КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография
КМБ – костный морфогенетический белок
КМК – костный минеральный компонент
НРКТ – направленная регенерация костной ткани
ОПТГ - ортопантограмма
ПТФЭ- политетрафторэтилен
РСЛЛ – реакции специфического лизиса лейкоцитов
ЧЛО – челюстно-лицевая область
ЧЛХ – челюстно-лицевая хирургия
ЭДТА – этилендиаминтетраацетат
ЭСМ – электронная сканирующая микроскопия

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Долгалев, А. А. Возможности 3D-технологий при планировании имплантологического лечения / А. А. Долгалев, А. Ю. Ремов, Е. М. Бойко // Рос. вестн. дентал. имплантологии. – 2013. - № 1. - С. 23-27.
2. Динамика морфологических изменений в лунке зуба при использовании костнозамещающих материалов / А. А. Долгалев, В. С. Боташева, Д. Е. Холин, Е. М. Бойко // Рос. стоматол. журн. – 2013. - № 1. - С. 24-26.
3. Долгалев, А. А. Метод аугментации альвеолярного гребня в переднем отделе верхней челюсти / А. А. Долгалев, Е. М. Бойко // Актуал. вопр. клин. стоматологии : сб. работ 49-й конф. стоматологов Ставропольского края. - Ставрополь, 2014. - С. 122-124.
4. Долгалев, А. А. Восстановление сложных по форме дефектов альвеолярного отростка верхней челюсти / А. А. Долгалев, Е. М. Бойко // Рос. вестн. дентал. имплантологии. - 2014. - № 2. - С. 52-56.
5. Лечение адентии боковых резцов верхней челюсти с применением метода дентальной имплантации / А. А. Долгалев, Е. А. Вакушина, Е. М. Бойко, Д. А. Соболев, С. В. Корниенко // Рос. вестн. дентал. имплантологии. - 2014. - № 2. - С. 68-73.
6. Лечение адентии боковых резцов верхней челюсти при дефиците кости альвеолярного гребня / А. А. Долгалев, О. Б. Кулаков, Е. В. Гольдштейн, Е. М. Бойко // Ин-т Стоматологии. - № 3. - 2015. - С. 68-75.

7. Долгалев, А. А. Восстановление дефектов альвеолярного отростка с помощью аллогенных костных блоков / А. А. Долгалев, Е. М. Бойко, Д. А. Соболев // Рос. вестн. дентал. имплантологии. - 2015. - № 1. - С. 74-76.

8. Долгалев, А. А. Применение аллоблоков при восстановлении дефектов альвеолярного отростка и при непосредственной имплантации / А. А. Долгалев, Е. М. Бойко // Рос. вестн. дентал. имплантологии. - 2015. - № 2. - С. 11-16.

9. Бойко, Е. М. Достижения оптимального эстетического результата при реабилитации пациентов с частичной и полной потерей зубов / Е. М. Бойко, Д. А. Соболев, А. А. Долгалев // Мед. алфавит. - 2016. - № 9. - С. 34-38.

10. Сравнительная оценка морфологических показателей формирования костной ткани при аугментации челюстей резорбируемыми биомембранами / А. А. Долгалев, В. А. Зеленский, В. С. Боташева, Е. М. Бойко, А. П. Куценко // Мед. алфавит. - 2016. - № 9. - С. 34-36.

11. Малоинвазивный метод направленной костной регенерации при атрофии альвеолярного гребня / Е. М. Бойко, Д. А. Брусницын, А. А. Долгалев, В. А. Зеленский // Мед. алфавит. - 2017. – Т. 1, № 1. - С. 5-8.

12. Опыт применения отечественных ксеноматериалов для направленной костной регенерации в дентальной имплантации. / А. А. Долгалев, В. А. Зеленский, М. А. Амхадова, Е. М. Бойко, Д. А. Брусницын // Мед. алфавит. - 2017. – Т. 2, № 11. - С. 13-17.

13. Изучение пролиферации клеточных культур на биорезорбируемых мембранах / Е. М. Бойко, А. А. Долгалев, И. А. Базиков, В. А. Зеленский, И. А. Колдунов // Биотехнология: взгляд в будущее : материалы III междунар. науч.-практ. конф. - Ставрополь : Изд-во СтГМУ, 2017. - С. 135-141.

14. Долгалев, А. А. Изучение биоинтеграции и биодеградации коллагенового матрикса на модели *in vivo* в условиях ортотопической имплантации / А. А. Долгалев, А. А. Айрапетян, Е. М. Бойко // Мед. алфавит. - 2018. – Т. 4, № 34. - С.8-15.

ПАТЕНТЫ

Способ направленной костной регенерации челюсти при атрофии альвеолярного отростка : пат. №2648861 Рос. Федерация / Долгалев А. А., Зеленский В. А., Мухорамов Ф. С., Бойко Е. М., Зеленский И. В., Мухорамов Ф. Ф. - Заявка № 2016151961 (083238), Приоритет изобретения 25 декабря 2016 г. Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 27 декабря 2016 г.