

КРАСНОВ НИКОЛАЙ МИХАЙЛОВИЧ

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ПЛАЗМЫ КРОВИ, БОГАТОЙ ФАКТОРАМИ РОСТА, В СОЧЕТАНИИ С
ОСТЕОПЛАСТИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛОМ ПРИ ЗАМЕЩЕНИИ
ОГРАНИЧЕННЫХ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТЕЙ**

3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки)

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
доктор медицинских наук, профессор

Порядин Геннадий Васильевич
Хелминская Наталья Михайловна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Медицинский институт, кафедра нормальной и патологической физиологии, заведующий

Власова Татьяна Ивановна

доктор медицинских наук, профессор
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», кафедра хирургической стоматологии и имплантологии ФУВ, заведующий

Амхадова Малкан Абдрашидовна

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Защита диссертации состоится «23» июня 2025 в 14:00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.15, созданного на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет), по адресу: 117513, Москва, ул. Островитянова дом 1, стр. 6.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) (117513, Москва, ул. Островитянова дом 1, стр. 6) и на сайте <https://rsmu.ru>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор *Тас* — **Панина Марина Ивановна**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Костная ткань челюстей обладает высоким регенераторным потенциалом, определяющим течение физиологической и репаративной регенерации в виде сложного и многофакторного общебиологического процесса, напоминающего паттерн роста и развития кости (Schenk R.K., 1994).

Качественное заживление костной ткани зависит от возраста пациента, наличия сопутствующих заболеваний, микробного состава ротовой жидкости и химического состава слюны. Большое значение имеет локализация, объем и форма дефекта челюсти, сохранность костных стенок и надкостницы, механическая стабильность кровяного сгустка и закрытая среда в зоне репарации (Sculean A., 2019). Данные факторы могут оказывать негативное влияние на процесс восстановления кости, препятствуя образованию органотипического регенерата костной ткани, что приводит к развитию анатомических и функциональных нарушений.

На современном этапе развития регенеративной медицины выделяют четыре варианта воздействия на остеорепарацию: остеобластический остеогенез, остеокондукцию, остеостимуляцию и остеоиндукцию.

Остеобластический остеогенез происходит за счет стимуляции костной ткани детерминированными остеогенными продромальными клетками (ДОПК), обладающими самостоятельной способностью к костеобразованию (Фриденштейн А.Я. и др., 1973).

Воздействие на процесс регенерации костными морфогенетическими протеинами (КМП), которые индуцируют дифференцировку полипотентных стволовых клеток (СК) и остеопродромальных клеток в остеобласты, называется *остеоиндукция* (Solheim E., 1998).

Остеостимулирующим эффектом обладают факторы роста, способствующие усилению уже протекающих процессов костеобразования, они являются медиаторами клеточной пролиферации и дифференцировки,

ангиогенеза и минерализации костной ткани (Aldecoa E.A. et al., 2001; Schliephake H., 2002).

Остеокондукция обеспечивается благодаря трансплантации биологического или синтетического материала, который выполняет роль каркаса для прорастания кровеносных сосудов и формирования новообразованной костной ткани (Омельяненко Н.П. и др., 2002; Хелминская Н.М., 2015).

Во все времена золотым стандартом костной пластики считалась аутоостеопластика, однако ограниченный объем донорских тканей и наличие дополнительной хирургической травмы, наносимой пациенту при заборе трансплантата, ограничивает использование данной методики (Зеленова Е.Г. и др., 2004). Применение алло- и ксенопластических материалов во многом нивелирует недостатки аутокости, кроме того, в процессе заготовки материала существует возможность придать имплантату необходимый размер и свойства, что значительно повышает вероятность остеоинтеграции (Бригаднова Л.Л., 1985; Никитин А.А., 1987). Между тем необходимость в специализированной лаборатории и риск инфицирования больного значительно ограничивает использование аллотрансплантатов и ксенографтов (Плотников Н.А. и др., 1986). Стремление избежать дополнительной операционной травмы и исключить возможность инфицирования реципиента привело к появлению синтетических материалов на основе кальций-фосфатной керамики. Однако выраженный дисбаланс между процессом резорбции трансплантата и регенерации костной ткани в области аугментации оказывает негативное влияние на этапы восстановления кости, поскольку заполнения костной полости органотипическим регенератом не происходит (Shin Y. et al., 1997). Также не всегда возможно предсказать дальнейшую судьбу синтетического материала, поскольку зачастую происходит инкапсуляция частиц препарата либо его полная или частичная резорбция (Безруков В.М., 2002; Gao T. et al., 1996; Klein A.A., 1983).

Многолетние экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что идеального остеопластического материала,

обладающего всеми возможными характеристиками для воздействия на остеорепарацию, не существует (Вольпер У.В. и др., 2009; Кирилова И.А. и др., 2012; Кулаков А.А. и др., 2009; Лошкарев В.П. и др., 2000; Figueiredo M. et al., 2010; Rodriguez I.A. et al., 2014). Однако развитие мировой и отечественной науки и медицины, открытие центров регенеративной медицины и разработка новых биоматериалов могут значительно расширить научный и практический подход к решению данной проблемы посредством принятия комплекса мер, направленных на создание комплексного биоматериала, обладающего всеми необходимыми свойствами для полноценного восстановления дефектов костной ткани челюстей (Хелминская Н.М. и др., 2018; Barona-Dorado C. et al., 2014; Borrionel P. et al., 2014; Dimauro I. et al., 2014; Dohan Ehrenfest D.M. et al., 2014; Gentile P. et al., 2012; Lee J.W. et al., 2013; Rodriguez I.A. et al., 2013).

Предложенная нами композиция, состоящая из гранул гидратизированной коллагенизированной кортикально-губчатой смеси и препарата плазмы, богатой факторами роста (ПБФР), обладает остеоиндуктивным, остеостимулирующим и остеокондуктивным эффектом, кроме того, в ней содержатся живые клетки, оказывающие опосредованный эффект на остеорепарацию. Проведение сравнительного анализа эффективности применения данной композиции с другими биоматериалами для пластики ограниченных дефектов челюстей посредством экспериментального и клинического исследований является актуальной и перспективной задачей регенеративной медицины и патофизиологии в целом и челюстно-лицевой хирургии, и хирургической стоматологии, в частности.

Цель исследования

Дать клиничко-экспериментальное обоснование применения композиции из гранул остеопластического материала Osteobiol Gen-Os и плазмы, богатой факторами роста, для повышения эффективности восстановления ограниченных костных дефектов челюстей.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку рентгенологических показателей восстановления ограниченных дефектов костной ткани теменных костей у экспериментальных животных.
2. Провести сравнительный анализ показателей репаративной регенерации у экспериментальных животных на основании данных гистологического исследования.
3. Провести сравнительную оценку клинико-рентгенологических показателей лечения у пациентов с дефектами костной ткани челюстей.
4. Определить показания выбора исследуемых биоматериалов для пластики дефектов костной ткани челюстей в зависимости от размера.
5. Разработать методику изоляции нижнего альвеолярного и носонейного нервов при костной пластике.
6. Разработать практические рекомендации по применению препарата плазмы крови, богатой факторами роста, и остеопластического материала для восстановления дефектов костной ткани челюстей.

Научная новизна исследования

На основании данных клинико-рентгенологических и гистологических методов исследования продемонстрирована статистически достоверная эффективность применения композиции из гранул остеопластического материала Osteobiol Gen-Os и препарата плазмы, богатой факторами роста, для восстановления костных дефектов.

На основании результатов клинико-экспериментального и клинико-рентгенологического исследований определены показания выбора применения исследуемых материалов для восстановления дефектов костной ткани челюстей в зависимости от размера.

Впервые разработана и внедрена методика изоляции нижнего альвеолярного и носонейного нервов фибриновой мембраной, приготовленной из ПБФР, при костной пластике.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложенный алгоритм костной пластики дефектов челюстей с применением композиции из гранул остеопластического материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР имеет непосредственное отношение к практической медицине и может быть использован врачами – хирургами-стоматологами и челюстно-лицевыми хирургами в амбулаторных и стационарных условиях. Общая экономическая целесообразность данной композиции, в совокупности с её несложным процессом производства, дополненное удобством клинического применения, равно как и высокая биосовместимость, при полном отсутствии токсических эффектов, выдвигают предложенную методику в разряд самых оптимальных при определении подхода к лечению костных дефектов.

Разработанная методика позволяет ускорить процесс регенерации костной ткани, повысить эффективность хирургического лечения и сократить сроки реабилитации пациента.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение композиции из гранул костного материала Osteobiol Gen-Os и препарата ПБФР достоверно уменьшает продолжительность болевого синдрома, длительность послеоперационного отека и экссудации, сроки восстановления чувствительности ветвей тройничного нерва после декомпрессии, препятствует отторжению ксенотрансплантата, что сокращает продолжительность послеоперационного периода, длительность временной нетрудоспособности и реабилитации.

2. Использование фибриновой мембраны, приготовленной по технологии PRGF-ENDORET для изоляции носонебного и нижнего альвеолярного нервов во время костной пластики, позволяет сократить сроки восстановления ветвей тройничного нерва, уменьшить период реабилитации и улучшить качество жизни пациентов.

3. Конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ) и КТ-денситометрия позволяют изучить динамику восстановления костной ткани челюстей после пластики костных дефектов материалом Osteobiol Gen-Os и препаратом ПБФР в композиции и по отдельности.

Апробация диссертации

Апробация результатов диссертационной работы была проведена в марте 2025 года в формате межкафедрального заседания кафедр патофизиологии и клинической патофизиологии Института биологии и патологии человека, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, что нашло своё отражение в рамках протокола № 6 от 6 марта 2025 года.

Основные результаты исследования представлены и доложены на российских и международных научных конференциях:

1) IX Международная (XVIII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Секция «Болезни головы и шеи» (Москва, 2014 г);

2) XIII Российский конгресс оториноларингологов (Москва, 2014 г);

3) II Междисциплинарный конгресс по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 2014 г);

4) X Международная (XIX Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Секция «Болезни головы и шеи» (Москва, 2015 г);

5) XIV Российский конгресс оториноларингологов (Москва, 2015 г.);

6) XVI Международная (XXV Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых. Секция «Болезни головы и шеи» (Москва 2021 г);

7) I Всероссийская научно-практическая конференция в очном формате «Ярославская зима. Пациентоориентированная стоматология» (Ярославль, 2023г).

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимал участие в выборе темы диссертации, определении цели и задач исследования. Изучил отечественные и зарубежные

источники литературы по теме исследования, разработал протокол экспериментального исследования, программу клинического исследования, лично проводил экспериментальную часть исследования, отбор и обследование больных и оценку их клинического состояния, интерпретацию и анализ результатов лабораторных, рентгенологических методов исследования лабораторных животных и пациентов, выбор метода лечения и анализ его эффективности, ассистировал и самостоятельно проводил оперативные вмешательства. Автором проведен статистический анализ полученных данных, определена достоверность результатов исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены устные доклады, опубликованы тезисы и статьи по теме диссертационного исследования.

Степень достоверности результатов

Экспериментальную часть диссертационной работы проводили согласно нормам Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях ETS №123 (Страсбург, 18 марта 1986 г.). Для выполнения экспериментального исследования использовали 16 животных: кроликов-самцов породы советская шиншилла, которые в зависимости от исследуемого материала были разделены на 4 группы.

Клиническая часть исследования соответствовала «Принципам надлежащей клинической практики (GCP)» и согласована на заседании локального этического комитета при РНИМУ имени Н.И. Пирогова №131 от 27 января 2014 года. В исследовании участвовало 136 пациентов, которые в зависимости от метода костной пластики были разделены на 4 группы

Надежность и высокий уровень достоверности результатов, полученных в рамках текущего научного исследования, подкрепляется использованием обширного набора проверенных и отлично зарекомендовавших себя методик, включая клинические и рентгенологические подходы. Кроме того, обеспечена однородная согласованность в выборе участников для формирования каждой из групп, что в свою очередь также укрепляет достоверность результатов. Применение современных статистических методов аналитического изучения

данных, основанных на принципах доказательной медицины, дополнительно подтверждает точность и обоснованность исходных утверждений и финальных выводов исследования.

Внедрение результатов исследования

Практическое использование полученных результатов данного исследования, направленных на повышение эффективности лечения больных с ограниченными дефектами костной ткани челюстей, привело к значительному уменьшению средней продолжительности временной нетрудоспособности. Также было достигнуто заметное снижение показателей частоты возникновения осложнений и сроков реабилитации, на фоне которых отмечалось повышение общего качества жизни больных. Разработанные и обоснованные диссертационные выводы нашли своё дальнейшее применение в клинической практике отделения челюстно-лицевой хирургии и кабинета стоматологии ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова ДЗ г. Москвы и Междисциплинарного стоматологического центра Института стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ (Пироговский Университет). Вместе с тем, полученные результаты позволили провести обновление ранее использованных методик, которые наряду с достигнутыми диссертационными разработками удалось интегрировать в современный образовательный процесс, используемый в рамках подготовки студентов, ординаторов и профильных курсантов по специальности "стоматология хирургическая", "челюстно-лицевая хирургия", аспирантов кафедр патофизиологии и клинической патофизиологии Института биологии и патологии человека, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ (Пироговский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации отвечают паспорту научной специальности 3.3.3. Патологическая физиология (медицинские науки), пункту 12 и 3.1.7. Стоматология (медицинские науки), пункту 3.

Публикации

Основные положения диссертационной работы отражены в 13 публикациях, в том числе, в 3 научных статьях в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 187 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 211 источников, в том числе 46 отечественных и 165 зарубежных, 2 приложений. Работа иллюстрирована 75 рисунками, 18 таблицами, 4 клиническими примерами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для изучения регенераторного потенциала исследуемых материалов первым этапом выполняли эксперимент на лабораторных животных, вторым этапом проводили клинико-рентгенологическое исследование и хирургическое лечение пациентов с ограниченными дефектами челюстей. Статистическую обработку данных производили при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 21.0. Использовались следующие модули программы: описательные статистики, критерий Колмогорова-Смирнова, t-критерий для независимых выборок (критерий Стьюдента); непараметрический U-критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Фридмана, критерий МакНемара. Применяли пакет статистических программ Statistica V. 13.3, критерий Шапиро-Уилка, а также интернет-ресурс medstatistic.ru (калькулятор) для анализа таблиц сопряженности признаков двусторонним точным критерием Фишера и критерием χ^2 Пирсона.

Для проведения экспериментального этапа диссертационного исследования использовали 16 кроликов-самцов породы советская шиншилла, возрастом 4–6 месяцев, массой тела 3500–5000 грамм. Животным в области теменной кости формировали округлый дефект, который в зависимости от

принадлежности к экспериментальной группе заполняли исследуемым материалом. В I группе контроля дефект заполнялся сгустком крови, во II группе исследования – препаратом ПБФР в виде геля, в III группе контроля использовали гранулы материала Osteobiol Gen-Os, а в IV группе исследования аугментацию проводили композицией, состоящей из ПБФР и гранул материала Osteobiol Gen-Os. Динамику восстановления костных дефектов оценивали на основании данных компьютерной томографии, которую проводили на 30, 60, 90 сутки после операции. Кроликов выводили из опыта на 30, 60 и 90 сутки, одновременно производили забор участка теменной кости для гистологического исследования.

Анализ динамики восстановления ограниченных дефектов костной ткани челюстей производили на основании данных клинико-рентгенологического исследования после хирургического лечения 136 пациентов в возрасте от 21 до 61 года с диагнозами: хронический периодонтит, периапикальный абсцесс со свищом, корневая киста, фолликулярная киста и киста резцового канала. Все участники исследования подписывали добровольное информированное согласие на проведение клинического исследования и использование полученных результатов в научной работе. В зависимости от метода пластики дефекта костной ткани челюстей были сформированы контрольные и исследуемые клинические группы. В I контрольной группе у 24 (17,65%) пациентов применяли традиционную методику лечения без костной пластики, во II группе исследования, состоявшей из 23 (16,91%) человек, в костный дефект помещали ПБФР в виде геля, в III группе контроля, в которую входило 37 (27,20%) больных, остеопластику производили гранулами ксеногенного материала Osteobiol Gen-Os, в IV группе исследования, состоящей из 52 (38,24%) пациентов, аугментацию производили композицией, состоящей из ПБФР и гранул остеопластического материала Osteobiol Gen-Os. Для исключения влияния фоновых процессов на результат хирургического лечения операцию проводили в период стойкой ремиссии хронических заболеваний. При подозрении на наличие острого инфекционного заболевания операцию переносили до полного выздоровления пациента. Обязательным условиям

предоперационной подготовки являлись санация полости рта и высокий уровень гигиены полости рта. Предоперационная подготовка соответствовала функциональному состоянию организма пациента, клинической картине, данным лабораторных и дополнительных методов исследования. Перед хирургическим вмешательством проводили сбор жалоб, анамнеза, оценивали общее состояние пациента, определялись частота пульса, уровень артериального давления. Проводили внешний осмотр кожных покровов и видимых слизистых, пальпацию регионарных лимфатических узлов, осмотр полости рта. Определяли тактильную чувствительность в зоне иннервации ветвей тройничного нерва. В III контрольной группе в 5 (3,68%) наблюдениях диагностирована компрессия носонебного нерва в результате его сдавления кистозным образованием, а в 2 (1,47%) случаях – нижнего альвеолярного нерва, в IV группе исследования парестезия носонебного нерва зафиксирована у 6 (4,42%) пациентов, а нижнего альвеолярного нерва у 2 (1,47%) больных. Проводя осмотр полости рта, оценивали состояние слизистой оболочки, зубочелюстной и мышечной системы. Исследовали прикрепленную десну и альвеолярную слизистую на наличие устьев свищевых ходов и выпячиваний, определяли деструкцию наружной и внутренней кортикальных пластинок альвеолярной кости. При помощи зондирования, перкуссии и пальпации изучали состояние зубного ряда, диагностировали кариозные и некариозные поражения и определяли степень подвижности зубов. Особое внимание уделяли состоянию зубов в проекции костных полостей для определения показаний к их экстракции. В случае сохранения зубов перед операцией проводили эндодонтическое лечение и пломбирование корневых каналов.

Хирургическое вмешательство проводили согласно утвержденным клиническим рекомендациям по общепринятой методике. При выявлении хронического апикального периодонтита (K04.5) или периапикального абсцесса со свищом (K04.6) проводили экстракцию причинного зуба или апексэктомию с гранулемэктомией. При наличии корневых (K04.8), фолликулярных (K09.03) и носонебных (K09.12) кист проводили цистэктомию с сохранением или удалением зубов в проекции кистозной полости. В I контрольной группе

образовавшаяся костная полость заполнялась сгустком крови, во II – препаратом ПБФР в виде геля, в III – гранулами ксеногенного материала Osteobiol Gen-Os, в IV исследуемой группе костную пластику производили композицией, состоящей из гранул остеопластического материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР, приготовленной по технологии PRGF-ENDORET. В послеоперационном периоде назначали антибактериальные, противовоспалительные и антигистаминные препараты в средней терапевтической дозе. Рекомендовали проведение туалета полости рта антисептическими растворами и нанесение на область послеоперационной раны геля «Метрогил Дента» или «Холисал». Назначали щадящую диету и локальную гипотермию оперированных участков. Контрольный осмотр пациентов проводили на 1, 3, 5, 7 сутки, а снятие швов – на 10–14 сутки после операции. КЛКТ производили через 3, 6 и 12 месяцев после хирургического вмешательства. Течение послеоперационного периода анализировали на основании динамики болевого синдрома, послеоперационного отека, экссудации и сроков эпителизации послеоперационной раны. Проводили оценку тактильной чувствительности в зоне иннервации нижнего альвеолярного и носоресничного нерва. Контрольный осмотр производили на 1, 3, 5, 7, 10, 14 сутки после оперативного вмешательства, полученные данные фиксировали в медицинской карте амбулаторного пациента или в медицинской карте стоматологического больного. Для определения остеогенного потенциала ПБФР и остеопластического материала использовали данные КЛКТ и КТ-денситометрии, которые проводили до начала лечения и через 3, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Результаты исследований

Количественную оценку новообразованной кости теменных костей у экспериментальных животных проводили путем измерения диаметра и глубины дефектов теменных костей, полученные данные, проверяли на наличие статистически значимых различий. При помощи теста Манна-Уитни статистически достоверные различия между размерами диаметра дефектов выявлены у животных в I и II группах на 90 сутки ($p=0,05$), а в III и IV группах

– на 30, 60 и 90 сутки после операции ($p=0,029<0,05$). Анализ динамики уменьшения глубины дефектов, статистически значимых различий между животными I и II, а также III и IV групп не выявил. Плотность костной ткани оценивали на основании данных КТ-денситометрии пристеночных участков дефектов теменных костей кроликов, определяли показатели оптической плотности в четырех точках, из них две по краям дефекта и две в области нижней стенки костной полости, результаты измерения анализировали с использованием медианы, 25 и 75 перцентилей, для выявления значимых различий между контрольными и исследуемыми группами применяли U-критерий Манна-Уитни. Полученные данные показали, что статистически достоверные различия между показателями оптической плотности костной ткани в зоне аугментации у экспериментальных животных в I и II группах зафиксированы на 30, 60 и 90 сутки ($p=0,02$, $p=0,02$, $p=0,021$), в III и IV группах – на 30 и 90 сутки ($p=0,043$, $p=0,021$) после операции, что подтверждает эффективность применения ПБФР отдельно и в сочетании с ксеногенным материалом Osteobiol Gen-Os для стимулирования процесса репаративной регенерации костной ткани. Результаты гистологического исследования теменных костей экспериментальных животных подтвердили положительное влияние ПБФР на процесс восстановления костной ткани в виде ускорения сроков ремоделирования и оссификации костной ткани в IV исследуемой группе, где на 90 сутки после костной пластики при микроскопии визуализировали зрелую пластинчатую костную ткань с многочисленными интерстициальными пространствами, заполненными клетками гемального и стромального компонентов, в отличие от III группы контроля, где наблюдали преимущественно незрелую грубоволокнистую костную ткань с гранулами остеопластического материала. Во II группе исследования через 90 дней после хирургического вмешательства дефекты костной ткани были заполнены преимущественно хрящевой и рыхлой соединительной тканью, а в I группе контроля – грануляционной тканью.

Сравнительный анализ динамики показателей раннего послеоперационного периода у пациентов в контрольных и исследуемых

клинических группах спустя 7 суток после операции показал, что болевой синдром сохранялся в 3 (12,5%) наблюдениях в I группе и в 4 (10,81%) случаях в III группе, во II и IV группах жалоб на болевые ощущения пациенты не предъявляли. Послеоперационный отек мягких тканей челюстно-лицевой области через неделю после хирургического вмешательства сохранялся в 5 (20,83%) случаях у пациентов I группы, в 3 (13,4%) наблюдениях во II группе, у 8 (21,62%) больных III группы и у 6 (11,5%) пациентов IV группы. Экссудация зафиксирована у 2 (8,33%) больных I группы и у 2 (8,7%) пациентов II группы, в III контрольной группе экссудация серозного характера выявлена в 8 (21,62%) наблюдениях, в IV исследуемой группе – 3 (5,8%) случаях.

Проведя статистический анализ результатов контрольного осмотра пациентов на 1, 3, 5 и 7 сутки после операции, применяя критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона, пришли к заключению, что через сутки после операции наблюдали статистически значимые различия в III контрольной и IV исследуемой группах между такими показателями, как болевой синдром ($p=0,00217<0,05$), послеоперационный отек ($p=0,00914<0,05$) и экссудация ($p=0,003<0,05$), на 3 сутки статистически значимые различия фиксировали по двум критериям – болевой синдром ($p=0,002<0,05$) и послеоперационный отек ($p=0,004<0,05$), на 5 и 7 сутки достоверные различия определены по одному параметру – послеоперационный отек ($p=0,034<0,05$) и экссудация ($p=0,046<0,05$) соответственно. Между качественными показателями I и II клинических групп статистически значимых различий обнаружено не было. Анализ динамики эпителизации послеоперационной раны показал, что на 14 сутки после оперативного вмешательства заживление раневой щели первичным натяжением у пациентов I контрольной группы зафиксировали в 22 (91,66%) наблюдениях, во II группе исследования – в 23 (100%) случаях, в III контрольной группе – у 35 (94,59%) больных, в IV группе исследования – у 52 (100%) пациентов. Статистический анализ темпов эпителизации послеоперационных ран пациентов всех четырех групп при помощи критерия Краскела-Уоллиса не выявил достоверных различий между контрольными и исследуемыми группами ($p=0,147>0,05$), аналогичные результаты были

получены при использовании критерия Манна-Уитни для I и II групп ($p=0,542>0,05$), а также III и IV групп ($p=0,831>0,05$). Динамику восстановления чувствительности нервных волокон тройничного нерва анализировали на основании жалоб и осмотра пациентов III и IV клинических групп. При осмотре пациентов III контрольной клинической группы на 7 и 14 сутки после проведения костной пластики парестезия в проекции иннервации носонебного и нижнего альвеолярного нерва зафиксирована в 7 (18,92%) случаях, через 6 месяцев – в 6 (16,22%) наблюдениях, через год – у 2 (5,41%) больных. В IV исследуемой клинической группе на 7 сутки послеоперационного периода нарушение чувствительности в зоне иннервации носонебного и нижнего альвеолярного нерва зафиксировано у 8 (15,38%) пациентов, на 14 сутки – у 6 (11,54%) больных, через 6 месяцев данные жалобы сохранялись в 2 (3,85%) наблюдениях, по прошествии года после остеопластики у больных IV клинической группы парестезии зафиксировано не было. Статистический анализ динамики восстановления чувствительности с использованием критерия МакНемара выявил статистически значимое снижение частоты признака у пациентов III ($p=0,026<0,05$) и IV ($p=0,005<0,05$) группы, однако в IV группе исследования показатель был в 5 раз выше, чем в III контрольной группе, что свидетельствует об эффективности применения фибриновой мембраны из ПБФР для изоляции сосудисто-нервного пучка во время костной пластики.

Динамику восстановления костной ткани в проекции дефектов челюстей проводили на основании данных КЛКТ и КТ-денситометрии. Компьютерную томографию проводили до начала лечения и через 3, 6, 12 месяцев после хирургического вмешательства. У пациентов I контрольной группы через 3 месяца после хирургического вмешательства средний показатель оптической плотности костной ткани в проекции дефекта составил 129,5 НУ, во II исследуемой группе – 145 НУ ($p=0,609>0,05$), спустя 6 месяцев данный показатель у пациентов I группы повысился до 199,5 НУ, у больных II группы до 215 НУ ($p=0,532>0,05$). Через год после операции среднее значение оптической плотности в зоне дефекта у пациентов в I клинической группы

было равно 196 HU, во II – 254 HU ($p=0,044<0,05$). У пациентов III контрольной группы через 3 месяца после оперативного вмешательства средний показатель оптической плотности костной ткани в зоне аугментации составил $445,11\pm 7,92$ HU, в IV исследуемой группе – $721,73\pm 24,41$ HU ($p=0,004<0,05$), спустя 6 месяцев данный показатель увеличился и находился в диапазоне $600,54\pm 11,68$ HU в III группе и $843,58\pm 19,7$ HU ($p=0,0001<0,05$) в IV группе. По прошествии 12 месяцев после хирургического лечения среднее значение оптической плотности в проекции костной пластики у пациентов III контрольной группы было равно $608,95\pm 18,71$ HU, в IV исследуемой группе – $898,64\pm 20,18$ HU ($p=0,0001<0,05$). Для описательной статистики динамики значений радиоинтенсивности в I и II группах использовали медиану, 25 и 75 процентиля. Для выявления значимых различий между количественными переменными в данных группах применяли U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимые различия между показателями КТ-денситометрии у пациентов I контрольной и II исследуемой групп отмечены спустя 12 месяцев после оперативного вмешательства, что свидетельствует об эффективности применения препарата ПБФР для костной пластики. Описательную статистику динамики показателей оптической плотности костной ткани у пациентов III контрольной и IV исследуемой групп проводили, используя среднее арифметическое и стандартную ошибку среднего, для выявления значимых различий между количественными показателями в этих группах применяли критерия Стьюдента ($p<0,05$). Оценив полученные результаты на наличие статистически значимых различий между III и IV группами критерием Стьюдента, сделали вывод, что по всем четырем показателям имеются статистически значимые различия в каждой временной точке ($p=0,0001<0,05$). Анализ данных КЛКТ позволил установить, что в IV группе исследования через год после остеопластики восстановление костных дефектов зафиксировано во всех 52 (100%) наблюдениях, в III группе контроля полная реоссификация костных полостей отмечена в 26 (70,27%) случаях, полученные результаты являлись статистически достоверными (точный критерий Фишера показал $p=0,00002<0,05$). В I группе контроля по прошествии 12 месяцев после

хирургического вмешательства полное восстановление костных дефектов наблюдали в 9 (37,5%) исследованиях, во II группе исследования реоссификация зафиксирована в 10 (43,47%) случаях, как правило, это были малые и средние по размеру дефекты. Статистический анализ динамики репарации костной ткани челюстей у пациентов I и II клинических групп не выявил достоверного преимущества одной группы над другой (критерий χ^2 с поправкой Йейтса показал $p=0,905$, точный критерий Фишера $p=0,77$). Однако у пациентов II клинической группы средние показатели радиоинтенсивности после операции были выше, чем в I.

Результаты диссертационного исследования показали, что применение препарата ПБФР достоверно сокращало продолжительность болевого синдрома, длительность послеоперационного отека и экссудации, сроки восстановления чувствительности ветвей тройничного нерва после декомпрессии. Кроме того, фибриновая мембрана изолировала зону аугментации, препятствуя диастазу краев послеоперационной раны и потере гранул остеопластического материала. Сравнительный анализ данных лучевых методов исследования продемонстрировал преимущество применения композиции на основе гранул остеопластического материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР, приготовленной по технологии PRGF-ENDORET над традиционным методом лечения, который использовали в I контрольной клинической группе, и над методиками отдельного применения ксеногенного материала Osteobiol Gen-Os и препарата ПБФР. Предложенная композиция не вызывает выраженной воспалительной реакции и препятствует отторжению ксенотрансплантата, улучшает процессы репарации и минерализации костной ткани, что сокращает продолжительность послеоперационного периода, длительность временной нетрудоспособности и реабилитации.

Результаты клинико-рентгенологических и гистологических методов исследования доказывают, что применение композиции из гранул ксеногенного материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР является эффективным методом устранения костных дефектов челюстей, а простота и доступность метода

приготовления ПБФР по технологии PRGF-ENDORET, полная биологическая безопасность и отсутствие токсического воздействия на организм при относительно низкой себестоимости делают разработанный способ одним из методов выбора для решения вопросов регенеративной медицины.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Проведенное исследование дает основу для дальнейшей разработки методов восстановления ограниченных дефектов костной ткани с применением композиции различных по происхождению и характеристикам костно-пластических материалов.

Выводы

1. Предложена методика замещения костных дефектов челюстей с использованием композиции из ксеногенного материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР, способствующей привлечению клеток соединительной ткани в зону имплантации и дальнейшему формированию костной ткани.

2. Сравнительная оценка рентгенологических показателей восстановления ограниченных дефектов теменных костей экспериментальных животных продемонстрировала статистически достоверную эффективность применения ПБФР и композиции ПБФР с гранулами ксеногенного материала Osteobiol Gen-Os для стимулирования заживления костной ткани (выявлены достоверные различия количественных и качественных показателей репарации костной ткани на 90 сутки после операции у животных I и II групп ($p=0,05$, $p=0,021<0,05$) и III и IV групп ($p=0,029<0,05$, $p=0,021<0,05$)).

3. Сравнительный гистологический анализ показателей репаративной регенерации на разных сроках послеоперационного периода показал ускорение сроков ремоделирования и оссификации костной ткани под действием ПБФР у животных IV группы (тогда как у животных III группы в проекции дефектов визуализировалась незрелая грубоволокнистая костная ткань, у животных II группы определялась рыхлая соединительная и хрящевая ткань, у животных I группы дефекты были заполнены преимущественно грануляционной тканью).

4. Изучение динамики клинико-рентгенологических показателей послеоперационного периода у пациентов с дефектами костной ткани челюстей

продемонстрировало преимущество использования композиции из остеопластического материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР над традиционным методом и над методиками раздельного применения исследуемых материалов, поскольку достоверно сокращало продолжительность болевого синдрома ($p=0,002<0,05$), длительность послеоперационного отека ($p=0,034<0,05$) и экссудации ($p=0,046<0,05$), сроки восстановления чувствительности ветвей тройничного нерва после декомпрессии ($p=0,005<0,026<0,05$). Анализ данных конусно-лучевой компьютерной томографии позволил установить, что в IV группе через год после остеопластики восстановление костных дефектов зафиксировано во всех 52 (100%) наблюдениях, в III группе – в 26 (70,27%) случаях ($p=0,00002<0,05$), во II группе – в 10 (43,47%) исследованиях, в I – у 9 (37,5%) пациентов ($p=0,77<0,05$).

5. Выбор биоматериалов для костной пластики определяется величиной дефекта: костные дефекты объемом до $0,5 \text{ см}^3$ восстанавливаются посредством организации сгустка крови, полости размером $0,5\text{--}1,0 \text{ см}^3$ нуждаются в остеостимуляции ПБФР в виде геля, при средних дефектах от 1 до 2 см^3 костную пластику необходимо проводить материалом Osteobiol Gen-Os, для восстановления больших дефектов объемом 2 см^3 и более методом выбора является применение композиции, состоящей из материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР, приготовленной по технологии PRGF-ENDORET.

6. Разработанная методика изоляции нижнего альвеолярного и носонезного нервов при костной пластике аутологичной фибриновой мембраной способствует восстановлению чувствительности нервных волокон тройничного нерва.

Практические рекомендации

1. Для заполнения костных дефектов после цистэктомии, лечения пациентов с периапикальными деструктивными процессами челюстных костей, а также для консервации лунки удаленного зуба с целью профилактики резорбции альвеолярной кости рекомендовано использовать композицию из гранул ксеногенного материала Osteobiol Gen-Os и плазмы, богатой факторами роста, приготовленной по технологии PRGF-ENDORET.

2. Для плотного прилегания к стенкам дефекта, композицию из ПБФР и костно-замещающего материала Osteobiol Gen-Os необходимо вносить небольшими порциями и утрамбовывать. Костнопластический материал рекомендовано изолировать аутологичной мембраной от окружающих мягких тканей для предотвращения прорастания соединительной ткани в зону аугментации и стимуляции образования органотипичного регенерата.

3. Композиция из гранул костнопластического материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР может быть использована для заполнения сложных по конфигурации костных дефектов.

4. Для изоляции носонебного и нижнего альвеолярного нервов во время костной пластики рекомендовано применять фибриновую мембрану из ПБФР, приготовленную по технологии PRGF-ENDORET.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЕРТАЦИИ

1. Краснов, Н.М. Опыт заполнения послеоперационной раны препаратом, богатым факторами роста (plasma rich in growth factors), и медицинской реабилитации пациентов одонтогенными верхнечелюстными синуситами / Н.М. Хелминская, В.И. Кравец, Н.М. Краснов [и др.] // Материалы XII Российского Конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 11-13 ноября 2013 г.) / Вестник оториноларингологии. М.: Издательство «Медиа Сфера», 2013 – С. 164-166.

2. Краснов, Н.М. Новые возможности применения плазмы крови, богатой факторами роста, в сочетании с остеопластическим материалом при замещении ограниченных костных дефектов верхней челюсти / Н.М. Хелминская., В.И. Кравец, Н.М. Краснов [и др.] // Материалы XIII Российского Конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 11-12 ноября 2014 г.) / Вестник оториноларингологии. М.: Издательство «Медиа Сфера», 2014. – С. 18-20.

3. Краснов, Н.М. Опыт применения PRGF технологий при лечении радикулярных кист челюстей / Н.М. Краснов, З.В. Мурзаханова // Материалы

IX Международной (XVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференция студентов и молодых ученых (Москва, 16 мая 2014 г.) / Вестник РГМУ. Периодическое медицинское издание. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – 2014, №2. – С. 470.

4. Краснов, Н.М. Опыт применения PRGF технологий при дентальной имплантации у больных с сахарным диабетом / Н.М. Краснов, А.С. Добрынина // Материалы IX Международной (XVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференция студентов и молодых ученых (Москва, 16 мая 2014 г.) / Вестник РГМУ. Периодическое медицинское издание. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – 2014, №2. – С. 471.

5. Краснов, Н.М. Опыт применения комплекса из плазмы, обогащенной факторами роста, и остеопластического материала при хирургическом лечении одонтогенного перфоративного гайморита / Н.М. Краснов, А.Е. Старостина, А.А. Иващенко // Материалы IX Международной (XVIII Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференция студентов и молодых ученых (Москва, 16 мая 2014 г.) / Вестник РГМУ. Периодическое медицинское издание. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – 2014, №2. – С. 469.

6. Краснов Н.М. Использование плазмы крови, обогащенной факторами роста, при хирургическом лечении радикулярных кист челюстей / Хелминская Н.М., Кравец В.И., Краснов Н.М. [и др.] // Материалы II Междисциплинарного конгресса по заболеваниям органов головы и шеи (Москва, 27-29 мая 2014 г.) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.headneck.pro/tezis/show/2758.html>.

7. Краснов, Н.М. Сравнительная характеристика результатов лечения пациентов с атрофией костной ткани альвеолярной части верхней челюсти после радикальной операции на гайморовой пазухе / Н.М. Хелминская, В.И. Кравец, Н.М. Краснов [и др.] // Материалы XIV Российского Конгресса оториноларингологов «Наука и практика в оториноларингологии» (Москва, 10-

11 ноября 2015 г.) / Вестник оториноларингологии. М.: Издательство «Медиа Сфера», 2015. – С. 76.

8. Краснов, Н.М. Новые возможности остеогенеза в хирургической стоматологии / Н.М. Краснов, З.В. Мурзаханова // Материалы X Международной (XIX Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 19 марта 2015 г.) / Вестник РГМУ. Периодическое медицинское издание. М.: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. – 2015, №2. – С. 824-825.

9. Краснов, Н.М. Об эффективности и перспективах использования плазмы крови в комплексном замещении ограниченных костных дефектов челюстей / Н.М. Хелминская, В.И. Кравец, Н.М. Краснов [и др.] // **Медицинский альманах**. – 2015. – № 3. – С. 199-202.

10. Краснов, Н.М. Оценка эффективности остеогенеза в послеоперационном периоде у пациентов с атрофией и кистами челюстей / Н.М. Хелминская, В.И. Кравец, Н.М. Краснов [и др.] // **Стоматология**. – 2016. – № 6. – С. 51-53.

11. Краснов, Н.М. Дифференциальная эффективность остеопластических материалов (экспериментальное исследование) / Н.М. Хелминская, Г.В. Порядин, Н.М. Краснов [и др.] // **Стоматология**. – 2018. – № 2. – С. 73.

12. Краснов, Н.М. Сравнительная оценка регенерации костной ткани при ограниченных дефектах теменной кости (экспериментальное исследование на моделях животных) / Н.М. Хелминская, А.П. Эттингер, Н.М. Краснов [и др.] // **Российский медицинский журнал**. – 2018. – № 4. – С. 180-184.

13. Краснов, Н.М. Эффективность устранения костных дефектов челюстей / Г.В. Порядин, Д.А. Еремин, Н.М. Краснов [и др.] // **Вестник Российского государственного медицинского университета**. – 2023. - №6. – С. 97-101.

Список сокращений и условных обозначений

ПБФР - плазма богатая факторами роста

КТ – компьютерная томография

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

PRGF – plasma rich growth factors (плазма богатая факторами роста)