

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

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)

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор,

член-корреспондент РАН

Порядин Геннадий Васильевич,

доктор медицинских наук, профессор

Хелминская Наталья Михайловна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Общая характеристика костных дефектов челюстей	13
1.2 Принципы устранения костных дефектов челюстей.....	18
1.3 Способы воздействия на регенерацию костной ткани.....	24
1.3.1 Остеобластический остеогенез	25
1.3.2 Остеоиндукция	26
1.3.3 Остеостимуляция.....	30
1.3.4 Остеокондукция.....	38
1.3.5 Рентгенологические особенности репарации костной ткани челюстей.....	46
1.4 Резюме литературного обзора.....	48
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1 Экспериментальное исследование	50
2.1.1 Характеристика объекта и материалов исследования.....	51
2.1.2 Гистологические методы исследования	56
2.1.3 Лучевые методы исследования	57
2.2 Клиническое исследование	58
2.3 Методы обследования пациентов.....	64
2.3.1 Общие клинические методы исследования.....	64
2.3.2 Лабораторные методы исследования	65
2.3.3 Рентгенологические методы исследования.....	65
2.4 Используемые аппаратура, инструментарий и материалы.....	68
2.5 Методика оперативного вмешательства	69
2.6 Методы статистической обработки материала	79
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ	80
3.1 Результаты лучевой диагностики	80
3.2 Результаты гистологического исследования.....	88

3.2.1 Оценка традиционного метода лечения.....	88
3.2.2 Оценка применения фибринового геля из ПБФР	90
3.2.3 Оценка применения остеопластического материала Osteobiol Gen-Os.....	93
3.2.4 Оценка применения композиции из остеопластического материала Osteobiol Gen-Os и препарата ПБФР	95
3.3 Резюме экспериментального исследования	97
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	99
4.1 Результаты клинического исследования пациентов I, II, III и IV групп	99
4.2 Рентгенологическая характеристика пациентов I, II, III и IV групп.....	109
4.3 Резюме клинко-рентгенологического исследования.....	133
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	134
5.1 Результаты экспериментального исследования	134
5.2 Результаты клинко-рентгенологического исследования	137
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	147
ВЫВОДЫ	158
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	160
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	161
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	162
ПРИЛОЖЕНИЕ А	186
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	186

ВВЕДЕНИЕ

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 [175].

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 [180]. 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 [37].

Воздействие на костную ткань костными морфогенетическими протеинами (КМП), которые индуцируют дифференцировку полипотентных стволовых клеток (СК) и остеопродромальных клеток в остеобласты, называется *остеоиндукция* [185].

Остеостимулирующим эффектом обладают факторы роста, способствующие усилению уже протекающих процессов костеобразования, они являются медиаторами клеточной пролиферации и дифференцировки, ангиогенеза и минерализации костной ткани [48, 176].

Остеокондукция обеспечивается благодаря трансплантации биологического или синтетического материала, который выполняет роль каркаса для прорастания кровеносных сосудов и формирования новообразованной костной ткани [30, 45].

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 [25]. 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 [8, 29]. Между тем необходимость в специализированной лаборатории и риск инфицирования больного значительно ограничивает использование аллотрансплантатов и ксенографтов [32]. 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 [182]. Также не всегда возможно предсказать дальнейшую судьбу синтетического материала, поскольку зачастую происходит инкапсуляция частиц препарата либо его полная или частичная резорбция [5, 97, 129].

Многолетние экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что идеального остеопластического материала, обладающего всеми возможными характеристиками для воздействия на остеорепарацию, не существует [10, 17, 21, 24, 94, 166]. 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 [44, 58, 65, 88, 89, 99, 133, 165].

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, оказывающий 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 [44].

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 клиничко-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 носонебного 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

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 носонебного 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.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в соответствии с основными правилами и принципами доказательной медицины.

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. Костный дефект формировали на теменных костях кроликов. Всем лабораторным животным проводили рентгенологические, гистологические и статистические методы исследования.

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. Всем пациентам с дефектами челюстей проводили клинические, лабораторные, рентгенологические и статистические методы исследования, анкетирование, фотопротокол.

В исследовании участвовало 136 пациентов, которые в зависимости от метода костной пластики были разделены на 4 группы: в I контрольной группе (24 человека) восстановление костного дефекта происходило за счет организации кровяного сгустка; во II исследуемой группе (23 человека) костную полость заполняли препаратом ПБФР в виде геля; в III контрольной группе (37 человек) костную пластику производили гранулами ксеногенного материала Osteobiol Gen-

Os; в IV группе исследования аугментацию производили композицией из гранул материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР.

Изучена отечественная и зарубежная литература по особенностям замещения дефектов костной ткани челюстей.

Для статистической обработки результатов исследования использовали пакеты программ Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., USA), статистического анализа данных Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA).

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.

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.

Степень достоверности и апробация результатов

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 (всего к исследованию было привлечено 136 испытуемых). 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.

Основные результаты диссертации представлены и доложены на следующих 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, 2023 г.).

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.

Внедрение результатов исследования в практику

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).

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.

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.

Структура и объем 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общая характеристика костных дефектов челюстей

Восстановление ограниченных костных дефектов челюстей сопряжено с высоким риском инфицирования зоны репарации патогенной микрофлорой полости рта и придаточных пазух носа. Ротовая жидкость является важнейшим биотопом, осуществляющим взаимодействие между всеми биотопами полости рта и регулирующим микрофлору со стороны организма человека. В 1 мл ротовой жидкости содержится от 43 млн до 5,5 млрд бактерий, которые образуют микробные ассоциации, состоящие из 500–3500 видов, большая часть которых являются облигатными и факультативными анаэробами, они долго сохраняют свою жизнеспособность, а многие виды активно размножаются. В ротовой жидкости в большом количестве содержатся стрептококки, нейссерии, вейлонеллы, встречаются и подвижные виды – вибрионы, спираиллы и спирохеты [25].

Большое влияние на процесс регенерации костной ткани челюстей оказывает химический состав и буферная емкость слюны, концентрация протеолитических ферментов и компонентов гемостаза. Через сутки после экстракции зуба в слюне снижается содержание ингибиторов протеиназ, увеличивается активность системы протеолитических ферментов, активаторов фибринолиза, что способствует растворению и вымыванию сгустка крови из лунки и приводит к нарушению процесса регенерации костной ткани челюстей. Следует отметить, что от концентрации и активности в слюне тромбоцитоактивных, гемокоагулирующих и фибринолитических компонентов зависит течение послеоперационного периода, регенеративные свойства тканей и частота развития осложнений [35].

В случае множественной экстракции рядом стоящих зубов или при травматичном удалении, сопровождающемся альвеолэктомией, кровяной сгусток может не полностью заполнять альвеолу, а потеря или инфицирование сгустка приводит к развитию атрофических изменений альвеолярного отростка (части) челюсти. Многие исследования продемонстрировали, что после удаления зуба как

на верхней, так и на нижней челюсти происходит резорбция костной ткани альвеолы с вестибулярной и язычной сторон, причем со стороны преддверия полости рта убыль костной ткани значительно больше, чем с язычной и небной сторон [74, 189]. Приблизительно 2/3 объема костной массы рассасывается в течение 3 месяцев после оперативного вмешательства [54]. F. Van der Weijden с соавторами в 2009 году опубликовали систематический обзор, в котором оценивали уровень резорбции костной ткани после экстракции зубов. Согласно предоставленным данным, средние показатели убыли костной ткани альвеолярного отростка (части) челюстей через 3 месяца после удаления зуба составили 3,87 мм в ширину и 1,67 мм в высоту, а объем новообразованной костной ткани относительно исходного дна костного дефекта составил 2,57 мм. По прошествии 6 месяцев после операции средняя клиническая потеря ширины и высоты альвеолы составляла 63% и 22% от первоначального объема соответственно [196].

Тем не менее, следует отметить тот факт, что дефекты челюстей обладают высоким потенциалом к спонтанной регенерации, но ряд факторов, таких как степень потери костной массы, наличие или отсутствие костных стенок, закрытая среда для восстановления, наличие свободного пространства и механическая стабильность сгустка крови, оказывают существенное влияние на процесс репаративной регенерации [180].

Неоконченная регенерация костной ткани наблюдается в зоне полостных дефектов, образующихся после удаления доброкачественных новообразований челюстей, особенно достигающих больших размеров и распространяющихся на смежные анатомические области. Исследования показали, что в 47% – 56% случаев в области кистозных образований челюстей наблюдаются воспалительные явления, а инфицированность костных стенок определяется в 87% наблюдений [7]. Бактериальная обсемененность костного дефекта негативно влияет на репаративный процесс, нарушая восстановление полноценного объема костной ткани ограниченного дефекта.

В 2021 году J.R. Franklin с соавторами опубликовали результаты анализа эпидемиологии челюстно-лицевых одонтогенных и неодонтогенных кист,

диагностированных в течение 30 лет. По результатам морфологического исследования 6994 пациентов с патологией челюстно-лицевой области в 5,24% случаев диагностировали одонтогенные и неодонтогенные кисты. Одонтогенные кисты наблюдали в 92,9% случаев, в основном они были представлены радикулярными и резидуальными корневыми кистами, которые составляли 36,5% и 8,7% соответственно. Среди одонтогенных кист развития была зафиксирована высокая доля фолликулярных кист и кератокист, которые составили 27,5% и 14,2% соответственно, также встречались кальцифицирующие и железистые одонтогенные кисты, эпидемиология которых составила 3,3% и 1,9% соответственно. Доля неодонтогенных кист была не более 7,1%, в основном они были представлены эпидермоидными кистами – 3,3%, лимфоэпителиальными кистами – 1,9% и кистами резцового канала – 1,1%. Гендерный состав больных отличался от данных других авторов, лица женского пола составили 56,67% от общего количества пациентов. В 53,1% случаев фиксировали поражение нижней челюсти [95].

С. Partsch был убежден, что цистэктомия показана только в случаях, когда полость кисты имеет размер не более 2 см в диаметре. Он утверждал, что применение данного метода для удаления кист большого размера приведет к инфекционным осложнениям [157]. W. Schulte указал, что прослеживается прямая взаимосвязь частоты возникновения инфекции в ране по мере увеличения размеров объема дефектов костной ткани челюстей. По его мнению, подобный эффект связан с ретракцией кровяного сгустка от стенок дефекта. Автор предлагал использовать желатиновую губку для нивелирования или минимизации негативных процессов ретракции сгустка, что в сочетании с использованием тромбина не только стабилизировало сам сгусток, но и позволяло противодействовать инфицированию раневого участка [178, 179].

В настоящее время обнародовано немало научных работ, демонстрирующих успешные исходы естественной регенерации костных структур в области челюстей после процедуры удаления кист, при этом положительные эффекты наблюдались даже в ситуациях с объемными повреждениями кости [79, 111, 116, 150, 197, 208].

Частота осложнений после энуклеации кист составляет менее 5%, в основном это воспалительные явления, сопровождающиеся нагноением и расхождением краев послеоперационной раны, но наличие вышеуказанных осложнений не всегда приводит к нарушению репаративной регенерации [79, 111, 116, 150, 197].

Исследования, опубликованные N. Ihan Hren и M. Miljavec в 2008 году, продемонстрировали, что параметры восстановления костной ткани челюстей снижаются с увеличением возраста, поскольку наилучшие результаты получены у пациентов в возрасте до 20 лет, у больных старше 33 лет восполнение объема костного дефекта было достоверно хуже. Авторы указали, что обнаружено заметное влияние количественного показателя наличия целых стенок в области дефекта, поскольку экспериментальным путём была многократно доказана высокая эффективность восстановления одностеночных костных дефектов по сравнению с дву- и трехстеночными дефектами. Статистический анализ панорамных рентгенограмм показал, что в процессе регенерации форма костного дефекта играет большее значение, чем его объем, поскольку решающим параметром является минимальный диаметр полости, по этой причине эллиптические дефекты демонстрируют достоверно лучшее восстановление кости, чем сферические того же объема. Для оценки восстановления костных дефектов авторы предложили использовать индекс относительного заживления кости, который является отношением плотности костной ткани в проекции дефекта и в области окружающей его нативной кости. Компьютерный анализ полученных рентгенограмм показал, что среднее увеличение плотности костной ткани в зоне дефекта составило 7% через 2 месяца, 27% спустя 6 месяцев и 46% по прошествии года. Через 12 месяцев после оперативного вмешательства средний конечный показатель индекса относительного заживления кости составил 0,87, что указывало на восстановление костного дефекта с показателями радиоинтенсивности, равными 87% от значений плотности окружающей костной ткани, причем в проекции полостей размером 20–30 мм средняя плотность была равна 97%, а 30–50 мм – 84% от нормальной окружающей кости [112]. Авторские результаты практически аналогичны данным, полученным другой группой исследователей под

руководством Matteo Chiapasco, которая оценивала возможности спонтанной регенерации дефектов челюстей размером более 40 мм в диаметре. Компьютерный анализ панорамных рентгенограмм показал уменьшение средних размеров костных дефектов на 12,3%, 43,5% и 81,3% через 6, 12 и 24 месяцев соответственно, средние значения плотности составили 37,0%, 48,2% и 91,0% по сравнению с показателями здоровой костной ткани через 6, 12 и 24 месяца. Полученные результаты указывали на практически полное восстановление костных дефектов, превышающих в диаметре 4 см, через 24 месяца [79].

Многие авторы утверждают, что наличие корней зубов в проекции костного дефекта не оказывает существенного влияния на процесс репаративной регенерации костной ткани челюстей, однако дефекты в области симфиза и угла нижней челюсти имеют больший потенциал к регенерации, чем в проекции тела [111]. U. Laffers и H. Zimmer, проведя анализ регенерации дефектов челюстей после цистэктомии установили, что лучше всего восстанавливались костные полости, расположенные во фронтальном отделе нижней челюсти и хуже всего во фронтальном отделе верхней челюсти [131]. Другие исследования сообщают об отсутствии достоверных различий в репарации кости при дефектах верхней и нижней челюстей [197, 208].

Большое влияние на восстановление костной ткани оказывает надкостница, обладающая высоким потенциалом к самопроизвольному окостенению и восстановлению кости. Экспериментальные исследования на животных выявили, что при сохранении периоста возможно полное восстановление сегментарных дефектов нижней челюсти [27, 139, 114]. В одном докладе был представлен клинический случай спонтанной регенерации нижней челюсти после тотальной мандибулэктомии, произведенной у 10-летнего пациента по поводу амелобластомы нижней челюсти [153]. В рамках специализированного клинического исследования, которое осуществлялось с использованием лучевых методов диагностики дефектов костной ткани, проводился сравнительный анализ наблюдаемых результатов, демонстрируемыми различными подходами к решению однотипных задач, в частности изучались эффекты возникающие от использования

как резорбируемых, так и нерезорбируемых мембран, применяемых для изолирования костных полостей после удаления кист челюстей различных размеров, при этом исследователи отмечают отсутствие достоверных преимуществ направленной тканевой регенерации над традиционным ушиванием раны слизисто-надкостничным лоскутом [174], что указывает на то, что остеогенный потенциал надкостницы выше, чем у стенок костного дефекта [114, 134].

1.2 Принципы устранения костных дефектов челюстей

Костная ткань обладает уникальной способностью восстанавливать свою первоначальную структуру после переломов и дефектов посредством запрограммированной последовательности этапов созревания кости, напоминающих паттерн развития костной ткани и ее роста [175]. Эффективность процесса восстановления костных структур тесно связана с наличием полноценного кровообращения в области дефекта и устойчивого основания для накопления органических материалов, которые на прямую зависят от стабильности трансплантата в костной полости. В первые четыре недели после операции ангиогенные и остеогенные клетки, проникающие из соседних костных структур и надкостницы в зону аугментации, преобразуют кровяной сгусток в грануляционную ткань с последующим формированием новообразованной кости. Этот процесс изначально инициируется по периферии дефектного участка и направлен на рост костной ткани в направлении его центра, при этом он регулируется целым комплексом цитокинов и стволовых клеток [153, 175, 176]. На протяжении последующих четырех месяцев после начального этапа восстановления происходит замена ретикулофиброзной костной ткани на пластинчатую кость, при этом новообразованная костная ткань структурно напоминает исходную, включая характерные для неё развитые гаверсовы каналы, что является признаком полноценного восстановления [134].

Костная пластика показана для консервации лунок после удаления зубов, при атрофии альвеолярного гребня челюстей, для заполнения полостных дефектов

после энуклеации доброкачественных новообразований костей лицевого скелета или ретенированных зубов, для заполнения костных карманов и фуркационных дефектов при лечении больных с заболеваниями пародонта, при травматических повреждениях костей лицевого скелета, сопровождающихся потерей костного вещества. К основным видам костной пластики относят аутотрансплантацию, аллотрансплантацию, ксенотрансплантацию и имплантацию синтетических материалов [15].

Сущность аутоостеопластики заключается в замещении костного дефекта трансплантатом, взятым из другого участка скелета пациента. Пересаженный материал постепенно рассасывается и замещается новообразованной костной тканью, развивающейся со стороны тканей воспринимающего костного ложа. Данный процесс был назван «крадущееся замещение» [159].

При нормальном варианте течения репаративной регенерации процессы резорбции трансплантата и новообразования костной ткани должны протекать синхронно, напоминая течение физиологической регенерации кости, однако достижение органотипичности регенерата возможно только при условии обеспечения полноценной васкуляризации всей области дефекта, исходя из этого результат оперативного вмешательства и судьба трансплантата могут быть различными. При неосложненном течении послеоперационного периода, на 5–7-е сутки в концевых отделах трансплантата наблюдается рост сети мелких сосудов, что обеспечивает первичный тип образования кости. Окончательное сращение стенок костной полости с аугментатом происходит к концу 1-го месяца, однако центральная часть аутотрансплантата на протяжении длительного срока остается аваскулярной. При больших дефектах и осложненном течении послеоперационного периода процессы резорбции костной ткани превалируют над неоостеогенезом, восстановление сложной системы кровообращения кости замедляется, а в некоторых случаях совсем прекращается, что обуславливает убыль костной ткани в средней части аутотрансплантата.

Методика трансплантации собственной кости пациента обладает рядом значительных преимуществ, делающих её «золотым стандартом» в области

костной пластики, при этом одним из ключевых преимуществ этой методики многие специалисты называют отсутствие иммунологической реакции непереносимости, что объясняется изготовлением трансплантата из другой области тела того же пациента, тем самым достигается минимальный показатель риска вероятного отторжения. Кроме того, высокая биосовместимость с тканями принимающего ложа обеспечивает лучшую интеграцию трансплантата в место дефекта, способствуя тем самым естественному регенерационному процессу, при этом наличие клеток-остеопрогениторов в аутоостеопластике значительно ускоряет и улучшает непосредственный процесс остеорегенерации, так как эти клетки выступают в роли «строителей» новой костной ткани. [101, 102, 161, 209].

В числе основных недостатков данного метода многие практикующие специалисты выделяют наличие целого ряда отрицательных эффектов, среди которых повреждение ткани в донорской области, что приводит к дополнительным травмам в процессе операции и наличие последующих болевых ощущений в зоне, откуда был изъят материал для изготовления трансплантата. Кроме того, трансплантат подвержен большему риску инфицирования, что на фоне среднего увеличения времени, затраченного на выполнение операции, делает проведение подобных вмешательств не такими простыми и безобидными, как может показаться на первый взгляд. В этом же ряду необходимо сделать упоминание о наличии требования в стационарном лечении пациента после операции, что само по себе подразумевает длительное нахождение в медицинском учреждении и соответствующее вовлечение специалистов различного профиля для оказания необходимой квалифицированной помощи. Вместе с тем необходимо подчеркнуть ограниченность применения этой методики в отношении некоторых групп потенциальных пациентов, в частности она противопоказана на ранних этапах развития организма, иными словами не рекомендуется к применению на детях, а также плохо переносится пожилыми людьми, особенно на фоне сопутствующих заболеваний, включая ограничение применения данной методики при диагностировании некоторых системных заболеваний, в том числе если перед этим организм подвергался воздействию лучевой терапии. По данным разных авторов,

осложнения при аутотрансплантации наблюдаются в 8,5% – 20% случаев наиболее распространенными являются инфицирование и отторжение аугментата в послеоперационном периоде, преждевременное рассасывание трансплантата и повреждение жизненно важных органов и окружающих тканей во время забора материала [55, 57, 169, 181, 184].

Аллоостеопластика является методом костной пластики, сущность которого состоит в использовании донорских тканей другого человека, которые подвергаются предварительной обработке и консервации, после чего изменяется ее нативная структура. Иммуногенность аллотрансплантатов сравнительно невелика, поскольку после соответствующей обработки костной ткани донора все клетки погибают. Реактивность тканей воспринимающего ложа реципиента проявляется в виде небольших лимфоидно- и плазмноклеточных скоплений, причем выраженность иммунобиологической реакции меньше при использовании кортикальной кости по сравнению с губчатой. Законсервированная по определенной технологии донорская кость сохраняет свою жизнеспособность и вступает в межклеточный обмен с кровью пациента, благодаря чему происходит перестройка аллогенного трансплантата [127].

Основным преимуществом использования аллопластики является исключение необходимости нанесения дополнительной травмы организму пациента при получении необходимых донорских материалов, что существенно сокращает как продолжительность самого хирургического вмешательства, так и вероятных рисков поражения критически важных органов. Кроме того, данная техника позволяет создать ортотопический трансплантат, который извлекается из анатомически идентичной области скелета донора, при этом такой трансплантат может быть предварительно обогащен химическими веществами, обладающими антимикробным эффектом, что значительно увеличивает его устойчивость к инфекционным возбудителям [29]. Для пластики дефектов костной ткани больших размеров и неправильной формы активно используется аллогенная костная щебенка, предварительно приготовленная в лаборатории, причем величина гранул регулируется в зависимости от клинической ситуации [79].

Основным условием для активного применения аллотрансплантатов является доступность донорских тканей, консервация которых происходит в специализированной лаборатории по заготовке костных материалов со штатом сотрудников, имеющих соответствующую квалификацию.

Альтернативой аллоостеопластике является ксенопластика, в ходе которой для замещения костного дефекта применяют костную ткань животного происхождения, как правило, используют кости молодых бычков, свиней и лошадей. Процедура непосредственной консервации ксенографтов регламентируется уже существующими стандартными нормами, аналогичными тем, что применяются для аллогraftов, при этом необходимо принимать во внимание специфическую особенность ксеногенного материала, которая заключается в его высокой антигенной активности, что в свою очередь ведет к интенсивной иммунной реакции в тканях реципиента. Эффекты таких реакций проявляются не только через увеличение лимфоцитарно-плазмноклеточной инфильтрации, но и выражаются в существенном замедлении процесса реваскуляризации трансплантата. Как результат подобных реакций процесс ремоделирования костной ткани животного происхождения проходит медленнее по сравнению с ауто- и аллотрансплантатами, что существенно повышает риск преждевременной резорбции донорской ткани [26].

В дополнение этой темы следует отметить, что животное-донор, с момента своего рождения и до забоя, находится под наблюдением ветеринара, пастбищные луга и водоемы подлежат обязательной сертификации и должны соответствовать санитарным и технологическим нормам, соблюдаемые меры значительно минимизируют риск инфицирования пациента через пересаженный материал [15].

Трудности с заготовкой материала для аллоостеопластики заставили клиницистов пересмотреть стандарты костной пластики в пользу применения тканей животного происхождения. Одним из главных преимуществ использования ксенотрансплантатов является то, что их можно производить в больших объемах, что позволяет полностью удовлетворить потребности лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) и снизить себестоимость материалов. Следует отметить, что в

качестве доноров используются молодые здоровые особи с высоким регенеративным потенциалом костной ткани.

Стремление избежать дополнительную операционную травму при аутотрансплантации и проблем с получением и заготовкой аллогенного материала во многом обусловило высокий интерес к применению для костной пластики синтетических материалов, не обладающих инфекционным и токсическим воздействием на организм реципиента.

Синтетические материалы за счет своей пористости могут оказывать остеокондуктивный эффект. У природных полимеров и некоторых модификаций кальций-фосфатной керамики в некоторой степени выражен остеостимулирующий эффект.

Применение новейших синтетических имплантатов максимально устраняет потенциальную возможность заражения пациентов различными инфекциями, тем самым обеспечивая наивысший уровень биологической безопасности, что по вполне понятным причинам не всегда возможно при использовании аллогенных и ксеногенных материалов. Более того, использование керамики на основе кальций-фосфата предотвращает необходимость проведения каких-либо дополнительных хирургических вмешательств, и одновременно с этим полностью исключает вероятность возникновения всевозможных осложнений этической или юридической природы, связанных с процедурой донорства. В процессе производства синтетических имплантатов отлично реализована возможность их адаптации к конкретной специфике анатомических особенностей каждого пациента, включая форму и размер исправляемого костного дефекта, при этом появилась возможность использования такого имплантата в качестве непосредственного носителя лекарственных препаратов длительного действия за счет их внедрения в имплантируемую структуру.

В то же время, большим недостатком применения синтетических материалов является разница в скорости резорбции имплантата и регенерации костной ткани в области остеопластики, что резко контрастирует со свойствами натуральных тканевых материалов.

1.3 Способы воздействия на регенерацию костной ткани

В практической современной медицине, в контексте тканевой трансплантации, в качестве наиболее хорошо зарекомендовавших себя и многократно опробованных, используется следующий ряд методов:

— остеобластический остеогенез, сущность которого заключается в трансплантации определенных остеогенных предшественников, под которыми подразумеваются продромальные клетки, которые обладают необходимым потенциалом для формирования костной ткани [37];

— остеоиндукция, сущность которой заключается в использовании специфических биологических агентов, таких, к примеру, как костные морфогенетические протеины, которые способствуют трансдифференцировке мультипотентных стволовых клеток соединительной ткани в остеобласты [185];

— остеостимуляция, сущность которой можно описать как целенаправленное воздействие на тканевые структуры специфическими факторами роста, которые естественным образом присутствуют в костной ткани и участвуют в регулировании важнейших процессов клеточного роста, дифференцировки и ангиогенеза, включая процесс минерализации кости [48, 176];

— остеокондукция, сущность которой заключается в создании своеобразной матрицы за счет целенаправленного применения всевозможных аллопластических, ксенопластических или синтетических материалов, что инициирует активное прорастание кровеносных сосудов и миграцию остеобластов из прилегающей кости для последующего восстановления и роста костной ткани [30, 45].

Каждый из этих методов играет свою роль в сложном процессе восстановления костной ткани, и выбор метода зависит как от специалиста, проводящего хирургическое лечение, так и от конкретных медицинских показаний и состояния отдельно взятого пациента.

1.3.1 Остеобластический остеогенез

Остеобластический остеогенез характерен для аутотрансплантатов губчатой костной ткани, он заключается в трансплантации живых клеток, обладающих высоким потенциалом к образованию кости. Следует отметить, что при свободной пересадке собственных тканей подавляющее большинство клеток погибает, однако небольшое количество регионарных СК по периферии трансплантата остаются способными к пролиферации и дифференцировке. При резорбции концевых отделов аутотрансплантата выделяются специфические и неспецифические короткодистантные факторы роста и костные морфогенетические протеины, оказывая остеоиндуктивный и остеостимулирующий эффект. Новообразованный регенерат костной ткани замещает аутотрансплантат, повторяя его форму, благодаря остеокондуктивному эффекту саженца [185].

В настоящее время в качестве донорского участка для трансплантации костной ткани используют гребень подвздошной кости, ребра, кости свода черепа, ветвь нижней челюсти, подбородок, бугор верхней челюсти, скуловые кости. Для получения достаточного объема донорской костной ткани при аутопластике дефектов челюстей чаще всего используют гребень подвздошной кости, богатый губчатым веществом, которое способствует быстрой васкуляризации и адаптации трансплантата к тканям воспринимающего ложа [101].

В 1958 году E. Reichenbach и F. Taeye сообщили о хороших результатах использования для костной пластики дефектов челюстей, образовавшихся после энуклеации радикулярных кист, донорского участка аллотрансплантата из гребня подвздошной кости, похожие результаты были получены другими исследователями в последующие годы [102, 105, 108, 177].

Экспериментальные исследования на мини-пигах, в которых оценивали регенераторный потенциал различных остеопластических материалов на стандартизированных дефектах нижней челюсти, продемонстрировали, что аутотрансплантаты значительно ускоряют репаративный процесс [68, 117, 118]. Однако через год после проведения костной пластики достоверной разницы в

объеме и плотности новообразованной костной ткани между группой, в которой применяли аутоостеопластику, и группой контроля без использования какого-либо материала зафиксировано не было [119].

На сегодняшний день количество сообщений о клиническом применении аутогенной губчатой костной ткани для замещения дефектов челюстей крайне мало. В 2006 году команда исследователей под руководством Winnie Pradel ознакомили научную общественность с результатами своего исследования, сущность которого заключалась в проведении объективной оценки эффективности практического использования двух различных подходов к костной регенерации. В частности, речь шла о сравнительном анализе между использованием губчатого костного трансплантата, взятого из гребня подвздошной кости, и деминерализованного костного матрикса в сочетании с аутогенными остеобластами — клетками, запускающими процесс роста новой костной ткани.

Клиническое исследование продемонстрировало схожую динамику репарации костной ткани в обеих клинических группах, однако через 12 месяцев после оперативного вмешательства средние показатели плотности костной ткани в группе, где использовали деминерализованную кость с остеобластами, оказались достоверно выше. Несмотря на довольно неплохие результаты, авторы указали, что в 55% случаев в обеих клинических группах наблюдали инфицирование и расхождение краев послеоперационной раны [161]. Работа авторов показала достоверную эффективность применения аллопластического материала с аутогенными остеобластами, что свидетельствует о том, что трансплантацию остеогенных продромальных клеток возможно производить не только посредством собственных тканей, но и на специально подготовленном носителе.

1.3.2 Остеоиндукция

Профессор университета Калифорнии Marshall R. Urist впервые предложил понятие остеоиндукция, под которым понимал способность определенных химических веществ вызывать эктопический остеогенез в мягких тканях. Он

доказал, что данным свойством обладает комплекс неколлагеновых белков, известных сегодня как костные морфогенетические протеины [195]. Классический вариант течения эктопического остеогенеза имеет несколько последовательно протекающих стадий. В первые 3 суток в зоне аугментации наблюдается инфильтрация и пролиферация мезенхимальных клеток, с 4 по 7 сутки эти клетки дифференцируются в хондробласты, синтезирующие коллаген II типа, на 8–10 день хрящевая ткань созревает. Через 10–12 дней происходит дегенерация хрящевой ткани и замещение ее новообразованной костной тканью, активно синтезирующей коллаген I типа, что определяет активное развитие костной ткани [205].

В настоящее время выделено и идентифицировано 15 типов костных морфогенетических протеинов, которые способны оказывать влияние на различные этапы фенотипирования полипотентных стволовых клеток в остеобласты. В эмбриогенезе КМП активно участвуют в образовании костной и хрящевой ткани, формировании суставов с капсулярно-связочным аппаратом, кроме того, костные белки участвуют в развитии глаз, почек, сердца, яичек, легких, нервной системы, кроветворных клеток, кожи, волос, зубов. Однако следует учитывать, что различные морфогенетические белки могут оказывать конкурирующий или даже противоположный эффект на пролиферацию клеток в зависимости от типа эмбриональной ткани [30].

Высокие индуктивные свойства характерны для белковых субъединиц КМП-2, 3, 4, 6, 7, они непосредственно определяют вектор дифференцировки полипотентных мезенхимальных клеток в остеобласты, хондробласты или одонтобласты пульпы зуба, тем самым регулируя скелетогенез. Наиболее изученными являются разновидности КМП-2 и КМП-7, которые играют ключевую роль в процессе остеоиндукции, поскольку стимулируют пролиферацию и дифференцировку ретикулоцитов и оказывают хемотаксический эффект на клетки остеобластического ряда. Не все морфогенетические белки способны оказывать остеоиндуктивный эффект, к примеру, костный морфогенетический протеин-1 является ферментом коллаген-С-протеиназой, который отделяет карбоксильный

пропептид от проколлагена I, II и III типов, а также активирует различные молекулы КМП путем протеолиза их комплексов со связывающими белками [47].

В прошлом столетии КМП получали путем выделения из депротенизированной костной ткани доноров и последующей очистки различными методами. Кроме того, процесс заготовки материала сопряжен со всеми трудностями характерными для аллопластических материалов, в том числе не всегда удается достичь необходимого уровня безопасности медицинского применения такого материала [185].

Развитие генной инженерии позволило получить рекомбинантные типы молекул различных фракций костных морфогенетических протеинов, наибольшее внимание уделяется синтезу препаратов 2 и 7 фракции. Генактивированные материалы способствуют экспрессии целевых генов и синтезу белков, непосредственно принимающих участие в регенерации костной ткани. Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность применения материалов, содержащих рекомбинантный КМП-2, для восстановления дефектов костной ткани челюстно-лицевой области [9]. Высокая скорость деградации белка в зоне аугментации вынуждает производителей увеличивать концентрацию индуктора в препарате, что приводит к развитию послеоперационных осложнений и пролонгированию сроков регенерации [199].

Генная терапия бывает двух видов, метод *in vivo* подразумевает введение генного вектора непосредственно в область костного дефекта, а *ex vivo* требует выделение клеточных культур из аутогенного биоптата, наращивание и модификацию клеток и последующую их имплантацию в зону аугментации. Методы генной инженерии *in vivo* не предполагают индивидуального подхода, но являются менее трудозатратными, что и объясняет популярность методики среди клиницистов [128].

Значимую роль в остеоиндукции играет характеристика носителей костных морфогенетических протеинов, которые должны быть биоинертными и не препятствовать формированию органотипичного регенерата, обладать способностью сохранять достаточную концентрацию препарата в течение

необходимого периода времени, и желательно, иметь большое количество пор, для заполнения их клетками [113, 194, 156]. Получен хороший эффект от использования в качестве носителя аллогенного деминерализованного матрикса, однако некоторые авторы отмечают существенный недостаток этого материала из-за быстрого высвобождения рекомбинантных белков в течение первых суток и последующего снижения концентрации препарата в зоне аугментации. Пористый коллаген I типа поддерживает высокую концентрацию препарата в зоне аугментации до 5 суток после имплантации, далее происходит биodeградация самого носителя и, соответственно, резкое снижение количества рекомбинантных протеинов. Стабильное и длительное высвобождение препарата продемонстрировали полимерные носители, такие как полилактиды в комбинации с карбоксиметилцеллюлозой либо с глицериновым буфером [204].

Экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали высокую эффективность применения рекомбинантного КМП-2 на носителях в виде коллагеновой губки, неорганического костного матрикса крупного рогатого скота, синтетических материалов на основе трикальцийфосфата и гидроксиапатита и гранул высокопористого полилактида [113, 156, 199]. В 2016 году группа авторов под руководством Doo Yeon Hwang продемонстрировала высокую эффективность применения рекомбинантного костного морфогенетического белка-2 человека на носителе из коллагеновой губки для пластики дефектов костной ткани челюстей после энуклеации кистозных образований [115]. Michael Edelmaier с соавторами представили результаты анализа применения различных препаратов на коллагеновом носителе в виде мембраны или геля для стимуляции репаративной регенерации в области костных дефектов челюстно-лицевой области. Согласно представленным сведениям, объем и плотность новообразованной костной ткани при использовании гениндуцированного КМП-2 на коллагеновом носителе были достоверно выше, чем при использовании других исследуемых материалов, на втором месте находился рекомбинантный КМП-9, который при относительно низких концентрациях продемонстрировал высокий остеоиндуктивный потенциал,

на третьем месте оказался фактор роста фибробластов 2 (FGF2), который показал свою эффективность в восстановлении костных дефектов и тканей периодонта [91].

Следует отметить, что остеогенный потенциал рекомбинантных протеинов гораздо ниже, чем у аутотрансплантатов, кроме того, применение гениндуцированных материалов характеризуется повышенным риском развития послеоперационных осложнений, которые связаны с нерациональной дозировкой индуктивного препарата [87, 162].

Основным недостатком применения КМП-2 в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии является медленно регрессирующий послеоперационный отек мягких тканей, частота которого прямо пропорциональна концентрации остеоиндуктора в препарате [81]. Клинические исследования показали, что применение костных белков в концентрации 1,5 мг/мл приводило к возникновению и сохранению отека окологлазничных мягких тканей в течение 4 месяцев после операции у 82% пациентов, в то время как при использовании препарата в дозе 0,75 мг/мл отек был диагностирован у 39% больных [67].

Вирусные векторы, используемые при приготовлении рекомбинантных КМП, вследствие экспрессии белков вирусной оболочки самостоятельно могут спровоцировать воспалительную реакцию окружающих тканей. Что касается невирусных векторов, то шансы возникновения иммунологической реакции организма определяются природой переносчика генетической информации [122].

Определенные опасения вызывают сообщения о наличии проонкогенного влияния морфогенетических белков и вирусных векторов на клетки организма [76]. Несмотря на то, что аденовирусные и аденоассоциированные вирусные векторы считаются относительно безопасными, существуют исследования, показывающие возможность их интеграции в геном [171].

1.3.3 Остеостимуляция

Стимулирование остеогенеза происходит за счет факторов роста, которые являются медиаторами роста и развития остеогенных клеток, ангиогенеза и

минерализации костной ткани при физиологической и репаративной регенерации. Факторы роста, по сути являясь молекулярными структурами, выступают в роли ключевых агентов при функционировании процессов регуляции межклеточного взаимодействия и принимают активное участие во многих биопроцессах, среди которых не только рост и заживление тканевых структур организма, но и их регенерация. Эти молекулы, связываясь с соответствующими рецепторами на поверхности клеточных мембран, запускают целый каскад сигнальных механизмов, которые затем активно влияют на функционирование клеток [1, 28].

Факторы роста активно участвуют в процессе регенерации тканей организма посредством регуляции хемотаксиса, пролиферации и дифференцировки клеток, ангиогенеза и ремоделирования кости, они обладают противовоспалительным, антимикробным и иммуномодулирующим эффектом [137, 164, 198]. Данные активные вещества продуцируются неспецифическими клетками, которые присутствуют практически во всех органах и тканях и обладают эндокринными, аутокринными и паракринными свойствами [187, 191]. На начальных этапах репаративного процесса происходит агрегация и дегрануляция тромбоцитов с высвобождением содержимого α -гранул, в которых находятся соответствующие факторы роста.

PDGF (platelet derived growth factor) тромбоцитарный фактор роста – это первый фактор роста, инициирующий хемотаксис в отношении нейтрофилов, моноцитов, тканевых макрофагов, фибробластов и клеток гладкой мускулатуры, данные процессы инициируются β и α рецепторами, которые выполняют комплементарные роли в управлении жизненно важными функциями клеток соединительной ткани, каждый со своей специфичной ролью в поддержании различных фаз гомеостаза и регенерации тканей. [83]. Функцией PDGF является стимуляция дегрануляции нейтрофилов и моноцитов, фагоцитарной активности, что благоприятствует синтезу коллагена и неколлагеновых белков, повышению степени активности коллагеназы и, как следствие, индуцирует регенерацию и формирование костной ткани, поскольку обладает способностью стимулировать

пролиферативную активность клеток, а также образование межклеточного матрикса [151].

TGF (transforming grown factor) трансформирующий фактор роста, по сути представляет собой комплексную и разнообразную группу белков, играющих критически важные роли во многих физиологических процессах человеческого организма, при этом на современном этапе развития науки принято выделять белки под индексами $TGF\alpha$, $TGF\beta-1$, $TGF\beta-2$, $TGF\beta-3$, а также костные протеины, играющие роль морфогенетических агентов. Все эти факторы взаимодействуют с клеточными рецепторами и активируют различные сигнальные пути для регуляции множества важнейших клеточных функций, среди которых следует обозначить как рост и регенерацию клеток организма, так и проявление реакций иммунного ответа.

$TGF\alpha$ далеко не случайно наделён индексом первичности (α), именно за ним замечена способность стимулировать митоз различных клеток, в том числе фибробластов, что делает его ключевым агентом в процессах связанных с образованием новых кровеносных сосудов, тем самым дополнительно подчеркивая его важность для нормального функционирования процессов заживления ран или регенерации тканей. Помимо чисто утилитарной роли прямого стимулирования тех или иных процессов, этот белок принимает непосредственное участие в производстве внеклеточного матрикса и усиливает экспрессию β -рецепторов, принадлежащих к описанной выше группе фактора PDGF, что показывает его способность объединяться для усиления эффектов с другими молекулярными сигнальными системами в организме [66]. $TGF\beta-1$ ингибирует репликацию большинства клеток организма, включая кератиноциты, эндотелиальные клетки, лимфоциты и макрофаги, может подавлять и стимулировать пролиферацию фибробластов. Следует отметить, что $TGF\beta-1$ и $TGF\beta-2$ являются причиной образования гипертрофических рубцов, а изоформа $TGF\beta-3$ является их природным антагонистом и оказывает обратное действие [141].

IGF-I (Insulin-like growth factor-I) инсулиноподобный фактор роста, также известный среди специалистов как соматомедин С, по своей сути является пептидным гормоном, который в основном производится печенью и некоторыми

группами мышц и тканей, при этом сам процесс запускается под воздействием гормона роста на определенные группы рецепторов. Основная функция этого гормона — управление процессами роста и развития на клеточном уровне, включая взросление и специализацию клеток, а действие гормона охватывает несколько направлений, в частности он может влиять на клетки как напрямую через кровоток, так и через близлежащие клетки, производящие его. Важность его функциональной роли в организме достаточно сложно переоценить, поскольку он принимает участие в контроле роста и развития тканей в организме, оказывая влияние как на местном, так и на системном уровнях. В периферических тканях он обеспечивает практически все физиологические эффекты соматотропного гормона, ускоряя синтез белка и замедляя его разрушение, тем самым стимулирует рост большинства внутренних органов [71]. Данный фактор проявляет свою активность в отношении регионарных стволовых остеогенных клеток, индуцируя клеточную пролиферацию, дифференцировку и образование межклеточного матрикса, стимулирует биосинтез коллагена I типа и неколлагеновых белков. В литературе представлены сведения о том, что IGF-I вызывает митогенную активность клеток периодонта [149]. Инсулиноподобный фактор роста стимулирует хемотаксис фибробластов, остеобластов и остеокластов, тем самым обеспечивает взаимосвязь между процессами резорбции костной ткани и неоостеогенеза, поддерживая ее физиологическую регенерацию [70, 71].

EGF (epidermal growth factor) – эпидермальный фактор роста по своей структуре сходен с трансформирующим фактором роста альфа и связывается с теми же рецепторами, имеет близкий, хотя и не идентичный биологический эффект. Эпидермальный фактор роста синтезируется почками, слюнными и слезными железами, мегакариоцитами, макрофагами, эозинофилами. EGF обнаруживают в слюне, слезной жидкости и моче, в плазме этот фактор роста не определяется, однако высокая концентрация содержится в тромбоцитах (500 пмоль/ 10¹² клеток) и макрофагах. Эпидермальный фактор роста является одним из самых активных митогенов среди известных полипептидных факторов роста, который играет важную роль в индукции регенерации печени, регулируя данный

процесс вместе с другими цитокинами, в том числе инсулином и глюкагоном. Указанный фактор стимулирует митоз фибробластов, эпителиальных и эндотелиальных клеток, обладает хемотаксическим эффектом в отношении этих клеток, способствует повышению синтеза фибронектина, благоприятствуя физиологическому заживлению ран [142].

VEGF (vascular endothelial growth factor) – сосудистый эндотелиальный фактор роста относится к семейству факторов роста EGF, однако стимулирует митогенез только эндотелиальных клеток кровеносных сосудов и играет большую роль в процессе репаративной регенерации, поскольку отвечает за неоангиогенез. На данный момент изучено 4 формы указанного фактора роста – VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D. Клетки, которые не получают достаточного количества кислорода, могут стимулировать синтез VEGF [126].

Кислотный и основной факторы роста фибробластов, известные среди специалистов как aFGF и bFGF, являются важными белками, которые синтезируются разными типами клеток, включая кератиноциты, фибробласты и многие другие, при этом данные белки очень важны для поддержания здоровья и функциональности различных тканей, так как они помогают клеткам организма активно делиться и увеличивать своё количество, что необходимо для роста тканей, в том числе в случаях восстановления после различных повреждений [28, 78, 154]. FGF-2 является первичным стимулятором неоваскуляризации грануляционной ткани, чем активно способствует регенерации ран и ожогов [2].

KGF (keratinocyte growth factor) – фактор роста кератиноцитов, выступает в роли стимулирующего агента для эпителиальных клеток, при этом сам производится фибробластами, основными зонами его воздействия выступают клетки эпидермиса, что делает его незаменимым в вопросах поддержания здоровья и восстановлении кожи, в том числе в обеспечении её эластичности и всех известных защитных функций. Он не влияет на размножение фибробластов и эндотелиальных клеток. Выделяют KGF-1 и KGF-2, причем, согласно исследованиям, KGF-2 более эффективен и способствует формированию физиологических рубцов [120]. Тем самым KGF-2 определяется как мощный

стимулятор заживления ран, увеличивающий механическую прочность рубца вследствие повышения содержания коллагена.

Применение факторов роста является относительно новым и перспективным направлением воздействия на процесс репаративной регенерации. Воздействие факторов роста является многокомпонентным, последовательным и взаимно обуславливающим процессом, который до сегодняшнего момента изучен недостаточно. Постоянно появляются сообщения об открытии новых цитокинов, участвующих тем или иным образом в процессе репарации, поэтому подобрать идеальную пропорцию указанных молекул и режим дозирования не представляется возможным, именно этот факт, по мнению многих авторов, является причиной неэффективного применения факторов роста, что препятствует их активному использованию [86, 164, 200].

Предлагаемая методика основана на использовании крови пациента, помещенной в пробирку, с последующим центрифугированием, в процессе которого осаждаются эритроциты и лейкоциты, а богатая тромбоцитами плазма находится над лейкоцитарной пленкой в нижних отделах надосадочной жидкости. Полученную фракцию с высоким содержанием тромбоцитов при помощи дозатора перемещают в стеклянный сосуд и активируют 10% раствором кальция хлорида, который вызывает дегрануляцию α -гранул из тромбоцитов и высвобождение содержащихся в них факторов роста. В течение первых 10 минут в плазму выделяется 70% факторов, содержащихся в тромбоцитах, а весь объем факторов высвобождается через час. Используя данную методику, можно получить препарат плазмы крови с содержанием тромбоцитов в три раза выше, чем в периферической крови [52, 146]. В результате образуется фибриновый сгусток с содержанием тромбоцитов не менее 1 миллиона на 1 мл, с высокой концентрацией факторов роста тромбоцитарного происхождения, который при имплантации в костный дефект оказывает стимулирующий эффект на репарацию костной ткани, что подтверждается клиническими наблюдениями и результатами гистометрического анализа [147].

В настоящее время предложены три основные технологии изготовления препаратов плазмы крови, богатых тромбоцитами:

— Американская технология позволяет получить препарат PRP (плазма, обогащённая тромбоцитами), в течении 20-30 минут, при помощи одно- или двухэтапного протокола центрифугирования крови в пробирках, в которые добавляют антикоагулянт, а для активации тромбоцитов используют тромбин или хлорид кальция [145, 147, 148].

— Испанская методика заключается в получении фибринового геля PRGF (plasma rich growth factors) в процессе одного цикла центрифугирования крови пациента на медленной скорости в пробирках с 3,8% раствором цитрата натрия и при добавлении 10% раствора хлорида кальция [51, 52].

— Французская технология – получение FRP (fibrine riche en plaquettes) фибрина, обогащенного тромбоцитами после центрифугирования крови в специальных пробирках с активатором свертывания, при этом основным отличием от остальных технологий можно обозначить отсутствие дополнительных реагентов или иных веществ.

Е. Anitua-Aldecoa с соавторами (2005) в своих исследованиях доказали, что разницы в стимуляции пролиферативной активности костномозговых клеток *in vitro* при добавлении плазмы крови с различным содержанием тромбоцитов не отмечалось. В процессе дегрануляции тромбоцитов концентрация TGF β -1 по отношению к PDGF остается стабильно выше в 2,5–3,0 раза, именно такое соотношение регулирует процесс восстановления костной ткани, поскольку тромбоцитарный фактор роста стимулирует пролиферацию регионарных стволовых клеток с остеогенной потенцией, а TGF β -1 может ее ингибировать. Другие авторы доказывают, что в зоне воспаления костной ткани нарушается нормальное соотношение TGF β -1/PDGF, коррекция которого является основной целью применения предложенной методики [52, 172].

Богатая тромбоцитами плазма крови по своей сути является обогащённой формой традиционной плазмы, которая активно используется в современной регенеративной медицине, в частности в травматологии, для ускорения заживления

ран и восстановления поврежденной или деформированной костной ткани. Эффект от её использования значительно превосходит результаты, достигаемые с помощью традиционных остеогенных материалов, поскольку препарат способствует быстрому формированию плотной и зрелой костной ткани [19, 36, 52, 145, 146].

Многочисленные исследования проведенные российскими специалистами, перекликаются с опытом зарубежных исследователей, результаты которых показывают положительные эффекты применения плазмы, обогащённой тромбоцитами, которая заметно ускоряет как процессы эпителизации ран [13], так и процессы костной регенерации, включая случаи использования препаратов плазмы в комбинации с костно-замещающими материалами [18, 20, 31, 40, 43, 45, 51, 75, 98, 124, 132, 138, 146]. Также показано, что кость, восстановленная с применением PRP, обладает большей плотностью по сравнению с окружающими тканями [51, 168], что становится возможным благодаря достижению близкой к идеальной концентрации естественных факторов роста, которые в композиции с различными типами костных материалов (аутогенными, аллогенными, ксеногенными, синтетическими), ускоряют процессы репарации костной ткани в полтора-два раза.

Кроме того, PRP обладает выраженными иммуномодулирующими свойствами, что не только способствует улучшению локального иммунитета в полости рта, но и позволяет ему выступать в роли пластификатора в смешанных композициях, что в свою очередь ещё больше расширяет спектр его применения в современной клинической практике [6].

Фибрин, фибронектин и молекулы клеточной адгезии, содержащиеся в препарате плазмы крови, играют ключевую роль в создании новой сетевой структуры, которая значительно улучшает osteoconductive свойства используемого материала, поскольку сама структура выступает в роли опорного скелета, способствующего усиленной osteointegration. [38]. Фибрин, выступая в роли специфической клеевой основы биологического характера, удерживает достаточно плотной связью отдельные частицы трансплантата, облегчая таким образом хирургическую задачу по детальному моделированию требуемой формы

трансплантата, что позволяет превратить сам процесс в более предсказуемую и поддающуюся контролю процедуру. [39]. Как только факторы роста, находящиеся в тромбоцитах, активируются, они тут же начинают стимулировать процесс костного образования, при этом фибриновая сетка выполняет функцию остеокондуктивного каркаса, обеспечивая необходимую опору для формирования новой костной ткани, что значительно ускоряет процесс восстановления и заживления. [26, 158].

Основным недостатком препаратов плазмы является относительно короткая продолжительность жизни тромбоцитов, в связи с этим высвобождение альфа-гранул продолжается в течение 3–5 суток, а активность содержащихся в них факторов роста исчезает через 7–10 дней [173].

1.3.4 Остеокондукция

В качестве каркаса для прорастания сосудов и миграции клеточных элементов из костного ложа используют биологический и синтетический материал. Аллогенные костные ткани изготавливаются в виде свежих, замороженных, лиофилизированных, минерализованных и деминерализованных трансплантатов и применяются в виде блоков, чипсов, гранул, щебенки и порошка [123]. Свежие аллотрансплантаты демонстрируют отличные показатели приживаемости и стимуляции роста кости, однако риск инфицирования реципиента антропо-зоонозными заболеваниями и реакция со стороны иммунитета значительно ограничивает применение данного рода материалов. Вместе с тем сублимированные или лиофилизированные препараты менее иммуногенны, но в процессе заготовки материала теряются индуктивные свойства [96, 123]. С середины прошлого столетия для пластики дефектов костной ткани челюстей различной этиологии активно применяли лиофилизированную кость, при этом частота осложнений, по данным разных авторов, колебалась в пределах от 17% до 25% [85, 143, 186].

В 1998 Lira Bodner опубликовал результаты клинического исследования, в котором доказал высокую эффективность применения декальцинированных костных аллотрансплантатов для замещения дефектов челюстей более 3 см в диаметре [64].

Кильская кость, забор которой производили из проксимального отдела большеберцовой кости молодых телят, затем препарат последовательно обрабатывали перекисью водорода, водой и ацетоном, высушивали и стерилизовали в этиленоксиде, выступила в роли основоположницы нового направления имплантируемых материалов с целью коррекции существующих дефектов костной ткани [203]. Методику приготовления данного материала предложили в 1961 году Maatz и Bauermeister, после чего ксенографт стал очень популярен среди клиницистов, поскольку был прост в применении и обладал стимулирующим влиянием на остеогенез [140]. С шестидесятых годов прошлого века кильскую кость активно применяли для пластики дефектов костной ткани челюстей, однако, по литературным данным, послеоперационные осложнения в виде инфицирования материала с последующим отторжением встречались в 20% случаев [110, 202].

В 1959 году Schulte продемонстрировал эффективное применение желатиновой губки с тромбином для стабилизации кровяного сгустка и профилактики местных инфекционных осложнений в области костного дефекта, в последующие годы материал приобрел большую популярность среди практикующих врачей [61, 63, 64]. В восьмидесятых годах XX века на смену желатиновой губке пришел ксеногенный коллаген, который используется по настоящее время [68, 106, 150, 161]. Nemprich и соавторы опубликовали результаты клинического применения бычьего матрикса из коллагена I типа для пластики дефектов костной ткани челюстей объемом до 1600 мм². Согласно полученным результатам, полного восстановления костного дефекта удалось достичь более чем в 85% наблюдаемых случаев, при этом однозначной взаимосвязи между процессом образования новой кости и размерами дефекта отмечено не было. Тем не менее исследователи сделали заключение, что полученные показатели значительно

превосходят результаты Becker с соавторами, которые фиксировали восстановление костных полостей при использовании желатиновой губки в 67% наблюдений по прошествии 3–6 лет после оперативного вмешательства [61, 106]. Buser и Berthold в ходе своих исследований подтвердили стимулирующее влияние коллагена на регенерацию костной ткани и пришли к выводу, что продолжительность процесса репарации зависит от локализации костного дефекта, так при заполнении костных полостей размером до 20 мм коллагеном среднее время регенерации составило 15 месяцев для верхней челюсти и 8,5 месяцев на нижней челюсти [68].

Результаты исследований, в которых проводили сравнение спонтанной регенерации и применения коллагенового матрикса для заполнения костных полостей после энуклеации кист челюстей, не были однозначными. Joos в своей научной работе продемонстрировал преимущество использования бычьего коллагенового матрикса для заполнения костных дефектов объемом 4 см², ему удалось достичь полного восстановления костной ткани челюстей в 81,1% случаев при использовании коллагена по сравнению с самостоятельной регенерацией, где полная реоссификация наблюдалась у 61,8% пациентов [121]. В другом исследовании R. Mitchel, в котором принимали участие 100 пациентов с дефектами челюстей, через 3 месяца после операции в проекции костных полостей, заполненных коллагеновым матриксом, наблюдали статистически достоверное снижение образования костной ткани в сравнении с контрольной группой, где происходила спонтанная регенерация под кровяным сгустком. Однако через 6 и 12 месяцев достоверных различий восстановления костной ткани челюстей между двумя группами зафиксировано не было. Автор пришел к мнению, что коллаген действует как биологический наполнитель пространства без каких-либо остеоиндуктивных свойств, и для нормального течения регенераторного процесса матрикс должен быть резорбирован, прежде чем произойдет заживление кости [150]. Экспериментальное исследование на мини-пигах продемонстрировало аналогичную гистологическую и гистоморфометрическую картину роста и развития костной ткани в области костного дефекта челюстей, как в контрольной

группе, где происходила спонтанная регенерация, так и в группе исследования с заполнением костной полости коллагеновым матриксом [69].

Ксеногенные ткани могут быть использованы в качестве носителей лекарственных препаратов и биоматериалов для стимуляции регенерации костной ткани. Pradel производил пластику дефектов нижней челюсти аутогенными остеобластами, культивированными на деминерализованном костном матриксе, получив такие же показатели оссификации, как и при дефектах, заполненных губчатой подвздошной костью [161]. Carter с соавторами продемонстрировали хорошие результаты костной пластики рекомбинантным морфогенетическим белком человека-2, абсорбированным на коллагеновой губке [77].

В 2020 году Michael Edelmater с группой авторов провели систематический анализ научных публикаций за период с 2005 по 2019 год, оценивающих влияние различных препаратов на регенерацию твердых или мягких тканей полости рта при использовании в качестве носителя ксеногенного коллагенового матрикса. Исследования были сгруппированы по типу используемых веществ: биологические медицинские продукты, фармацевтические препараты, продукты тканевого, клеточного и матриксного происхождения, всего 37 различных композиций. Коллагеновые каркасы продемонстрировали хорошие сорбционные и фармакокинетические свойства, которые можно модифицировать в зависимости от конкретной клинической задачи. Наилучшие результаты показали композиции коллагена с КМП-2, КМП-9 и фактором роста фибробластов, а антибактериальные препараты достоверно повышали антимикробную активность материала и снижали проницаемость для бактерий. Проведенный систематический анализ подтвердил, что коллагеновые каркасы являются надежными носителями любого из применяемых веществ [91].

Ксенографты, полученные из кораллов и морских водорослей, успешно применяются для остеопластики челюстей, данные материалы обладают osteoconductive свойствами, однако их следует рассматривать как нерезорбируемые при различной степени реакции макроорганизма инородные тела [93].

Существует множество синтетических материалов, которые используются современными специалистами для пластики челюстей, как правило они выполнены из синтетического гидроксиапатита, трикальцийфосфата (ТКФ) и некоторых других материалов, при этом основными недостатками применения синтетики являются непредсказуемая резорбция и возможные воспалительные реакции, что в свою очередь может не только существенно осложнить процесс заживления, но и свести на нет ранее достигнутый результат [101].

Для нормального течения процесса репаративной регенерации скорость неоостеогенеза должна совпадать со скоростью резорбции остеопластического материала. ГА образует с костной тканью химические связи bone-bonding, за счет которых происходит костеобразование по периметру имплантата, материал замуровывается костью, однако непосредственно в зоне аугментации остеогенеза не происходит. Полученное обстоятельство привело к развитию резорбируемого нанокристаллического гидроксиапатита, который в экспериментальных исследованиях на домашних свиньях продемонстрировал результаты, сопоставимые с аутотрансплантатом, при замещении искусственных костных дефектов размером не менее 1 см. Полная резорбция наночастиц гидроксиапатита происходила через 12 недель [190]. Gerlach и Niehues в 2007 году в своей тематической статье, описывая практический опыт, показали высокую эффективность остеопластики нанокристаллическим гидроксиапатитом дефектов челюстей диаметром, не превышающим 3 сантиметра, которые полностью восстанавливались в течении трехмесячного срока, а в случаях наличия дефектов более крупных размеров реоссификацию костных полостей фиксировали через 6–12 месяцев. Авторы рекомендовали данный материал для клинического применения ввиду низкой частоты осложнений и своевременной резорбции гранул препарата, хотя при внимательном рассмотрении представленных рентгенограмм в зоне аугментации через 12 месяцев все еще определялся костный материал, окруженный участками костной ткани низкой плотности [100]. Рентгенологическая картина указывает на замедленную или даже отсутствующую резорбцию использованного синтетического материала.

Трикальцийфосфаты считаются биосовместимыми, остеокондуктивными и резорбируемыми материалами [109, 206]. Для костной пластики дефектов челюстей применяют чистофазный микропористый β -ТКФ с размером гранул 500–2000 мкм, который почти полностью резорбируется через 12 месяцев. Norch с соавторами продемонстрировали, что микропористый β -ТКФ имеет необходимую скорость резорбции и биосовместимость, о чем свидетельствовало почти полное восстановление костной ткани через год после оперативного вмешательства без реакций на инородное тело. Костные полости диаметром до 2 см авторы заполняли препаратом Cerasorb®, в случаях, когда дефекты достигали размеров более 2 см, в синтетический материал добавляли аутогенную губчатую ткань в пропорции 1:1. Через год после оперативного вмешательства на рентгенограмме визуализировали снижение показателей плотности в проекции имплантации β -ТКФ без примеси спонгиозы на 65% и на 85% в зоне имплантации смеси трикальцийфосфата и аутогенной костной ткани пациента, что указывало на ускоренную деградацию β -ТКФ в сочетании с аутокостью. Послеоперационные осложнения наблюдали в 9,2% случаев, к ним относились инфицирование и расхождение краев раны с частичной (5,9%) или полной (2%) потерей исследуемого материала. Гистологическое исследование показало, что β -ТКФ успешно резорбировался, способствуя росту новой костной ткани без побочных реакций, в том числе без возникновения воспалений [109]. Ряд экспериментальных исследований показал, что использование β -ТКФ с клетками костного мозга улучшало процесс восстановления кости [104, 210]. Кроме того, обнаружилась высокая эффективность смеси некоторых кальциевых соединений, которые продемонстрировали сопоставимость своих результатов с аналогичным использованием для этих целей собственной костной ткани пациента [118].

Группа авторов под руководством L. Canullo в 2022 году опубликовала результаты систематического обзора и сетевого метаанализа 88 рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивали горизонтальную и вертикальную резорбцию альвеолярного отростка (части) челюстей и объем новообразованной костной ткани в области лунок после

экстракции зубов. Всего в исследовании участвовало 2805 пациентов после удаления 3073 зубов, в 1740 случаях производили консервацию лунок остеопластическими материалами, в 1432 наблюдениях зону аугментации укрывали мембраной, в проекции 1012 альвеол отмечено спонтанное заживление. Продолжительность наблюдения составляла от 2 до 24 месяцев. В качестве стимуляторов остеогенеза применяли аутогенную кость, аспираты костного мозга, ксено- и аллотрансплантаты, синтетические материалы и биоактивные агенты (аутологичные концентраты тромбоцитов, рекомбинантные факторы, статины и другие вещества, стимулирующие регенерацию костной ткани). Согласно полученным данным, авторы пришли к выводу, что нет очевидного превосходства какого-либо материала или комбинации материалов для сохранения горизонтальных и вертикальных размеров в лунках после экстракции зубов. Все исследуемые материалы показали лучшие результаты в сравнении со спонтанным восстановлением костной ткани, что можно объяснить остеокондуктивным эффектом трансплантационного материала и уменьшением объема дефекта, подлежащего регенерации. Высокую устойчивость к резорбции костной ткани продемонстрировали ксенографты и аллотрансплантаты по отдельности и в сочетании с биоактивными агентами, такими как аутологичные концентрированные тромбоциты и факторы роста. С другой стороны, результаты гистоморфометрии выявили нарушение неоостеогенеза в области костных дефектов вследствие очень низкой скорости резорбции ксеногенных биоматериалов. Следует отметить, что попарный метаанализ не выявил существенной разницы в проценте образования новой кости за 5–6-месячный период после применения аллотрансплантатов по сравнению с естественной регенерацией. Согласно гистоморфометрическому анализу, препараты плазмы с концентрированными тромбоцитами были признаны лучшими по клиническим показателям в динамике с другими материалами во всех сравнениях, на втором месте по эффективности находились комбинации аллотрансплантатов и биоактивных агентов, которые показывали стабильные результаты в большинстве клинических исследованиях [73].

Аналогичные результаты были получены двумя группами исследователей при добавлении к лиофилизированному костному аллотрансплантату обогащенного тромбоцитами фибрина и плазмы крови богатой тромбоцитами, что указывает на высокую эффективность использования комбинации препаратов для стимуляции неоостеогенеза в проекции постэкстракционных костных дефектов [82, 152].

В 2021 году Atieh M. с соавторами представили анализ 16 клинических исследований, в которых проводили оценку эффективности применения различных остеопластических материалов и методов костной пластики для сохранения объема альвеолярного отростка (части) челюстей после экстракции зубов. В исследовании участвовали 426 пациентов из разных стран и континентов, продолжительность наблюдения составила минимум 6 месяцев. В одних исследованиях анализировали результаты применения алло- и ксенотрансплантатов между собой, в других работах изучали ксенографты и синтетические материалы, а также оценивали использование синтетического материала с мембраной или без нее. Кроме того, сравнивали эффективность использования аллопластического материала в комплексе с синтетическим пептидом и без него, к тому же авторы провели исследование, в котором изучали синтетические материалы с разными размерами частиц. Исследователи резюмировали, что в большинстве исследованиях достоверность полученных результатов была очень низкой и недостаточной для определения клинически значимых различий между исследуемыми методами костной пластики. В некоторых случаях зафиксированы послеоперационные осложнения, такие как расхождение швов и диастаз краев раны с обнажением стенок лунки зуба, послеоперационная боль и отек мягких тканей лица, инфицирование зоны аугментации, обнажение мембраны и частичная потеря материала. Аналитическая обработка всего массива полученных результатов показывает, что разные виды материалов для костной пластики, включая использование разных типов мембран, для сохранения отдельных участков альвеолярной части челюсти, не смогли показать существенных преимуществ относительно друг друга по достигаемому конечному эффекту, при этом выявлено,

что наличие послеоперационных осложнений однозначно оказывает негативное воздействие на течение восстановительного процесса костной ткани и заметно усложняет образование полноценной новой кости [56].

1.3.5 Рентгенологические особенности репарации костной ткани челюстей

Повсеместное развитие и последующее внедрение инновационных технологических решений, основанных на цифровизации не обошло стороной и медицину, в частности, по настоящему революционным прорывом следует признать появление компьютерной томографии (КТ), которая в отличие от аналогичных видов диагностики, к примеру рентгена или панорамной томографии, позволяет получать полноценную трехмерную модель любой исследуемой области организма человека, включая челюстной аппарат, при этом созданную при помощи этой технологии модель можно вращать и изучать с разных ракурсов, обеспечивая возможность детального анализа каждого слоя сканированной области на различной глубине. Это позволяет врачам точнее диагностировать и планировать лечение, так как компьютерное изображение показывает каждый отдельный внутренний слой, избегая наложения теней, характерного для обычных рентгеновских снимков [34].

До недавнего времени использование КТ в стоматологии было нешироко распространено, главным образом из-за высокой стоимости необходимого оборудования и значительной радиационной нагрузки на пациента, однако постоянное совершенствование технологических решений и наличие потребности в более детальном изучении отдельных челюстных фрагментов в стоматологии привело к созданию современных конусно-лучевых томографов, что обеспечило современных специалистов детальной визуализацией фронта предстоящих работ и контроля всех выполненных процедур.

Конусный луч, используемый в механизме исследования объекта на КТ стоматологической специализации, проходит сразу через всю интересующую область сканирования и воспринимается не отдельными детекторами, а единой

матрицей, что в отличие от отдельно расположенных детекторов дает более высокое разрешение. При этом в процессе сканирования объект не движется относительно генератора и детектора, поскольку сканирующее устройство самостоятельно совершает вокруг него один полный или неполный оборот.

При работе аппарата КТ создается серия отдельных снимков исследуемой области, потом эти снимки преобразуются в кадры, а затем все кадры объединяются в единую структуру, тем самым создавая доступный к изучению объемный объект высокой детализации, что разительно контрастирует с процессом отображения результатов полученных, к примеру, на рентгеновском аппарате.

Одним из важнейших инструментов, заложенных в программе просмотра КТ, является возможность точного измерения расстояния от одной точки до другой, как на двумерном видимом в окне реформате, так и в пространстве. Объемное сканирование с помощью современного конусно-лучевого компьютерного томографа с матрицей без применения оптического усилителя изображения происходит без проекционного искажения и без потери данных, поэтому все измерения могут восприниматься как достоверные. При необходимости можно измерить не только расстояние и площадь, но и объем любого участка на выбранном реформате.

С помощью денситометрии при анализе спиральной компьютерной томографии производится измерение лучевой плотности (радиоинтенсивности) ткани по шкале Хаунсфилда. Единицы Хаунсфилда (HU) колеблются в диапазоне от -1000 (воздух) до 3000 (эмаль). Плотность костных структур на изображении является абсолютной и количественной, что значимо для дифференцирования тканей в зоне исследования. Показатели радиоинтенсивности отличаются для разных тканей организма, плотность жировой ткани, как правило, имеет отрицательное значение и колеблется в пределах -90 ± 10 HU, соединительной ткани – 15 ± 65 HU, для мышечной ткани показатели составляют 35–70 HU, фиброзной ткани – 60–90 HU, хрящевой ткани – 80–130 HU, костной ткани – 150–1800 HU. Показатели плотности паренхиматозных органов находятся в диапазоне от 0 до 100 HU (почки – 30 ± 10 HU, поджелудочная железа – 40 ± 10 HU, печень – 65 ± 5 HU, свернувшаяся кровь – 80 ± 10 HU). Радиоинтенсивность характеризует качество

кости, согласно ее показателям, определяет плотность и тип костной ткани. Так толстая компактная кость D1 имеет значения плотности более 1250 HU, толстая пористо-компактная кость D2 – 850–1250 HU, тонкая пористая компактная кость D3 – 350–850 HU, ослабленная тонкая кость D4 – 150–350 HU [127]. КТ позволяет оценить размер и форму костного дефекта челюсти или измерить плотность костной ткани в зоне аугментации, то есть предоставляет диагностическую информацию, которую нельзя получить другими методами визуализации [127].

1.4 Резюме литературного обзора

Репарация ограниченных дефектов костной ткани челюстей является сложным и многофакторным процессом, который зависит от ряда общих и местных факторов, непосредственно влияющих на качество и количество новообразованной костной ткани. К общим факторам относят возраст пациента, сопутствующие общесоматические заболевания, прием лекарственных препаратов, оказывающих влияние на метаболизм костной ткани, вредные привычки. Микробиологический состав ротовой жидкости, биохимические свойства слюны, контаминация послеоперационной раны, состояние слизистой оболочки и надкостницы, локализация, объем и форма костного дефекта, наличие в его проекции зубов, количество отсутствующих костных стенок, уровень их кровоснабжения и наличие остеогенных клеток-предшественников являются местными факторами, которые во многом определяют течение репаративного процесса, нарушение которого препятствует образованию органотипичного регенерата костной ткани, что в дальнейшем приводит к развитию анатомических и функциональных нарушений.

В результате исследований, направленных на анализ эффективности регенерации костной ткани челюстей под влиянием разных методов остеопластики, были определены основные характеристики, которыми должен обладать идеальный костно-пластический материал, при этом его ключевыми свойствами должны быть атоксичность и высокая гигроскопичность, иррегулярная

геометрия и сложная структура поверхности, под которой, в том числе следует понимать высокую пористость.

Многолетние экспериментальные и клинические исследования показали, что идеального костно-замещающего материала, отвечающего всем необходимым требованиям, на сегодняшний день не существует, что определяет необходимость дальнейшего изучения способов стимуляции регенерации костной ткани различными по происхождению материалами и их сочетанием и определения стандартизированных показаний для костной пластики.

Предложенная композиция, состоящая из гранул гидратизированной коллагенизированной кортикально-губчатой смеси и препарата плазмы, богатой факторами роста, приготовленной по технологии PRGF-ENDORET, обладает остеоиндуктивным, остеостимулирующим и остеокондуктивным эффектом, также в ней содержатся живые клетки, оказывающие опосредованный эффект на остеорепарацию. Данная композиция имеет высокую гигроскопичность, а иррегулярная геометрия гранул и наличие микро- и макропор обеспечивает адгезию и пролиферацию остеогенных клеток. В процессе ее создания были учтены требования к биоматериалам для костной пластики, однако подтвердить эффективность применения данного костно-замещающего материала для восстановления костной ткани в проекции ограниченных дефектов челюстей возможно только при помощи экспериментального и клинико-рентгенологического исследования, что и послужило поводом для определения целей и задач данного научного клинико-экспериментального исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Экспериментальное исследование

Для изучения процесса репарации костной ткани и проведения сравнительной оценки динамики репаративной регенерации была проведена пластика дефектов теменной кости экспериментальным животным (кролики). Кроме того, экспериментальная часть исследований требовалась для подтверждения эффективности применения исследуемых костно-замещающих материалов для восстановления костной ткани в проекции ограниченных дефектов челюстей.

Экспериментальный раздел проводился на кафедре патофизиологии и клинической патофизиологии Института биологии и патологии человека, челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии, базе отдела экспериментальной хирургии НИИ трансляционной медицины федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в лечебно-диагностическом ветеринарном центре Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени им. К.И. Скрябина Министерства сельского хозяйства Российской Федерации. Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативам межгосударственного стандарта ГОСТ 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)» и согласованы на заседании комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при РНИМУ имени Н.И. Пирогова от 17.11.2015. 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.).

2.1.1 Характеристика объекта и материалов исследования

Для выполнения экспериментальных исследований использовали 16 животных: кроликов-самцов породы советская шиншилла. Возраст животных к моменту оперативного вмешательства составлял 4–6 месяцев, масса тела 3500–5000 грамм [44].

В соответствии с поставленными задачами, экспериментальные животные были разделены на четыре группы по четыре кролика в каждой:

I экспериментальная группа – костный дефект заполнялся сгустком крови;

II экспериментальная группа – костный дефект заполняли препаратом плазмы крови, богатой факторами роста, в виде геля;

III экспериментальная группа – костный дефект заполняли гранулами остеопластического материала Osteobiol Gen-Os;

IV экспериментальная группа – костный дефект заполняли композицией, состоящей из гранул материала Osteobiol Gen-Os и препаратом плазмы крови, богатой факторами роста.

В ходе экспериментального исследования сформированы группы: I и III группы – контрольные, II и IV группы – группы исследования. ПБФР использовали во II группе в виде геля, в IV группе – в виде жидкости, смешивая с остеопластическим материалом. Плазму, богатую факторами роста, изготавливали по технологии PRGF-ENDORET (B.T.I. Biotechnology Institute S.L., Испания) (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2014/1995 от 07.11.2014) (приложение А). ПБФР получали путем центрифугирования крови на роторной центрифуге BTI PRFG Sistema IV (B.T.I. Biotechnology Institute S.L., Испания) (рисунок 2.1) [44].



Рисунок 2.1 – Центрифуга ВТИ PRFG Sistema IV для получения плазмы крови, богатой факторами роста, по технологии PRGF-ENDORET

В качестве остеопластического материала в III и IV группах использовали коллагенизированную кортикально-губчатую смесь Osteobiol Gen-Os (TecnoSS, Италия) (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2017/5642 от 27.04.2017) (приложение Б) в виде гранул размером 0,25-1 мм (рисунок 2.2). Препарат Osteobiol Gen-Os представляет собой нанокристаллический гидроксиапатит в сочетании с органической матрицей натурального гетерогенного происхождения, в которой сохранен коллаген исходной кости. По своему составу данный материал является гидратизированной и коллагенизированной измельченной свиной костной тканью. Костнопластический материал имеет 50% гигроскопичность, 60% пористость, значительная часть пор соответствует субмикронному уровню.



Рисунок 2.2 – Остеопластический материал Osteobiol Gen-Os

Моделирование и пластика костных дефектов в эксперименте

Для сравнительной оценки регенерации костной ткани оперативное вмешательство производилось на теменных костях кроликов, имеющих то же происхождение, что и костная ткань альвеолярного отростка (части) челюстей. В эксперименте проведено 16 операций.

Оперативное вмешательство осуществляли в условиях операционной под общей анестезией препаратом Zoletil 100, из расчета 15 мг на килограмм массы тела животного, внутримышечно (рисунок 2.3). Животное фиксировали на станке, теменную область освобождали от волосяного покрова, кожу обрабатывали 70% раствором этилового спирта.



Рисунок 2.3 – Препарат для общей анестезии Zoletil 100

В теменной области по срединной линии скальпелем производили разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки, остро-тупым путем отслаивали надкостницу, теменную кость скелетировали (рисунок 2.4 а). В области теменной кости остеотомом диаметром 6 мм прерывисто на малых оборотах с охлаждением создавали округлый дефект 7 мм в диаметре и 3 мм в глубину до внутренней кортикальной пластинки (рисунок 2.4 б). Дефект заполняли исследуемым материалом (рисунок 2.4 в), укрывали надкостницей и ушивали узловыми швами хирургической нитью Vicryl 4-0. Рану ушивали узловыми швами «Полиамид» 3-0 (рисунок 2.4 г). Гемостаз оценивали по ходу операции [44].

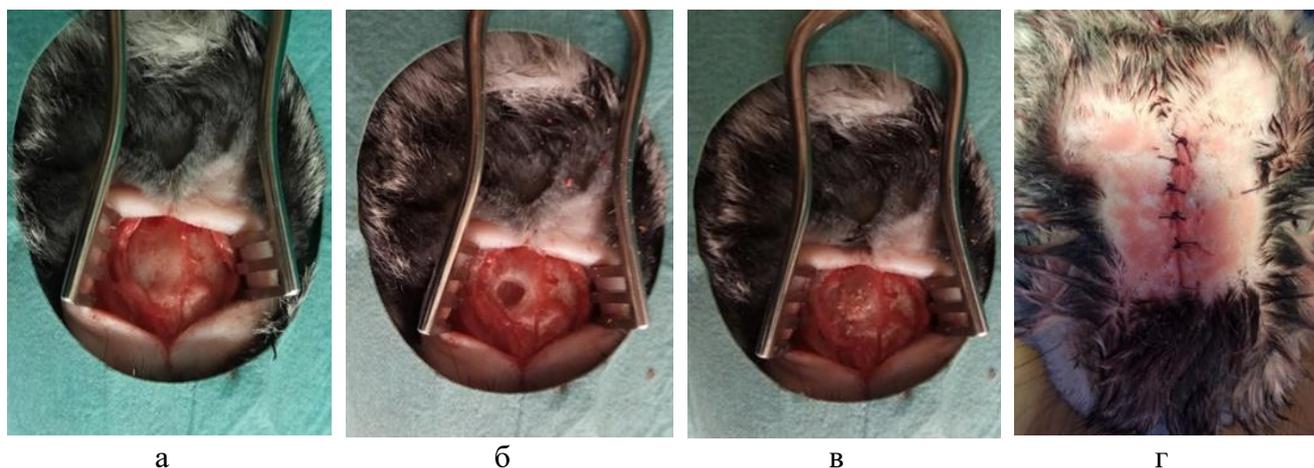


Рисунок 2.4 – Этапы оперативного вмешательства: а) разрез кожи, подкожно-жировой клетчатки, отслоена надкостница, теменная кость скелетирована, б) в области теменной кости остеотомом нанесен округлый дефект, в) дефект заполнен исследуемым материалом, г) послеоперационная рана ушита

Получение плазмы крови, богатой факторами роста

Для получения плазмы крови, богатой факторами роста (ПБФР), непосредственно перед операцией экспериментальным животным II и IV групп проводилась венепункция краевой ушной вены (рисунок 2.5), забор крови осуществляли в вакуумные пластиковые пробирки емкостью 4,5 мл, содержащие 3,8% цитрата натрия.

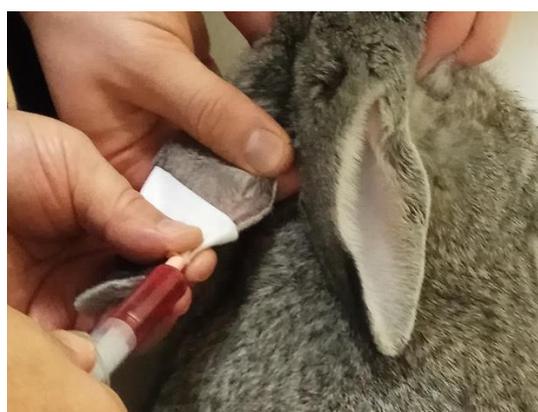


Рисунок 2.5 – Забор крови из краевой ушной вены экспериментального животного

Центрифугирование крови проводили на роторной центрифуге ВТИ PRFG Sistema IV восемь минут в режиме 2400 оборотов в минуту. После

центрифугирования цельная кровь разделялась на три части (плазма крови, лейкоцитарная пленка, эритроцитарная взвесь). Цельная плазма, в свою очередь, разделялась на три фракции: верхнюю с низким содержанием тромбоцитов, среднюю фракцию, в которой количество тромбоцитов такое же, как и в периферической крови, и нижнюю часть – с самой высокой концентрацией тромбоцитов «фракция 3». Нижнюю фракцию, богатую тромбоцитами и факторами роста, при помощи дозатора перемещали в одноразовые пластиковые пробирки емкостью 4,5 мл, без наполнителя. Полученную плазму, богатую факторами роста, активировали 10% раствором хлорида кальция в соотношении 50 мкл на 1 мл. Затем в пробирку добавляли 0,2 г гранул остеопластического материала, таким образом получали композицию вязко-пластичной консистенции, состоящую из материала Osteobiol Gen-Os и препарата плазмы, богатой факторами роста, которую использовали у животных IV группы. У животных II группы ПБФР использовалась в виде геля (PRGF-гель) (рисунок 2.6) [44].

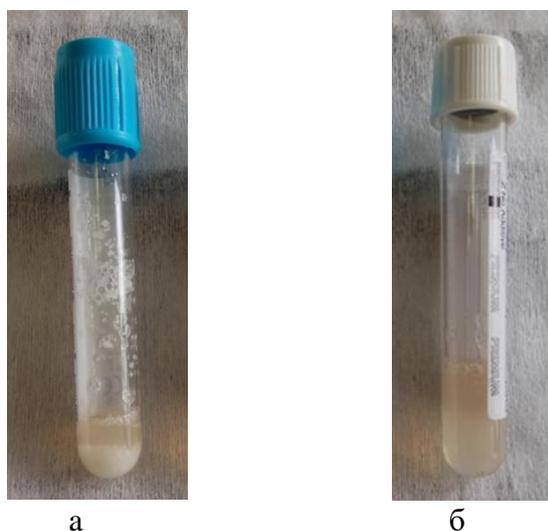


Рисунок 2.6 – Пробирки с исследуемым материалом: а) композиция гранул материала Osteobiol Gen-Os и препарата ПБФР, б) PRGF-гель

В III экспериментальной группе пластику дефекта костной ткани проводили гранулами материала Osteobiol Gen-Os в объеме 0,2 г, предварительно смешанными с 200 мкл 0,9% раствора натрия хлорида.

После наложения швов на операционную рану всем животным внутримышечно вводили раствор антибиотика энрофлоксацина 5% из расчета 10 мг/кг, продолжительность антибактериальной терапии составляла 7 дней.

В послеоперационном периоде осмотр животных проводили на 1, 3, 5, 7 сутки, в последующем – два раза в неделю. Экспериментальные животные содержались в условиях вивария со свободным доступом к воде и пище. Животных выводили из опыта на 30, 60 и 90 сутки эксперимента, подвергая эвтаназии путем передозировки этилового эфира, при этом наступала остановка дыхания и смерть [44].

2.1.2 Гистологические методы исследования

Для проведения гистологических исследований производился забор участка теменной кости кролика в виде блока размером 1,5×0,5×0,5 см, материал помещали в гистологические кассеты размером 40×26×7 мм и фиксировали в 10% растворе формалина. По окончании фиксации кассеты помещали в корзину гистопроцессора TLP-144, где в автоматическом режиме происходило обезвоживание и декальцинация ткани декальцинирующим электролитным раствором для удаления соединений кальция из кости.

Заливка препарата проводилась в заливочном модуле ESD-2800 гранулированной парафиновой средой Histomix на основе высокоочищенного парафина и специально подобранных пластифицирующих добавок.

После заливки препарат помещали в ротационный автоматический микротом RMD-4000 с безопасной и высокоточной подачей кусочков ткани для производства рутинных срезов, при помощи которого в ручном режиме производили гистологические срезы толщиной 12–15 мкм.

Перед окрашиванием со срезов удаляли парафин при помощи раствора Оксилыла, затем препарат помещали в дистиллированную воду на 1 минуту. Окраску микропрепарата проводили при помощи линейного автоматического стейнера ALS-96, который предназначен для окрашивания гистологических и

цитологических препаратов, в качестве красителей использовали гематоксилин и водный раствор эозина. Конкретная окраска является двойной, т.е. гематоксилин – основной краситель, который окрашивает ядра клеток, и эозин – кислый краситель, окрашивающий протоплазму клеток и в меньшей степени различные неклеточные структуры.

Заключение срезов под покровные стекла производили аппаратом «НСМ 6000», где монтирующей средой являлась смесь акриловых смол в ксилоле.

Изучение гистологических препаратов проводили при помощи микроскопа МТ4300L (Meiji Techno, Япония), программного обеспечения Levenhuk TourView («Левенгук», Россия), гистологические срезы визуализировали при 10-, 40-, 100-кратном увеличении микроскопа [44].

2.1.3 Лучевые методы исследования

Для оценки объема и плотности костной ткани теменной кости животного использовали данные компьютерной томографии с денситометрией, которую производили на 30, 60 и 90 сутки после оперативного вмешательства. Компьютерную томографию проводили на базе лечебно-диагностического ветеринарного центра Московской государственной академии ветеринарной медицины и биотехнологии имени им. К.И. Скрябина на современном компьютерном томографе Siemens Somatom Emotion 16 (рисунок 2.7).



Рисунок 2.7 – Компьютерный томограф Siemens Somatom Emotion 16

2.2 Клиническое исследование

Клиническая часть диссертационного исследования проведена на клинической базе ГБУ Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) в период с 2014 по 2024 гг. Клиническое исследование соответствует «Принципам надлежащей клинической практики (GCP)» и согласовано на заседании локального этического комитета при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет) №131 от 27 января 2014 года.

Для изучения процессов репаративной регенерации ограниченных костных дефектов челюстей проведено клинико-рентгенологическое исследование и хирургическое лечение 136 пациентов в возрасте от 21 до 67 лет, из них 105 (77,2%) женщин и 31 (22,8%) мужчина.

Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2.1 и на рисунке 2.8.

Таблица 2.1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Пол	Возраст					Всего
	21-30	31-40	41-50	51-60	Старше 60 лет	
Мужчины	4	11	6	7	3	31
Женщины	22	25	29	25	4	105
Всего	26	36	35	32	7	136

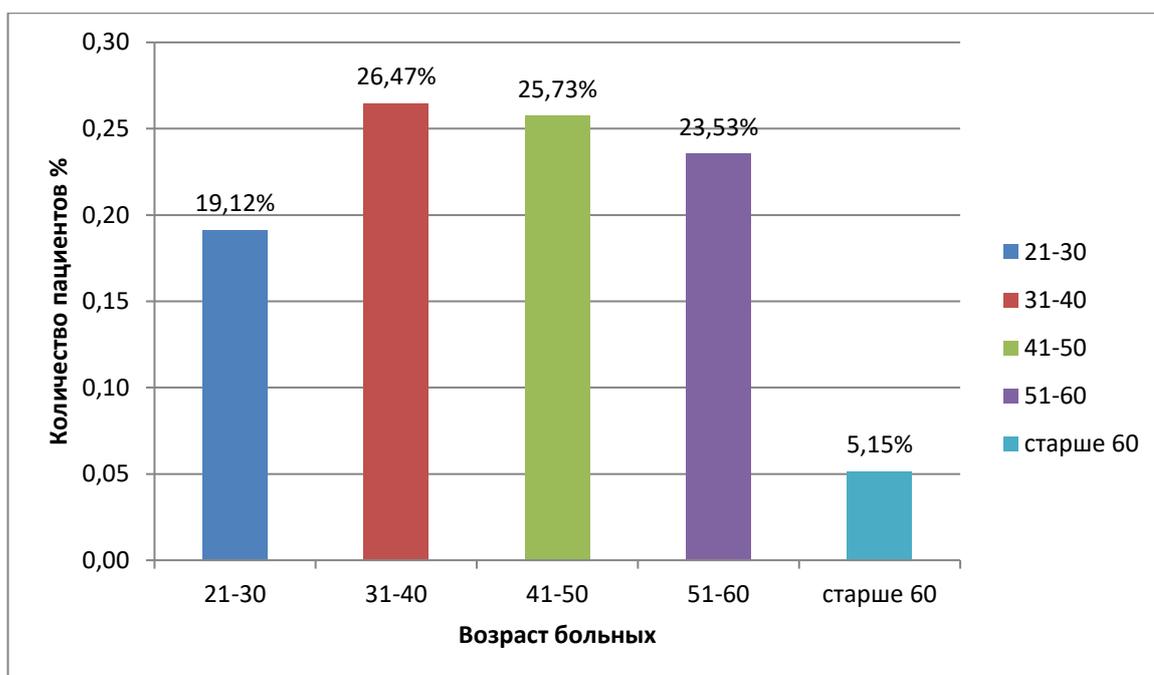


Рисунок 2.8 – Распределение больных по возрасту, %

Согласно рисунку 8, количество пациентов в возрасте от 31 года до 40 лет составило 26,47%, от 41 года до 50 лет – 25,73%, в возрастной группе от 51 года до 60 лет зафиксировано 23,53% больных, а в группе от 21 года до 30 лет находилось 19,12% пациентов, наименьшее количество больных (5,15%) выявлено в группе старше 60 лет.

Критериями включения пациентов в исследование были хронический периодонтит, периапикальный абсцесс со свищем, корневая киста, фолликулярная киста, киста резцового канала, подписанное лично пациентом добровольное согласие на проведение лечение в полном объеме и участие в исследовании.

Критериями невключения являлись отказ пациента от исследования, возраст моложе 21 и старше 67 лет, соматические заболевания, влияющие на костную регенерацию, выявленная ВИЧ-инфекция, перенесенный COVID-19 в средней и тяжелой форме менее года назад, все виды гепатитов, туберкулез, сахарный диабет, заболевания кровеносной системы, тромбоцитопения, заболевания общесоматического характера в стадии обострения, психические заболевания, беременность, период лактации, злокачественные новообразования любой стадии, а также в период ремиссии менее 5 лет, генерализованный пародонтит средней и

тяжелой степени тяжести, невозможность пациентом поддерживать удовлетворительную гигиену полости рта, отказ выполнять рекомендации врача.

Критериями исключениями были беременность в период исследования, COVID-19 и перенесенное сопутствующее заболевание с осложнениями во время исследования, отказ от выполнения плана лечения, несоблюдение пациентом рекомендаций врача.

В ходе сбора анамнеза и обследования у 58 (42,5%) пациентов выявлены различные фоновые заболевания внутренних органов. На первом месте по частоте встречаемости определены заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как хронический гастрит, хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, хронический калькулезный холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. На втором месте отмечены болезни сердечно-сосудистой системы, среди которых чаще всего наблюдали гипертоническую болезнь. На третьем месте по распространенности находилась патология мочеполовой системы, пациенты указывали на наличие в анамнезе хронического пиелонефрита и хронического цистита. Заболевания дыхательной системы в основном были представлены хроническим бронхитом и бронхиальной астмой легкой степени. Пациенты, у которых диагностировали узловую зоб с нормальной функцией щитовидной железы, составили основной контингент в группе эндокринных патологий. В группу заболеваний кожи вошли больные с псориазом в анамнезе, в состоянии стойкой ремиссии. К прочим заболеваниям относили наличие, со слов пациентов, в анамнезе аллергических реакций на лекарственные средства (крапивница, отек Квинке).

В исследования вошли пациенты с одним или несколькими фоновыми заболеваниями. Для исключения влияния фоновых заболеваний на результат лечения оперативное вмешательство производили в период стойкой ремиссии хронических болезней. Обязательными условиями предоперационной подготовки являлись санация полости рта и высокий уровень гигиены полости рта. Предоперационная подготовка соответствовала функциональному состоянию

организма пациента, клинической картине, показателям лабораторных и рентгенологических методов исследования.

На основании клинической картины и данных рентгенологических методов исследования дефекты на верхней челюсти диагностированы у 93 (68,38%) пациентов, на нижней челюсти – в 43 (31,62%) случаях. Ограниченные дефекты кости в области челюстей в зависимости от размера были разделены на 3 подгруппы:

- А подгруппа – малые дефекты объемом до 1 см³ в проекции 1 зуба.
- В подгруппа – средние дефекты объемом до 2 см³ в проекции 1–2 зубов.
- С подгруппа – большие дефекты объемом 2 см³ и более в проекции 3 и более зубов.

Согласно данным, представленным в таблице 2.2, чаще всего наблюдали дефекты средних размеров – 59 (43,38%), вторыми по частоте диагностировали малые дефекты – 52 (38,24%), а большие дефекты выявляли в 25 (18,38%) наблюдениях.

Таблица 2.2 – Распределение дефектов челюстей по размеру и локализации

Подгруппы костных дефектов	Исследуемые группы								Всего	
	I группа		II группа		III группа		IV группа			
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Верхняя челюсть	16	11,76	16	11,76	25	18,39	36	26,47	93	68,38
А. Малые	10	7,35	6	4,41	9	6,63	12	8,83	37	27,22
В. Средние	5	3,67	7	5,15	11	8,09	16	11,76	39	28,67
С. Большие	1	0,74	3	2,2	5	3,67	8	5,88	17	12,49
Нижняя челюсть	8	5,88	7	5,16	12	8,83	16	11,75	43	31,62
А. Малые	4	2,94	2	1,48	4	2,94	5	3,67	15	11,03
В. Средние	3	2,2	3	2,2	6	4,41	8	5,88	20	14,69
С. Большие	1	0,74	2	1,48	2	1,48	3	2,2	8	5,9
Всего	24	17,64	23	16,92	37	27,2	52	38,22	136	100

В таблице 2.3 продемонстрировано распределение дефектов челюстей в зависимости от этиологии. Основными причинами образования костных дефектов являлись хронический апикальный периодонтит, периапикальный абсцесс со свищем, радикулярные, фолликулярные и носонебные кисты (рисунок 2.9).

Таблица 2.3 – Распределение дефектов челюстей в зависимости от этиологии

Исследуемые группы и подгруппы	Количество дефектов		Этиология дефектов, код МКБ-10									
			Хронический апикальный периодонтит (K04.5)		Периапикальный абсцесс со свищем (K04.6)		Корневая киста (K04.8)		Фолликулярная киста (K09.03)		Носонебная (резцового канала) киста (K09.12)	
			n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
I группа	24	17,65	10	7,35	4	2,94	9	6,62	1	0,74	0	0
А. Малые	14	10,29	10	7,35	4	2,94	0	0	0	0	0	0
В. Средние	8	5,88	0	0	0	0	7	5,15	1	0,74	0	0
С. Большие	2	1,47	0	0	0	0	2	1,47	0	0	0	0
II группа	23	16,91	7	5,15	1	0,74	14	10,29	1	0,74	0	0
А. Малые	8	5,88	7	5,15	1	0,74	0	0	0	0	0	0
В. Средние	10	7,35	0	0	0	0	10	7,35	0	0	0	0
С. Большие	5	3,68	0	0	0	0	4	2,94	1	0,74	0	0
III группа	37	27,21	11	8,09	2	1,47	21	15,44	1	0,74	2	1,47
А. Малые	13	9,56	11	8,09	2	1,47	0	0	0	0	0	0
В. Средние	17	12,5	0	0	0	0	14	10,29	1	0,74	2	1,47
С. Большие	7	5,15	0	0	0	0	7	5,15	0	0	0	0
IV группа	52	38,24	13	9,56	4	2,94	31	22,8	1	0,74	3	2,21
А. Малые	17	12,50	13	9,56	4	2,94	0	0	0	0	0	0
В. Средние	24	17,65	0	0	0	0	20	14,71	1	0,74	3	2,21
С. Большие	11	8,09	0	0	0	0	11	8,09	0	0	0	0
Всего:	136	100	41	30,14	11	8,09	75	55,15	4	2,94	5	3,68



Рисунок 2.9 – Причины дефектов костной ткани челюстей

В III клинической группе диагностирована невропатия носонебного нерва в результате его компрессии корневой кистой больших размеров в 3 (2,21%) случаях и кистой резцового канала среднего размера в 2 (1,47%) наблюдениях. Невропатия нижнего альвеолярного нерва вследствие его сдавления радикулярной кистой больших размеров выявлена у 2 (1,47%) пациентов. В IV клинической группе компрессию носонебного нерва корневой кистой больших размеров зафиксировали в 3 (2,21%) наблюдениях, кистой резцового канала среднего размера – в 3 (2,21%) случаях. Невропатия нижнего луночкового нерва вследствие сдавления его большой корневой кистой диагностирована у 2 (1,47%) больных.

Для решения поставленных задач, в зависимости от метода пластики ограниченных дефектов костной ткани челюстей, были сформированы две контрольные и две исследуемые клинические группы:

- I группа (контрольная) – 24 (17,65%) пациента, применяли традиционную методику, без использования остеопластических материалов;
- II группа (исследуемая) – 23 (16,91%) пациента, костный дефект заполняли препаратом плазмы крови, богатой факторами роста, в виде фибринового геля;
- III группа (контрольная) – 37 (27,20%) пациентов, пластику костного дефекта производили гранулами остеопластического материала Osteobiol Gen-Os;

– IV группа (исследуемая) – 52 (38,24%) пациента, остеопластику дефекта костной ткани проводили композицией, состоящей из гранул материала Osteobiol Gen-Os и препаратом плазмы, богатой факторами роста.

2.3 Методы обследования пациентов

Обследование пациентов с наличием костных дефектов челюстей является комплексом диагностических мероприятий, направленных на уточнение локализации и размера дефекта, решение вопроса о жизнеспособности и функциональной значимости причинного зуба или зубов, вовлеченных в костную полость, при наличии кистозных образований для выбора наиболее рационального метода лечения в конкретной клинической ситуации.

2.3.1 Общие клинические методы исследования

Каждого участника исследования подвергали процедуре полной диагностики в соответствии с разработанным планом обследования, при этом на начальном этапе происходило выявление и уточнение имеющихся жалоб, затем осуществлялся сбор максимально возможного объема актуальной информации о текущем состоянии здоровья и истории жизни, после чего производился физикальный осмотр. Выбор конкретных лабораторных и инструментальных методов исследования, а также решение о необходимости консультаций смежными специалистами осуществлялось на основе индивидуальных особенностей каждого случая.

Обследование челюстно-лицевой области включало в себя внешний осмотр, осмотр полости рта, пальпацию, инструментальное исследование. Проводили оценку тактильной чувствительности в зоне иннервации нижнего альвеолярного и носонебного нерва. Определяли состояние десны и альвеолярной кости с вестибулярной и оральной стороны. Обращали внимание на состояние слизистой, наличие свищей и образований на слизистой оболочке полости рта, деструкции

наружной и внутренней кортикальных пластинок. Для диагностики общего состояния зубов использовался непосредственный осмотр специалистом, в ходе которого при помощи пальпации и перкуссии устанавливалась качественная картина текущего состояния каждого зуба, его подвижность и степень поражения кариесом, при этом отдельное внимание уделялось зубам, расположенным в проекции дефектов челюстей, поскольку требовалось принятие решения о необходимости проведения операции по удалению одного или нескольких из них.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

Всем пациентам перед оперативным пособием было рекомендовано пройти ряд лабораторных исследований, перечень которых определялся индивидуально, но основную часть составляли: общий анализ крови, коагулограмма, кровь на RW, маркеры гепатита В и С, ВИЧ, общий анализ мочи.

2.3.3 Рентгенологические методы исследования

В целях детального наблюдения за динамикой изменения костной структуры в зоне вмешательства, в том числе для оценки эффективности восстановления дефекта, в частности за счет использованного комплекса из костно-замещающего материала и ПБФР, применялись доступные методы цифрового обследования, такие как дентальная радиовизиография, ортопантомография и конусно-лучевая компьютерная томография (КЛКТ), при этом обследование проводилось в несколько этапов, первый из которых совершался на стадии предоперационной подготовки, а все последующие через трехмесячные, полугодовые и годовые интервалы.

Цифровая дентальная радиовизиография

Радиовизиографию проводили по общепринятой методике, с рентгенологической нагрузкой в зависимости от группы зубов от 0,084 до 0,168 мЗв. Дентальная рентгенография применялась (как самостоятельное исследование)

в случаях малых по размеру дефектов челюстей и в качестве дополнительного метода исследования к ортопантомографии. Используя высокочастотную дентальную рентгеновскую установку MAX70 HF/DC компании CSN Industrie (Италия) (рисунок 2.10), получали четкое 16-битное изображение, которое редактировали и анализировали с помощью программного обеспечения CSN Image (Италия).



Рисунок 2.10 – Высокочастотная дентальная рентгеновская диагностическая установка MAX70 HF/DC (CSN Industrie, Италия)

Ортопантомография

ОПТГ выполняли на цифровой рентгеновской системе Orthophos XG 3D производства компании Sirona (Германия), которая работает в 3D-режиме, что позволяло получать качественные трехмерные изображения с высоким разрешением 100 мкм (рисунок 2.11). Анализ изображений производили при помощи программы Galileos Viewer. По данным ОПТГ изучали взаимоотношение зубных рядов, состояние периодонта, качество выполнения или необходимость проведения эндодонтического лечения. В некоторых случаях ортопантомография использовалась как единственный метод рентгенографии.



Рисунок 2.11 – Рентгеновская система Orthophos XG 3D (Sirona, Германия)

Конусно-лучевая компьютерная томография

КЛКТ выполняли перед лечением и через 3, 6, 12 месяцев после оперативного вмешательства. Компьютерная томография осуществлялась преимущественно на дентальном компьютерном томографе Galileos производства компании Sirona (Германия), KaVo 3D eXam (Корея) (рисунок 2.12).



Рисунок 2.12 – Стоматологический томограф Galileos (Sirona, Германия)

Компьютерные томографы имеют высокую степень оптимизации изображения для достижения максимально высокого качества при минимальной дозе облучения, в пределах 16–90 мкЗв. Данное исследование позволило точно

установить объем и плотность костной ткани, кроме того, была использована возможность точного определения не только форм и размеров любых образований в исследуемых зонах, но и соотносить их расположение относительно других важных структур челюстно-лицевой области.

При помощи инструментов программы Galileos Viewer производили оценку плотности костной ткани до и после оперативного вмешательства. Определяли значение рентгенологической плотности кости интересующих зон в единицах Хаунсфилда. На основании полученных результатов исследования определяли биологический тип костной ткани.

2.4 Используемые аппаратура, инструментарий и материалы

В процессе клинического этапа исследования использовали высокотехнологичную аппаратуру и современные материалы. Оперативные вмешательства, в ходе которых для радикальной санации очага инфекции приходилось удалять костную ткань и производить апексэктомию, проводили с использованием физиодиспенсера Implantmed SI-923 (W&H DentalWerk, Австрия) с водным охлаждением 0,9% раствором хлорида натрия. Для моделирования костного ложа и формирования костной раны применяли набор фрез различных форм и размеров. ПБФР для пациентов II и IV клинических групп изготавливали по технологии PRGF-ENDORET (B.T.I. Biotechnology Institute S.L., Испания) с помощью роторной центрифуги BTI PRFG Sistema IV (B.T.I. Biotechnology Institute S.L., Испания). Остеопластику дефектов челюстей в III и IV клинических группах проводили ксеногенным материалом Osteobiol Gen-Os (TecnoSS, Италия) в виде гранул размером 0,25–1 мм. В качестве шовного материала использовали резорбируемую полифиламентную нить из синтетического сополимера полигликолевой кислоты и полилактида Vicryl (Johnson & Johnson International, Бельгия) и синтетический нерассасывающийся материал Prolene (Ethicon, США) метрического размера 3-0, 4-0, 5-0. На слизистую оболочку полости рта

накладывали П-образные и узловые швы, которые удаляли на 10–14 сутки после операции.

2.5 Методика оперативного вмешательства

Перед началом хирургического вмешательства определяли общее состояние пациента, которое оценивалось по показателям пульса и давления, а также по состоянию кожи и доступных к осмотру поверхностей слизистых оболочек, при этом параллельно проводилась пальпация регионарных лимфатических узлов и осмотр ротовой полости. Если диагностировалось острое инфекционное заболевания операцию переносили до полного выздоровления пациента.

При необходимости перед оперативным вмешательством проводили эндодонтическое лечение и пломбирование корневых каналов сохраняемых зубов.

В зависимости от основного диагноза оперативное вмешательство производили согласно утвержденным клиническим рекомендациям по общепринятой методике. В случаях выявления хронического апикального периодонтита (K04.5) или периапикального абсцесса со свищем (K04.6) проводили экстракцию причинного зуба или апексэктомию с гранулемэктомией, с последующим кюретажем костной полости. При наличии корневых (K04.8), фолликулярных (K09.03) и носонебных (K09.12) кист проводили цистэктомию по методу Partsch-II с сохранением или удалением зубов, находящихся в проекции кистозного образования. Далее, в зависимости от клинической группы, выполнялась костная пластика образовавшегося дефекта челюсти в соответствии со следующим алгоритмом:

- для I группы использовался метод заполнения дефекта сгустком крови;
- для II группы использовался метод применения препарата ПБФР в виде геля;
- для III группы применяли метод костной пластики гранулированным ксенографтом;
- для IV группы использовался метод остеопластики композицией из ПБФР и гранул ксеногенного материала Osteobiol Gen-Os.

Пациентам I контрольной клинической группы выполнено 24 оперативных вмешательства, в 10 случаях выполнена апексэктомия с гранулемэктомией (рисунок 2.13), в 4 наблюдениях – экстракция зубов с цистэктомией (рисунок 2.14), 10 больным проведена цистэктомия по классической методике с сохранением зубов.

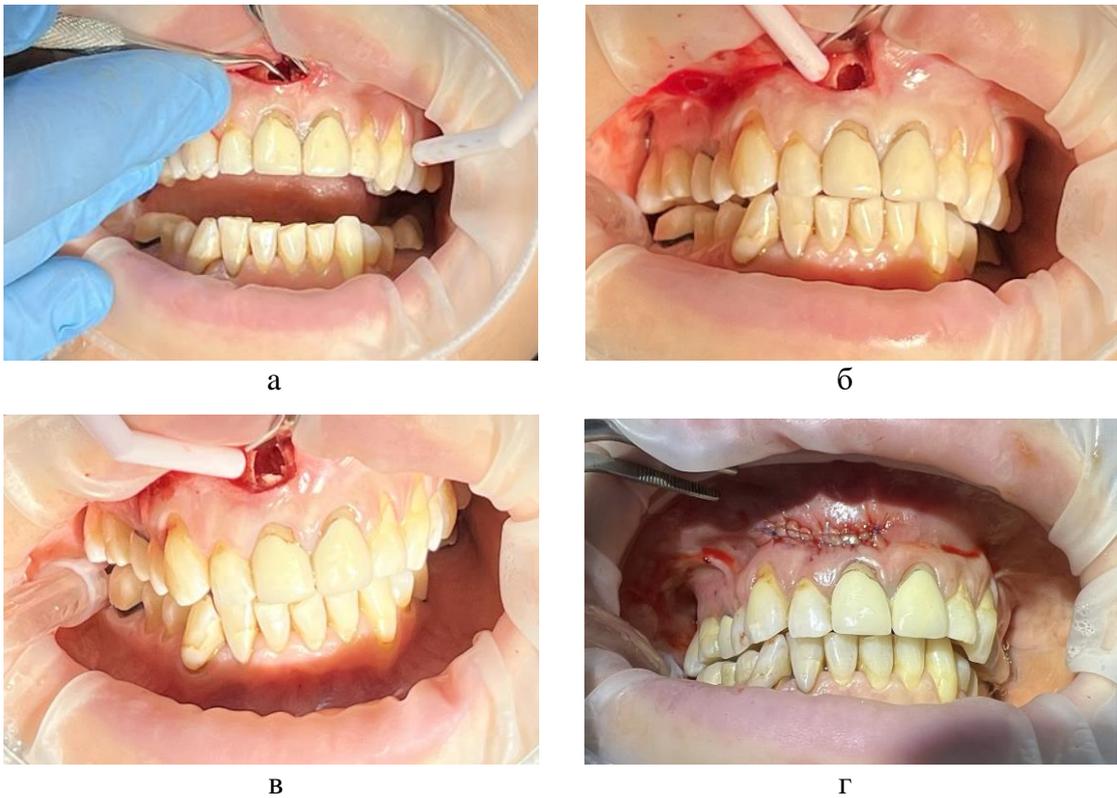


Рисунок 2.13 – Этапы проведения оперативного вмешательства у пациента I группы А подгруппы: а) отслоен слизисто-надкостничный лоскут, б) проведена апексэктомия и гранулемэктомия, в) выполнено ретроградное пломбирование корневого канала, г) слизисто-надкостничный лоскут уложен на место и фиксирован непрерывным швом по Reverdin

Перед началом хирургического вмешательства проводилась инфильтрационная и/или проводниковая анестезии, которая осуществлялась 4% раствором артикаина гидрохлорида и раствором адреналина в пропорции 1ед. на 100000 ед. анестетика соответственно, доза инъекции составляла от 1,7 до 5,1 мл. Далее производили внутрибороздковый или дугообразный разрез слизистой оболочки в проекции причинного зуба или зубов с формированием

трапециевидного слизисто-надкостничного лоскута. С помощью распатора лоскут отслаивали, скелетировали наружную кортикальную пластинку альвеолярного отростка (части) челюсти. В проекции верхушек корней зубов шаровидным бором на малых оборотах с охлаждением производили трепанацию наружной кортикальной пластинки. Резекцию верхушки корня проводили фиссурным бором перпендикулярно оси корня зуба. После удаления резецированной верхушки корня кюретажной ложкой удаляли гранулему или оболочку кисты. Фрезой сглаживали острые костные края и поверхность отпила корня. Корневые каналы ретроградно пломбировали материалом на основе минерал триоксид агрегата (МТА). В случае экстракции причинных зубов выполняли кюретаж лунки. Рану промывали 3% раствором перекиси водорода и 0,05% водным раствором хлоргексидина биглюконата. Костная рана заполнялась сгустком крови. Слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место, фиксировали узловыми и П-образными швами хирургической нитью Prolene или Vicryl 3-0 и 4-0. Гемостаз выполняли по ходу операции.



а



б



в



г

Рисунок 2.14 – Этапы проведения оперативного вмешательства у пациента I группы Б подгруппы: а) произведен фестончатый разрез по сосочковой линии, б) произведена экстракция зубов и цистэктомия, в) лунки ушиты X-образными швами, г) зафиксирована временная мостовидная конструкция

Больным II исследуемой клинической группы выполнено 23 операции, в 7 наблюдениях проведена апексэктомия с гранулемэктомией, в 1 случае выполнена экстракция зуба и цистэктомия, 15 пациентам произведена цистэктомия по классическому методу с сохранением зубов. Операции выполняли по вышеописанной методике для I клинической группы. Костную полость заполняли препаратом ПБФР в виде геля, приготовленным по технологии PRGF-ENDORET.

Для этого непосредственно перед оперативным вмешательством производили забор крови из срединной локтевой вены в одноразовые пластиковые пробирки емкостью 4,5 мл, содержащие 3,8% раствор цитрата натрия. Объем необходимой крови рассчитывали в зависимости от размера дефекта, в среднем 5 мл на 1 см³. После центрифугирования крови на роторной центрифуге BTI PRFG Sistema IV в течение восьми минут на скорости 2400 об/минуту форменные элементы крови выпадали в осадок, надосадочная плазма, в свою очередь, разделялась на 3 фракции: верхнюю, содержащую минимальное количество тромбоцитов, среднюю, в которой количество тромбоцитов соответствовало их концентрации в периферической крови, и нижнюю с самым высоким содержанием тромбоцитов.

Для остеопластики использовали нижнюю фракцию, которую при помощи дозатора перемещали в стерильную стеклянную емкость необходимого размера, затем плазму активировали 10% раствором хлорида кальция в соотношении 50 мкл на 1 мл, тщательно перемешивали. В течение 10–15 минут формировался гель, который помещали в зону дефекта (рисунки 2.15–2.16).

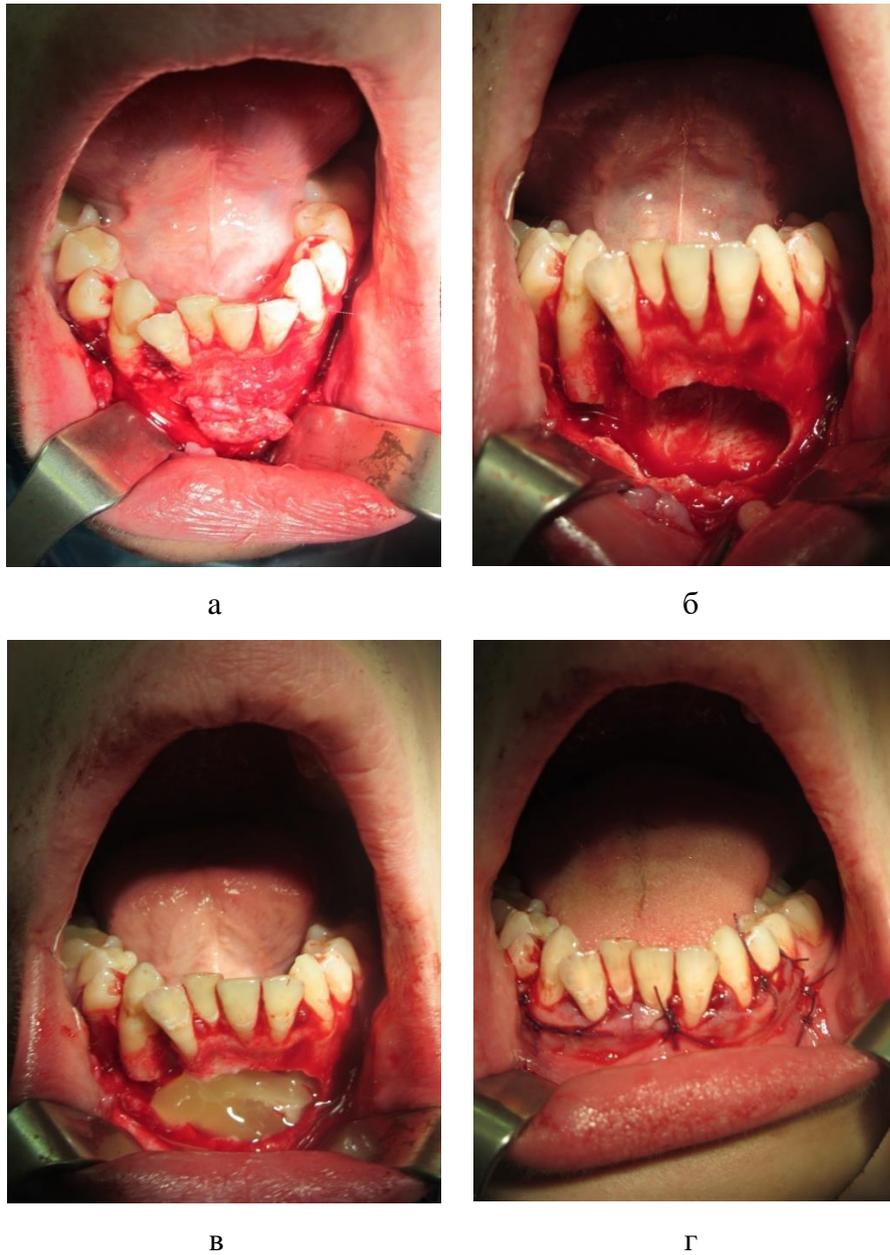


Рисунок 2.15 – Этапы пластики костного дефекта нижней челюсти пациента II группы С подгруппы: а) вид радикулярной кисты после отслаивания слизисто-надкостничного лоскута, б) костное ложе после удаления радикулярной кисты, в) в костную полость помещен препарат ПБФР в виде геля, г) слизисто-надкостничный лоскут уложен на место и фиксирован узловыми и П-образными швами

Слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место и фиксировали узловыми и П-образными швами, гемостаз определяли по ходу оперативного вмешательства.

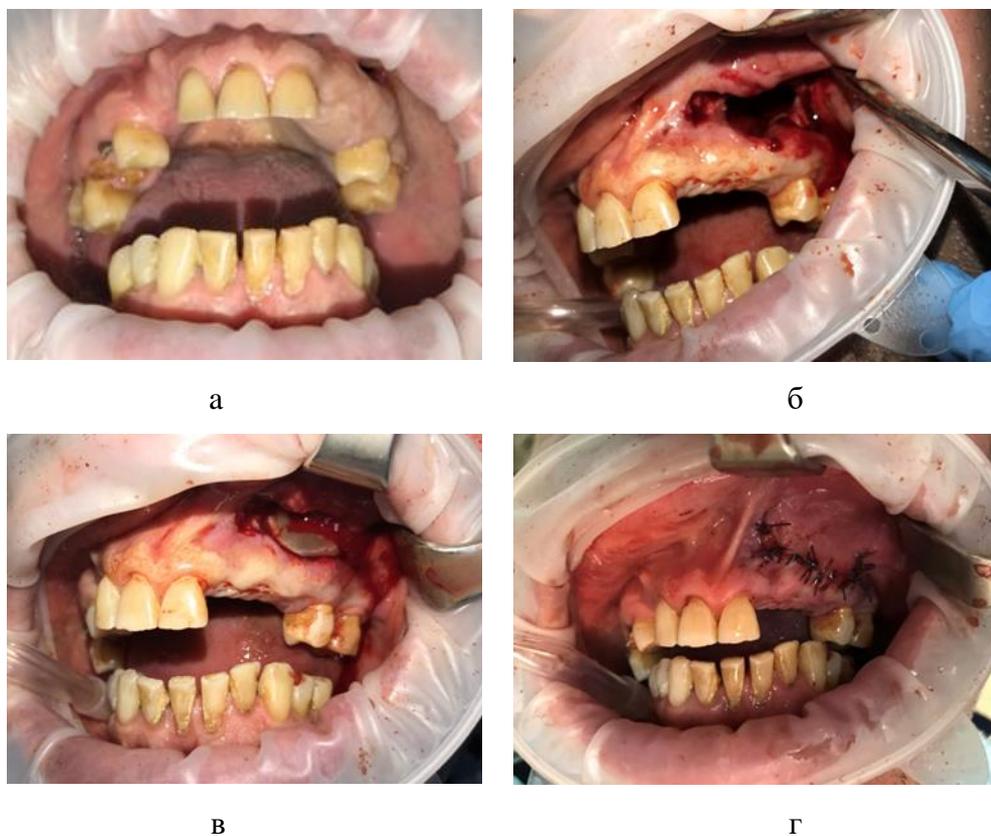


Рисунок 2.16 – Этапы проведения оперативного вмешательства у пациента II группы С подгруппы: а) осмотр полости рта, б) цистэктомия, в) в костную полость помещен препарат ПБФР в виде геля, г) слизисто-надкостничный лоскут уложен на место и фиксирован узловыми и П-образными швами

Пациентам III контрольной клинической группы выполнено 37 оперативных вмешательств, в 11 случаях выполнена апексэктомия с гранулемэктомией, в 1 наблюдении выполнена экстракция зуба с цистэктомией, 24 больным проведена цистэктомия по классической методике с сохранением зубов. Хирургическое лечение проводили по вышеописанной методике для I и II клинических групп. Остеопластику производили костнопластическим материалом Osteobiol Gen-Os в виде гранул размером 0,25–1 мм, предварительно смешанными с 0,9% раствором

натрия хлорида. Слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место и фиксировали узловыми и П-образными швами, гемостаз выполняли по ходу оперативного вмешательства (рисунок 2.17).

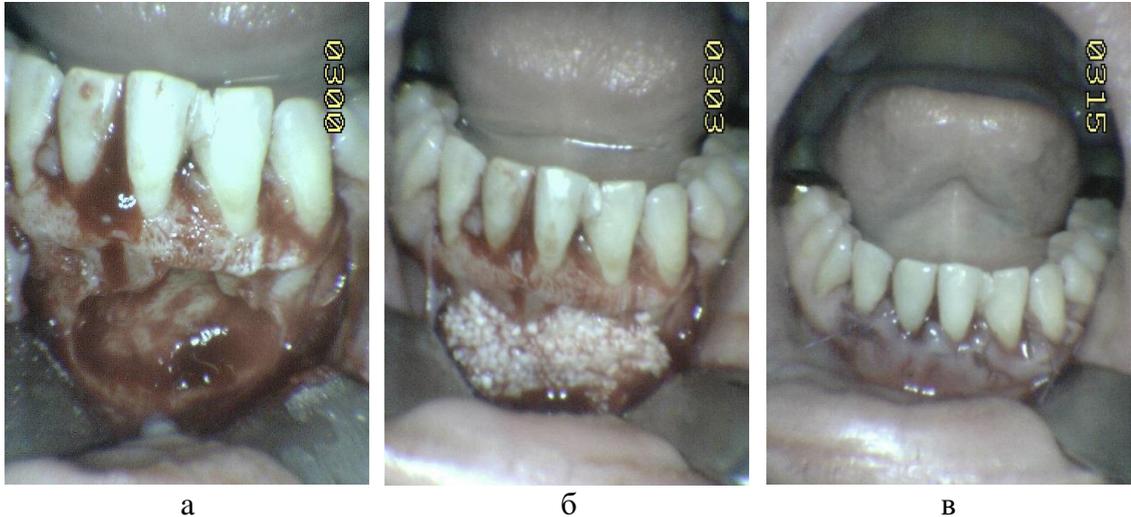


Рисунок 2.17 – Этапы костной пластики у пациента III группы С подгруппы:
а) костная полость после удаления радикулярной кисты, б) в костную полость помещен материал Osteobiol Gen-Os, в) слизисто-надкостничный лоскут уложен на место и фиксирован узловыми и П-образными швами

Больным IV исследуемой клинической группы выполнено 52 операции, в 13 наблюдениях проведена апексэктомия с гранулемэктомией, в 4 случаях выполнена экстракция зуба с цистэктомией, 35 пациентам произведена цистэктомия по классической методике с сохранением зубов.

Пациентам IV клинической группы перед проведением костной пластики производили изоляцию сосудисто-нервного пучка и мягких тканей аутологичной фибриновой мембраной, приготовленной по технологии PRGF-ENDORET. Пластику костного дефекта выполняли композицией, состоящей из ПБФР, и материалом Osteobiol Gen-Os в виде гранул размером 0,25–1,0.

Изготовление препарата плазмы крови, богатой факторами роста, проводили по технологии PRGF-ENDORET, с этой целью перед оперативным вмешательством проводили забор крови из срединной локтевой вены в одноразовые пластиковые

пробирки емкостью 4,5 мл, содержащие 3,8% раствор цитрата натрия. Кровь центрифугировали в течение 8 минут на скорости 2400 оборотов в минуту, полученную надосадочную жидкость дозатором выбирали и переносили в разные стеклянные емкости в зависимости от фракции. Вначале богатую тромбоцитами нижнюю фракцию крови переливали в стерильную стеклянную емкость, после чего, для активации тромбоцитов, в нее добавляли 10% раствор хлорида кальция, пропорция составлялась исходя из расчета 50 мкл на каждый миллилитр препарата и добавляли, тщательно перемешивая, гранулы Osteobiol Gen-Os. (рисунок 2.18).

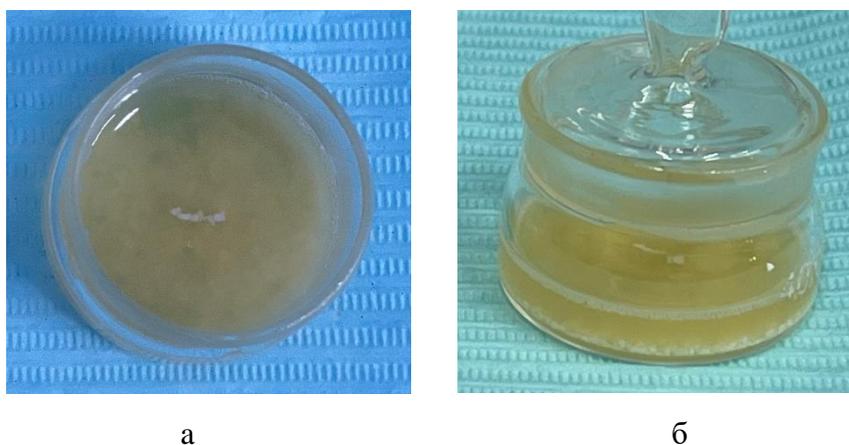


Рисунок 2.18 – Композиция, состоящая из ПБФР и остеопластического материала Osteobiol Gen-Os: а) вид сверху, б) вид сбоку

Верхнюю и среднюю фракцию использовали для приготовления аутологичной фибриновой мембраны, для этого плазму из пробирок перемещали в стерильные стеклянные стаканчики диаметром 40, 50 и 60 мм и активировали 10% раствором хлорида кальция в соотношении 50 мкл на 1 мл (рисунок 2.19).



Рисунок 2.19 – Фибриновая мембрана в стеклянном стаканчике диаметром 40 и 50 мм

При ушивании послеоперационной раны на область дефекта наружной кортикальной пластинки укладывали фибриновую мембрану и закрывали слизисто-надкостничным лоскутом, который предварительно мобилизовали. Лоскут фиксировали узловыми и П-образными швами, контролируя, чтобы в послеоперационную рану не выдавалась фибриновая мембрана. Гемостаз производили по ходу операции (рисунки 2.20–2.21).

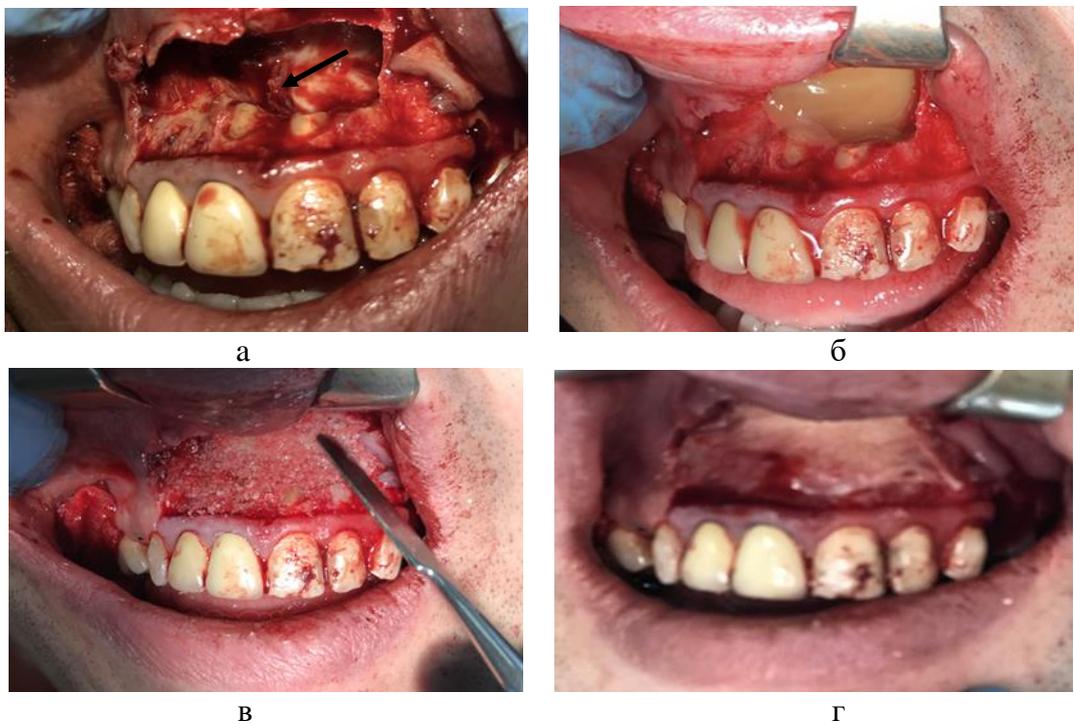


Рисунок 2.20 – Этапы проведения оперативного вмешательства у пациентов IV группы С подгруппы: а) вид костного дефекта после удаления радикулярной

кисты (носонебный нерв), б) изоляция сосудисто-нервного пучка аутологичной фибриновой мембраной, в) в костную полость помещена композиция из гранул материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР, г) область аугментации закрыта фибриновой мембраной.

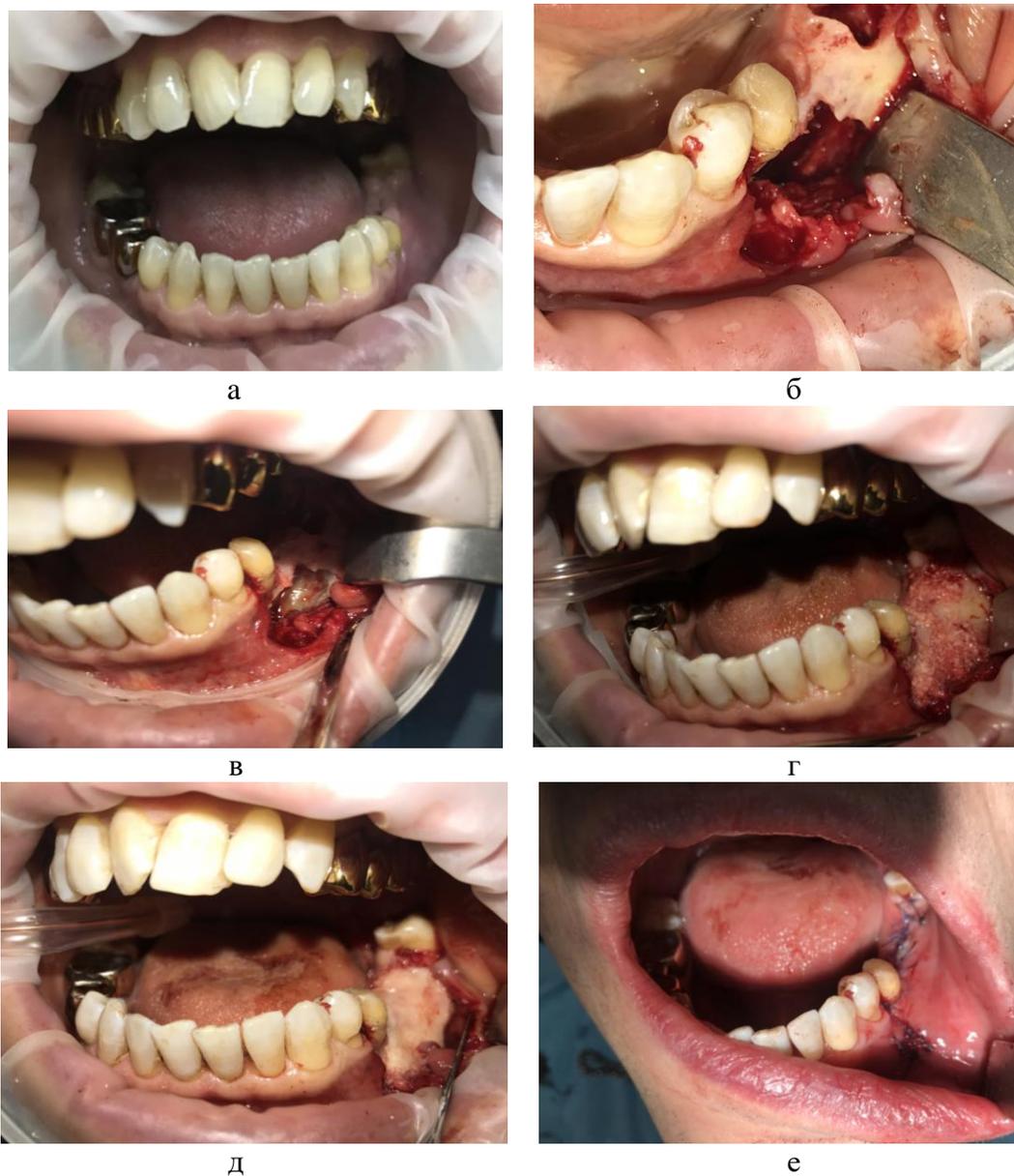


Рисунок 2.21 – Этапы проведения оперативного вмешательства у пациентов IV группы С подгруппы: а) осмотр полости рта, б) цистэктомия, визуализация сосудисто-нервного пучка, в) изоляция сосудисто-нервного пучка аутологичной фибриновой мембраной, г) в костную полость помещена композиция, состоящая из гранул материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР, д) область аугментации закрыта

фибриновой мембраной; е) слизисто-надкостничный лоскут уложен на место и фиксирован узловыми и П-образными швами.

В послеоперационном периоде пациентам назначали антибактериальные, противовоспалительные и антигистаминные препараты в средней терапевтической дозе. Было рекомендовано проведение туалета полости рта растворами антисептиков и нанесение на область послеоперационной раны геля «Метрогил Дента» или бальзама «Асепта». Назначали щадящую диету и локальную гипотермию оперированных участков в течение 3 суток после хирургического вмешательства по 10–15 минут каждый час. Осмотр больных проводили на 1, 3, 5, 7 сутки, снятие швов осуществляли на 10–14 сутки после хирургического вмешательства. Рентгенологические исследования производили через 3, 6 и 12 месяцев после операции.

2.6 Методы статистической обработки материала

Для формирования таблиц, содержащих значения показателей пациентов и экспериментальных животных, использовалась программа Microsoft Office Excel 2013 компании Microsoft (США). Математическую и статистическую обработку полученных в процессе исследования данных проводили при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 21.0, кроме этого, анализ некоторых данных в нашем исследовании проводился на базе отдельных модулей программы Statistica версии 13.3, включая описательные статистики, которые предоставляли первичное понимание распределения и основных характеристик данных, в частности использовались специфические статистические тесты для углубленного изучения. Критерий Колмогорова-Смирнова помог проверить гипотезу о нормальности распределения данных, что является критически важным для выбора подходящих аналитических методов. Вместе с тем мы применяли t-критерий Стьюдента для сравнения средних двух независимых групп, что отлично подходит при соблюдении предположения о нормальности распределения данных в группах.

В случаях, когда данные не соответствовали этому критерию, использовали непараметрические методы, такие как критерий U-Манна-Уитни для двух независимых выборок, а для более сложных случаев сравнения трёх и более групп - критерий Краскела-Уоллиса. Для анализа повторных измерений в одной группе применялся критерий Фридмана, а для анализа связанных выборок - критерий МакНемара, что позволило обеспечить надежность конечных результатов.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

В данной главе представлены результаты, полученные в ходе проведения экспериментального этапа диссертационной работы. Для изучения процесса репарации костной ткани после пластики дефектов теменной кости исследуемыми материалами экспериментальным животным проводили осмотр, анализ лучевых и гистологических методов исследований.

3.1 Результаты лучевой диагностики

На 30, 60, 90 сутки экспериментальным животным проводили компьютерную томографию. Полученные изображения обрабатывали при помощи программ RadiAnt DICOM Viewer и Vidar Dicom Viewer 3.1, производили коррекцию яркости изображения, масштабирование, измеряли анатомические структуры, проводили цифровую денситометрию и 3D-моделирование.

У экспериментальных животных в I контрольной группе регенерация протекала в естественных условиях посредством организации кровяного сгустка. При измерении диаметра (D) и глубины (H) дефектов костной ткани теменных костей животных на 30 сутки после оперативного вмешательства получили среднее значение диаметра – 6,3 мм, глубины – 1,55 мм (рисунок 3.1 а), на 60 сутки среднее значение диаметра составило 6,0 мм, а глубины – 1,55 мм (рисунок 3.1 б), на 90 сутки динамики практически не наблюдали, диаметр равнялся 6,0 мм, глубина – 1,5

мм (рисунок 3.1 в). Через 90 суток после оперативного вмешательства у всех животных определялся искусственно созданный дефект теменной кости, костная ткань располагалась преимущественно по периферии (рисунок 3.2).

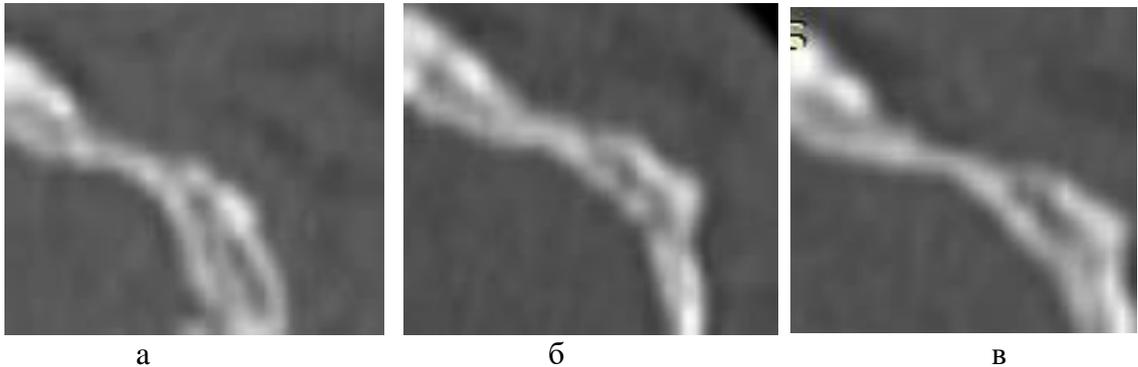


Рисунок 3.1 – Компьютерная томография теменных костей экспериментального животного из I группы после оперативного вмешательства на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

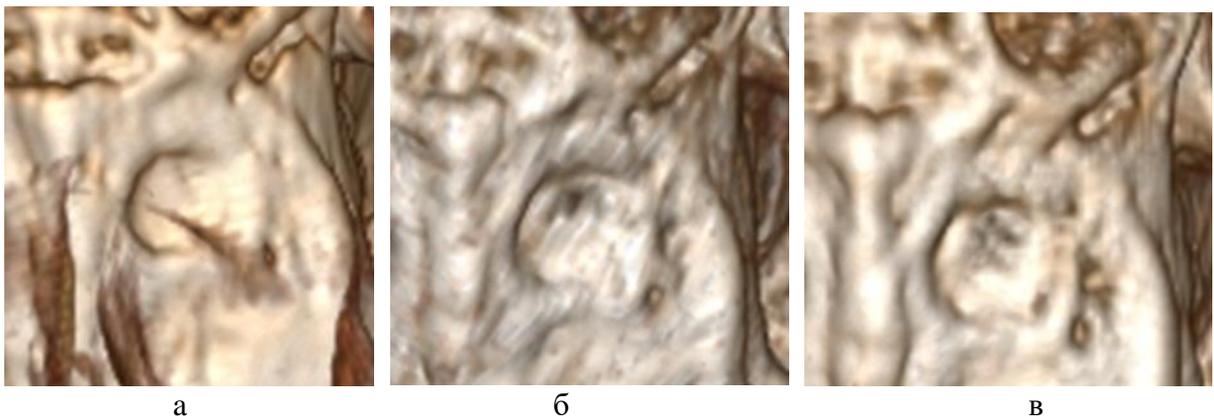


Рисунок 3.2 – Компьютерное 3D-моделирование срезов теменных костей экспериментального животного из I группы. Определяется искусственный дефект кости на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

Для проведения качественной оценки процесса неоостеогенеза использовали показания компьютерной денситометрии пристеночных участков костного дефекта, измеряли плотность новообразованной костной ткани в четырех точках, из них две по краям и две в области нижней стенки дефекта. Через 30 дней после операции среднее значение плотности костной ткани теменных костей у животных

I группы составило 176,75 HU (единиц Хаунсфилда) (рисунок 3.3 а), на 60 день – 157,25 HU (рисунок 3.3 б), на 90 день – 155,25 HU (рисунок 3.3 в). Полученная рентгенологическая картина характеризовалась динамическим снижением плотности костной ткани с нарушением ее архитектоники, что интерпретировалось как нарушение нормальной репарации кости в проекции дефекта.

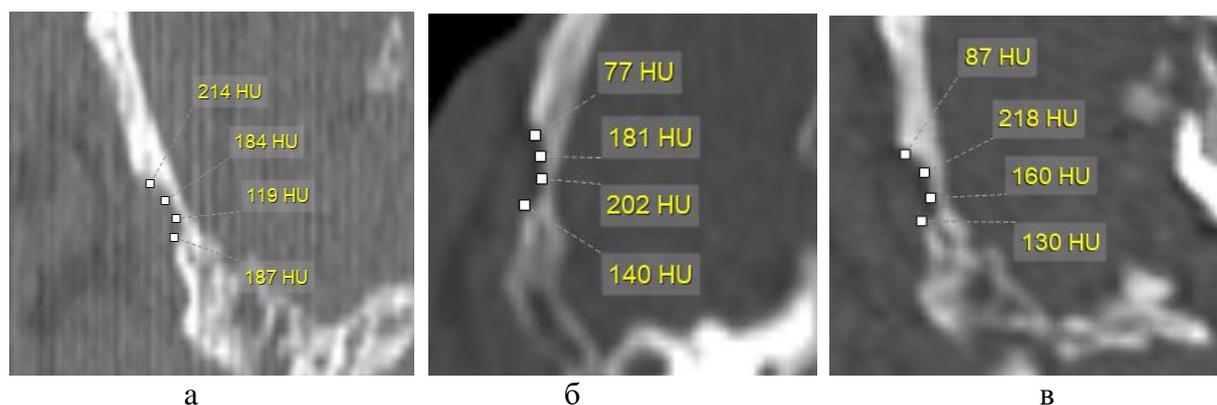


Рисунок 3.3 – Компьютерная денситометрия теменных костей экспериментального животного из I группы после оперативного вмешательства на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

Аналогично проводили анализ процесса регенерации у экспериментальных животных второй группы, в которой для пластики ограниченного дефекта костной ткани использовали фибриновый гель, приготовленный по технологии PRGF-ENDORET. У животных II группы объем новообразованной кости незначительно превышал аналогичные показатели в I экспериментальной группе, костная ткань располагалась по краям костной полости. Средний размер дефекта на 30 сутки после операции составил 5,75 мм в диаметре и 1,6 мм в глубину (рисунок 3.4 а), на 60 сутки – 5,5 мм в диаметре и 1,55 мм в глубину (рисунок 3.4 б). Следует отметить тот факт, что и во второй группе на 90 сутки после хирургического вмешательства у всех животных визуализировали ранее нанесенный дефект (рисунок 3.5), средний размер которого составлял 5,3 мм в диаметре и 1,45 мм в глубину.

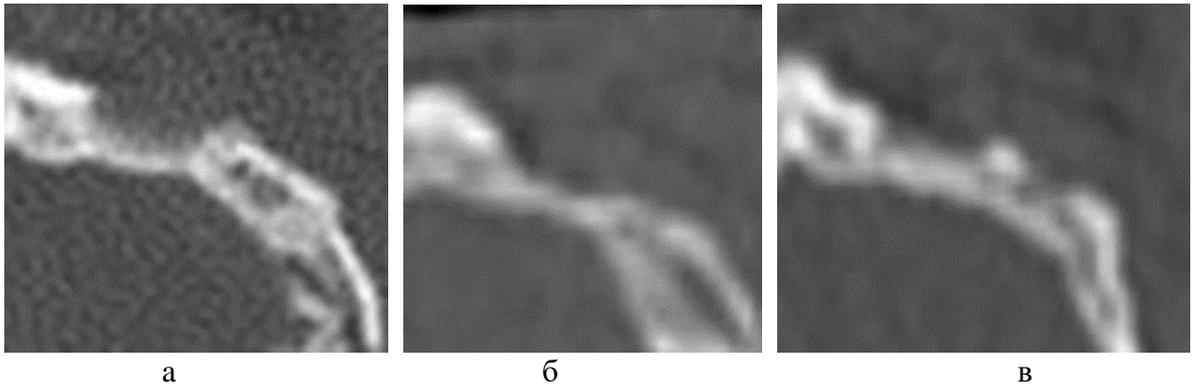


Рисунок 3.4 – Компьютерная томография теменных костей экспериментального животного из II группы после оперативного вмешательства на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

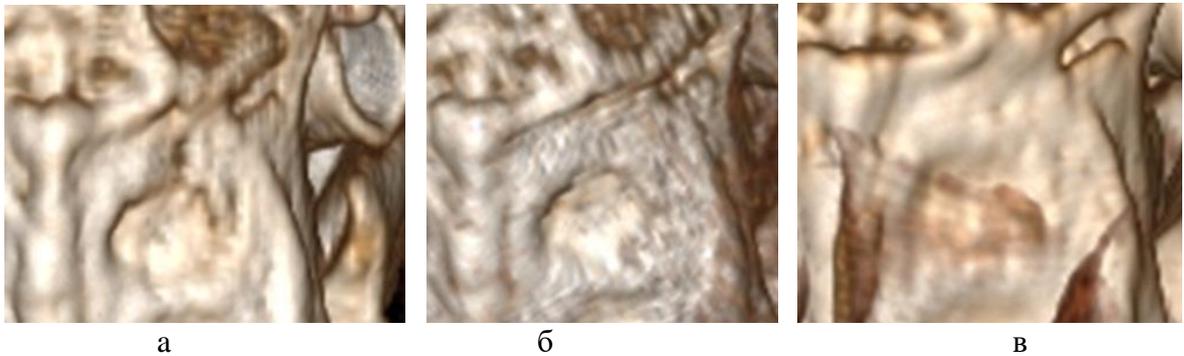


Рисунок 3.5 – Компьютерное 3D-моделирование срезов теменных костей экспериментального животного из II группы. Определяется искусственный дефект кости на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

Во второй группе компьютерную денситометрию дефектов костной ткани теменных костей проводили по тем же принципам, что и в первой группе. Согласно полученным результатам, на 30 сутки после операции среднее значение радиоинтенсивности составило 229,75 HU (рисунок 3.6 а), на 60 сутки – 209,5 HU (рисунок 3.6 б), на 90 сутки – 230,75 HU (рисунок 3.6 в). Сравнив динамику показателей плотности костной ткани теменных костей у экспериментальных животных I контрольной и II исследуемой экспериментальных групп в различные точки фиксации, можно констатировать нарушение процессов репаративной регенерации в обеих группах, но средние показатели плотности костной ткани

были выше во второй экспериментальной группе, что является результатом воздействия факторов роста на процесс остеорепарации в области дефекта.

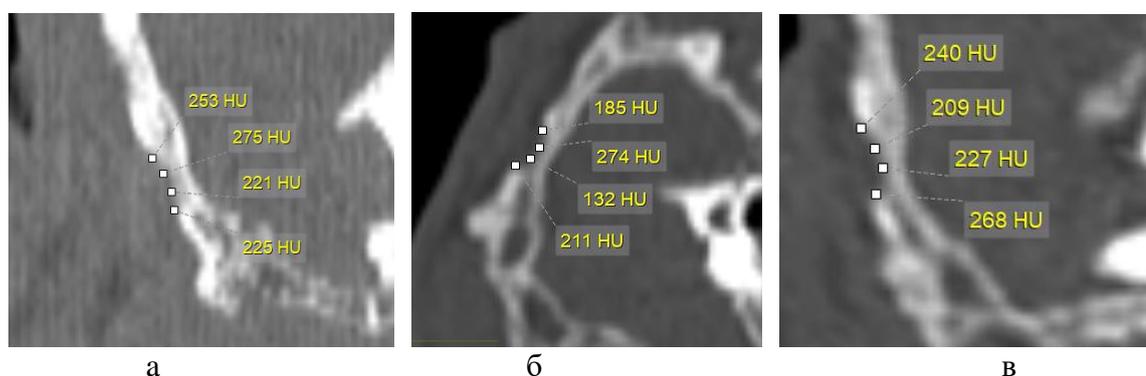


Рисунок 3.6 – Компьютерная денситометрия теменных костей экспериментального животного из II группы после оперативного вмешательства на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

В третьей контрольной экспериментальной группе пластику теменных костей проводили костнопластическим материалом Osteobiol Gen-Os. В результате измерения объема костной ткани в зоне аугментации на 30 сутки после оперативного вмешательства получили среднее значение диаметра, равное 2,6 мм, и глубины – 1,55 мм (рисунок 3.7 а), на 60 сутки диаметр составлял 2,4 мм, а глубина – 1,45 мм (рисунок 3.7 б), через 90 дней после операции среднее значение диаметра и глубины изменилось не значительно – 2,25 мм и 1,25 мм соответственно (рисунок 3.7 в).

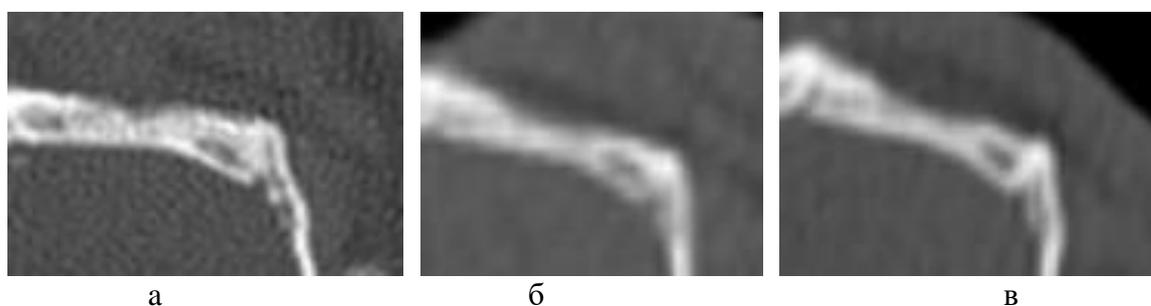


Рисунок 3.7 – Компьютерная томография теменных костей экспериментального животного из III группы после оперативного вмешательства на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

У всех кроликов через 90 суток визуализировались следы ранее нанесенного дефекта, что свидетельствовало о частичной резорбции костнопластического материала в области аугментата с наличием явления неоконченной регенерации (рисунок 3.8).



Рисунок 3.8 – Компьютерное 3D-моделирование срезов теменных костей экспериментального животного из III группы. Определяется искусственный дефект кости на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

По сравнению с первой и второй группой объем новообразованной костной ткани третьей группе превалировал, однако относительно дефекта вновь образованная костная ткань была распределена неравномерно.

Компьютерная денситометрия зоны аугментации в проекции наружной кортикальной пластинки теменных костей у животных третьей группы проводилась по аналогии с другими экспериментальными группами. Средний показатель радиоинтенсивности через 30 дней после операции равнялся 307 HU (рисунок 3.9 а), через 60 дней фиксировали понижение среднего значения плотности костной ткани до 276,25 HU (рисунок 3.9 б), на 90 суток средний показатель радиоинтенсивности составил 335,25 HU (рисунок 3.9 в). Согласно полученным данным, можно констатировать, что использование остеопластического материала у экспериментальных животных третьей группы привело к эффективному замещению ограниченных дефектов костной ткани теменных костей по сравнению с другими группами. В ходе экспериментального исследования выявлено, что новообразованная костная ткань была неравномерно

распределена относительно дефекта, отмечены участки разряжения, особенно в проекции краев дефекта, что указывало на частичную резорбцию костного материала.

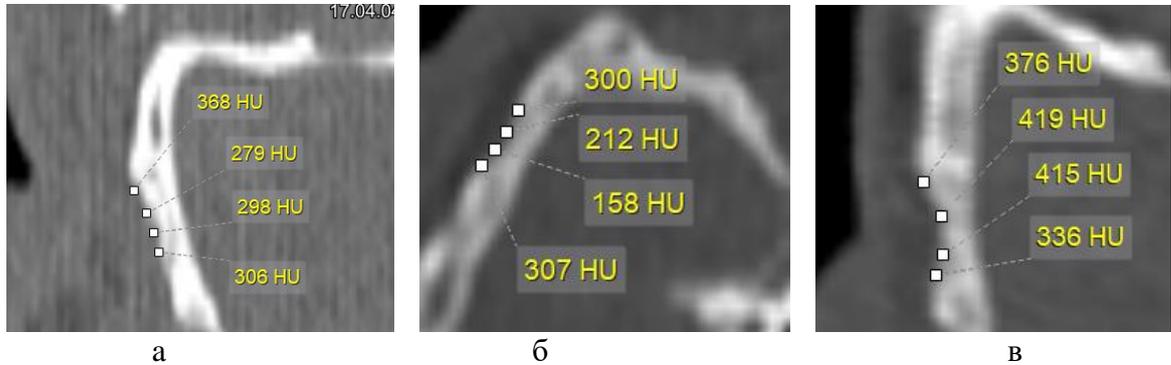


Рисунок 3.9 – Компьютерная денситометрия теменных костей

экспериментального животного из III группы после оперативного вмешательства на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

Количественные показатели объема новообразованной костной ткани, полученные при проведении компьютерной томографии теменных костей животных четвертой экспериментальной группы исследования, показали, что в зоне аугментации через 30 дней после оперативного вмешательства среднее значение диаметра дефекта составило 1,8 мм, глубины – 1,3 мм (рисунок 3.10 а), на 60 сутки диаметр уменьшился до 1,5 мм, а глубина – 1,05 мм (рисунок 3.10 б). Через 90 дней после хирургического вмешательства искусственный дефект при 3D-моделировании срезов теменных костей практически не визуализировался (рисунок 3.11), однако наблюдали точеный дефект наружной кортикальной пластинки размерами 1,3 мм в диаметре и 0,8 мм в глубину (рисунок 3.10 в), который появился вследствие частичной резорбции гранул костнопластического материала.

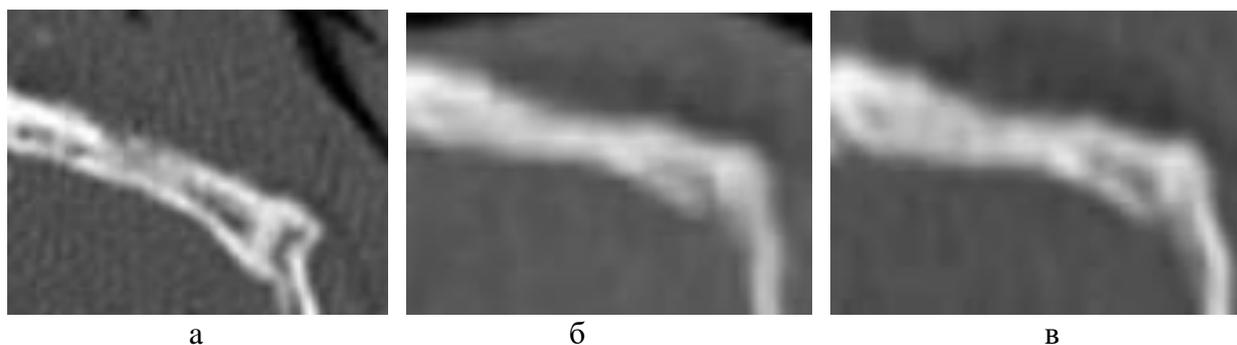


Рисунок 3.10 – Компьютерная томография теменных костей экспериментального животного из IV группы после оперативного вмешательства на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

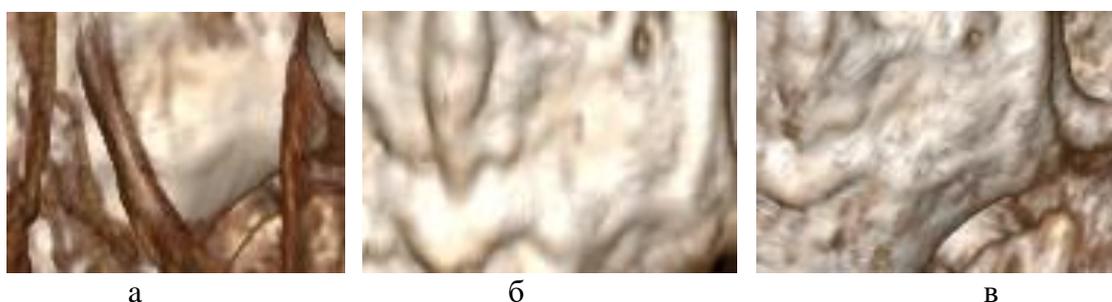


Рисунок 3.11 – Компьютерное 3D-моделирование срезов теменных костей экспериментального животного из IV группы на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

Компьютерную денситометрию экспериментальным животным четвертой группы проводили аналогично другим группам. Через 30 дней после операции среднее значение радиоинтенсивности костной ткани в зоне аугментации было равно 351,75 HU (рисунок 3.12 а), на 60 сутки плотность новообразованной кости была выше, чем в других экспериментальных группах и составила 326,5 HU (рисунок 3.12 б). Именно в IV группе исследования, через 90 дней после оперативного вмешательства фиксировали самые высокие показатели оптической плотности костного регенерата, со средним значением равным 464,25 HU (рисунок 3.12 в).

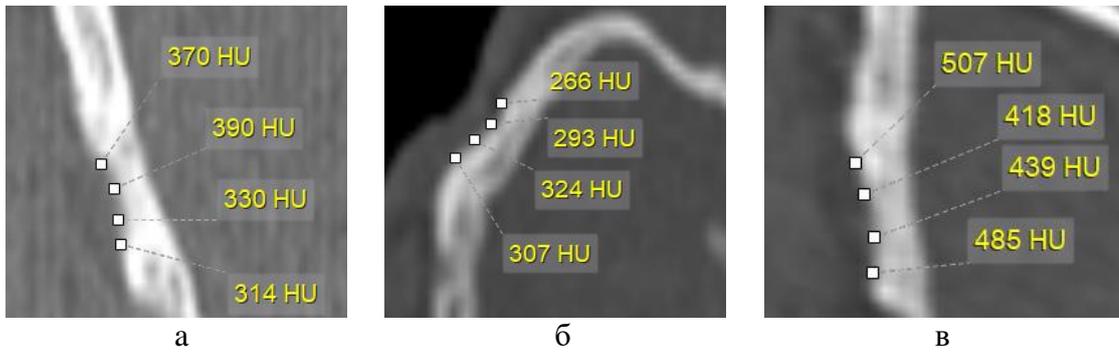


Рисунок 3.12 – Компьютерная денситометрия теменных костей экспериментального животного из IV группы после оперативного вмешательства на 30 сутки (а), 60 сутки (б), 90 сутки (в)

3.2 Результаты гистологического исследования

В данном разделе представлены результаты гистологического исследования, полученные в ходе проведения экспериментального этапа диссертационной работы.

В послеоперационном периоде животные находились под наблюдением, проводилась антибактериальная терапия, антисептическая обработка послеоперационной раны. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений во всех наблюдениях, послеоперационные раны заживали первичным натяжением, швы снимали на 10–14 сутки.

3.2.1 Оценка традиционного метода лечения

Морфологическое исследование гистологических срезов костной ткани в проекции дефекта теменной кости у экспериментальных животных I контрольной группы через 30 суток после операции показало, что область дефекта преимущественно была заполнена грануляционной тканью (рисунок 3.13). На 60 сутки после хирургического вмешательства грануляционная ткань внутри дефекта замещалась фиброзной тканью с незначительным количеством остеобластов и элементами новообразованной костной ткани (рисунок 3.14).

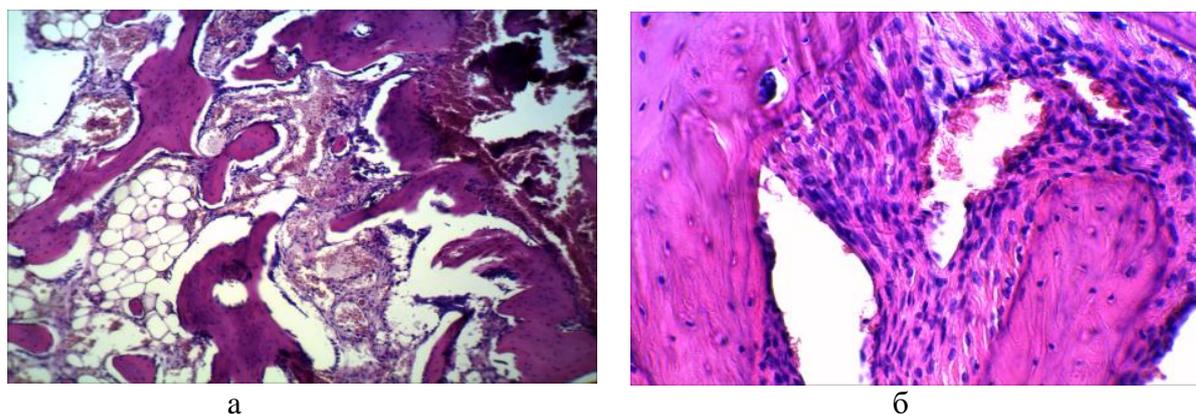


Рисунок 3.13 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из I группы на 30 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

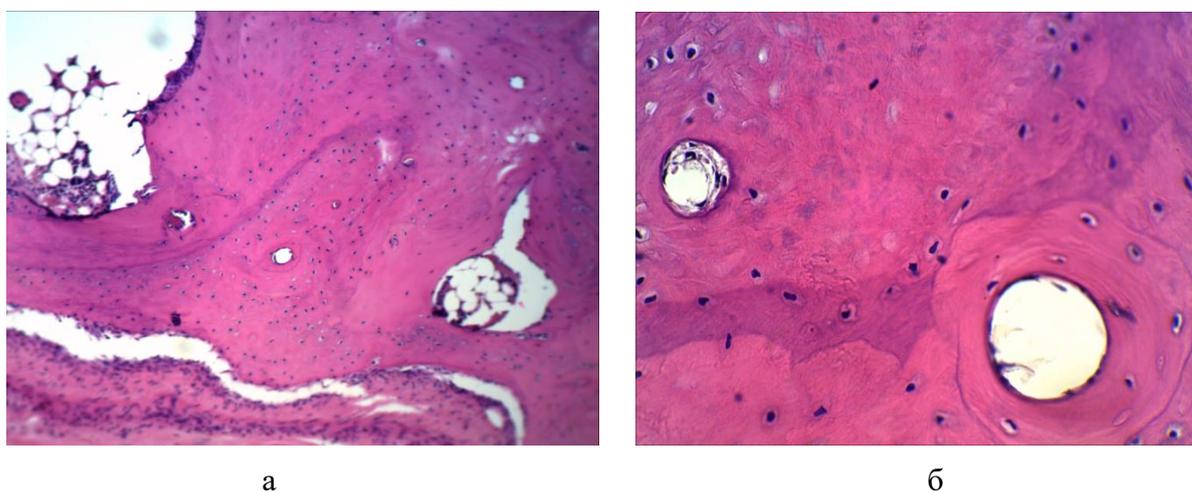


Рисунок 3.14 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из I группы на 60 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

Через 90 дней после оперативного вмешательства наблюдалась картина фибро- и ангиогенеза, визуализировались участки соединительной ткани с тонкими, хаотично расположенными коллагеновыми волокнами и новообразованными кровеносными сосудами (рисунок 3.15).

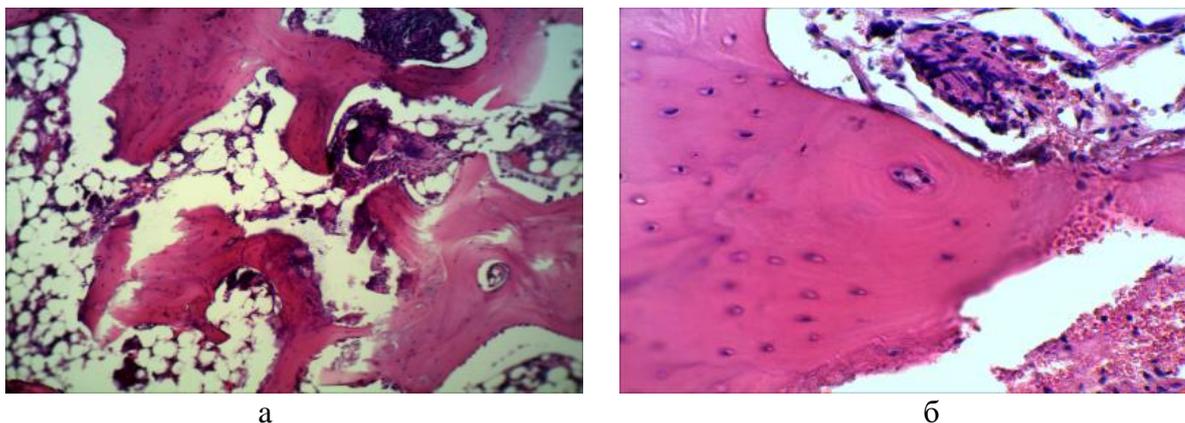


Рисунок 3.15 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из I группы на 90 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

Клеточный состав соединительной ткани во всех наблюдениях представлен фиброцитами и фибробластами. Грубоволокнистая костная ткань визуализировалась в пристеночных участках костного дефекта. Гистологически выявлены остеоны пластинчатой костной ткани, ориентированные перпендикулярно и вдоль по отношению к дефекту. Просматривались костные пластинки, крупные костные полости и костные каналы, в составе которых находились остеобласты, остеокласты и единичные макрофаги. В пластинчатой костной ткани, расположенной ближе к центру костного дефекта, выявлены процессы пролиферации и дегенерации (остеомалация и резорбция) с признаками незначительной воспалительной инфильтрации, представленной нейтрофильно-макрофагальными клетками. Данную морфологическую картину можно объяснить наличием гранулематозного воспалительного процесса в зоне костного дефекта, который создавал препятствие костеобразованию. Даже на 90 сутки искусственно созданный костный дефект определялся на фоне здоровой костной ткани [44].

3.2.2 Оценка применения фибринового геля из ПБФР

При микроскопии на 30 сутки после операции в зоне дефекта определялся фрагмент пластинчатой костной ткани, представленный обломками костных

трабекул неправильной формы с остеоцитами, костномозговыми полостями, заполненными преимущественно жировой тканью и умеренным количеством клеток миелоцитарного и лимфоцитарного ряда (рисунок 3.16).

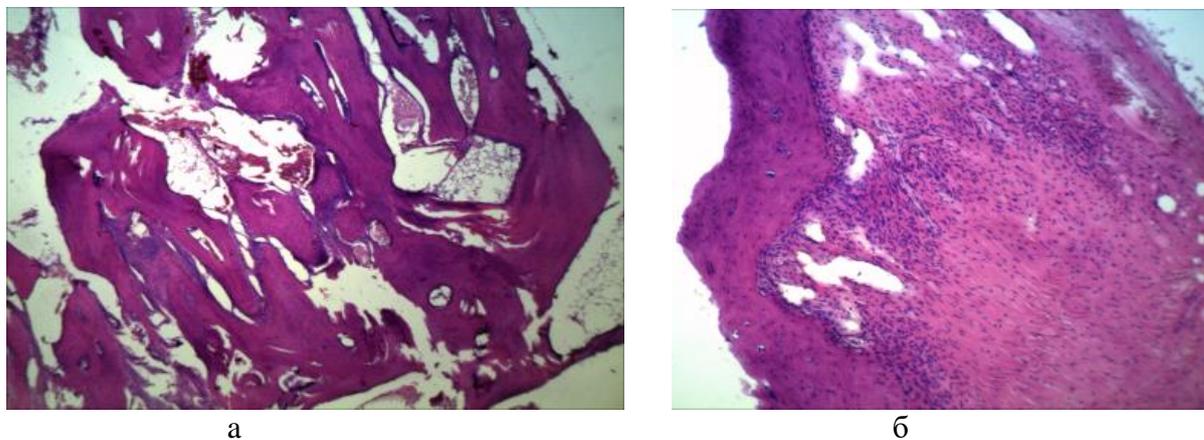


Рисунок 3.16 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из II группы на 30 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

Согласно результатам гистологического исследования, через 60 дней после хирургического вмешательства определялись участки костной ткани, которые были представлены фрагментами костных трабекул рваного вида с остеоцитами, по краю которых определялись крупные тяжи фиброзной ткани с умеренным количеством остеобластов и незначительным количеством тонкостенных сосудов, заполненных эритроцитами (рисунок 3.17).

На 90 сутки при микроскопическом исследовании костного дефекта, помимо формирования очагов плотной волокнистой соединительной ткани, наблюдалась пролиферация хрящевой ткани в виде мелкоочаговых фокусов гиалинового хряща, представленного молодыми и зрелыми хондроцитами и хондробластами, которые формировали изогенные группы клеток и располагались хаотично в соединительной ткани вблизи трабекул (рисунок 3.18) [44].

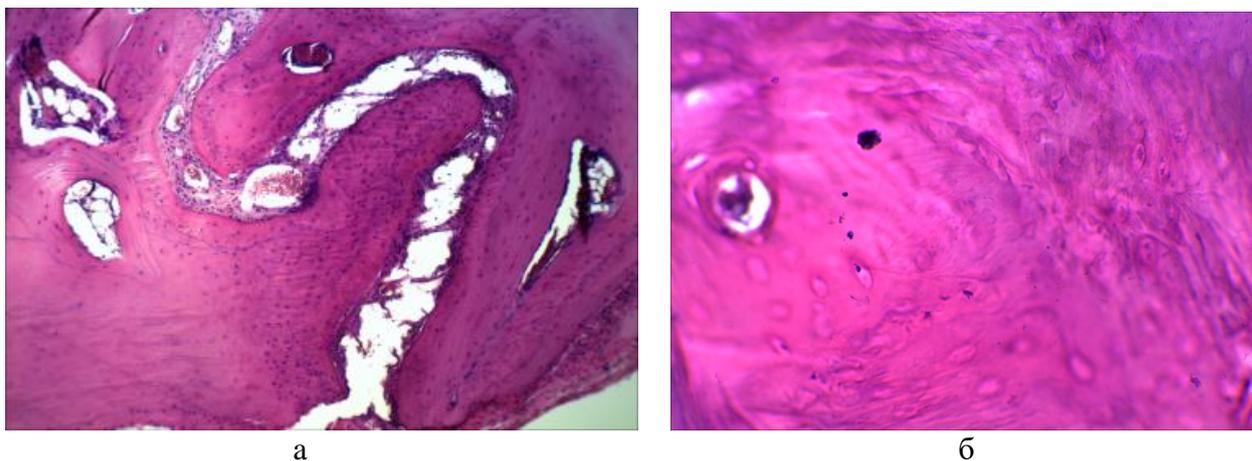


Рисунок 3.17 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из II группы на 60 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

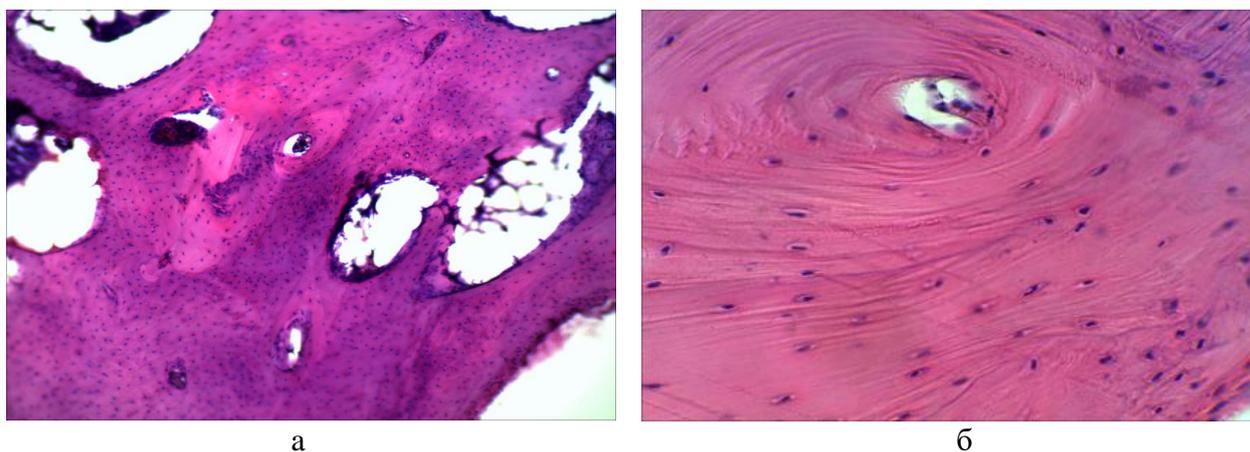


Рисунок 3.18 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из II группы на 90 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

Следует отметить, что по сравнению с первой группой контроля преобладала доля фиброваскулярной ткани. По периферии гиалинового хряща визуализировались вторичные центры окостенения. Выявлены участки омелевшего хряща, окруженные множеством мелких кровенаполненных сосудов с периваскулярной миграцией остеогенных клеток и клеток мезенхимального происхождения из периоста в область костного дефекта. Остеогенные зоны ориентированы вдоль костного дефекта. Полученная гистологическая картина

свидетельствует о положительном эффекте использования фибринового геля из ПБФР на процесс репаративной регенерации костной ткани, вследствие уменьшения доли клеток воспалительного ряда, а также ускорения пролиферации клеток и элементов костной ткани [44].

3.2.3 Оценка применения остеопластического материала Osteobiol Gen-Os

При исследовании микропрепаратов на 30 сутки после оперативного вмешательства, в области костного дефекта визуализировали значительное количество рыхлой соединительной ткани с преобладанием недифференцированных клеток. По периферии костного дефекта выявлены многочисленные новообразованные сосуды, в которых преобладали фиброциты. Гранулы остеопластического материала окружены толстыми пучками коллагеновых волокон, которые связывали гранулы между собой (рисунок 3.19).

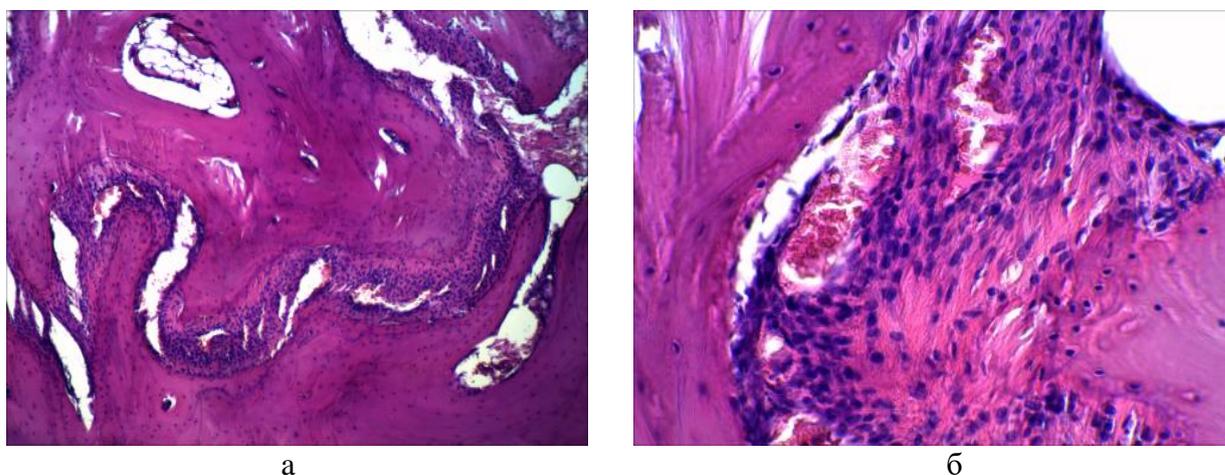


Рисунок 3.19 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из III группы на 30 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

При микроскопии гистологических срезов на 60 сутки в области нанесенного дефекта кости определяли фрагменты костных трабекул с остеоцитами, по краям которых определяется умеренное количество тяжей фиброзной ткани с активными

остеобластами и незначительным количеством тонкостенных сосудов, а также фрагментами новообразованной костной ткани в виде округлых островков (рисунок 3.20).

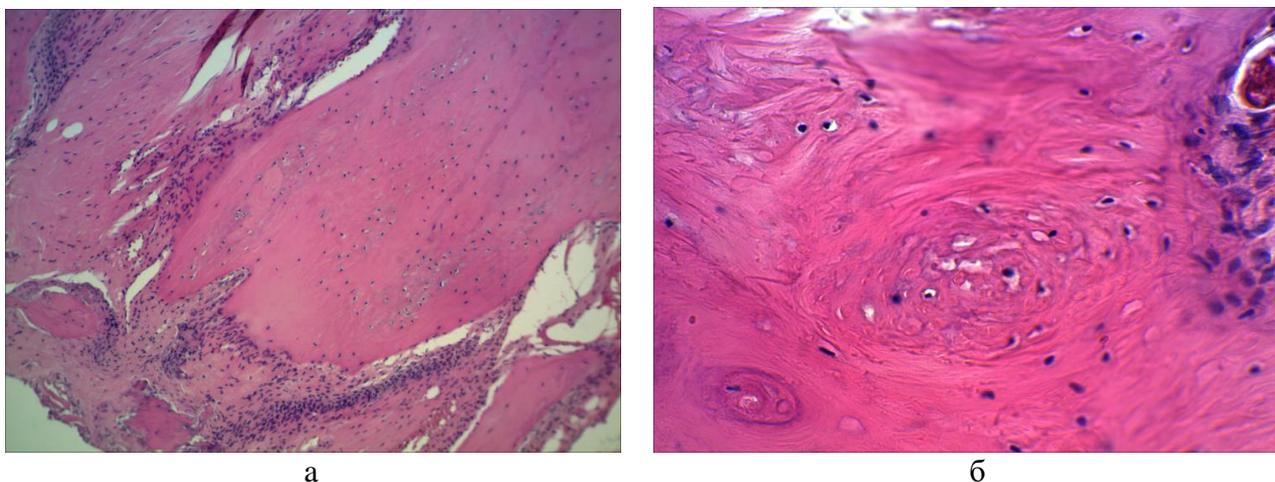


Рисунок 3.20 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из III группы на 60 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

На 90 сутки после оперативного вмешательства у всех 100% экспериментальных животных визуализировали ранее сформированный дефект костной ткани теменной кости. Микроскопически выявляли умеренную гиперплазию волокнистого слоя периоста, с прорастанием соединительной ткани и кровеносных сосудов в зону аугментации, что создавало благоприятные условия для оссификации незрелой костной ткани (рисунок 3.21). В участках периоста, прилежащих непосредственно к остеопластическому материалу, визуализировали гигантские многоядерные клетки типа остеокластов и единичные остеобласты. В большей части дефекта отмечен активный процесс замещения незрелой грубоволокнистой костной ткани в зрелую пластинчатую кость, с формированием полостей, заполненных клетками красного костного мозга и ретикулярной ткани [44].

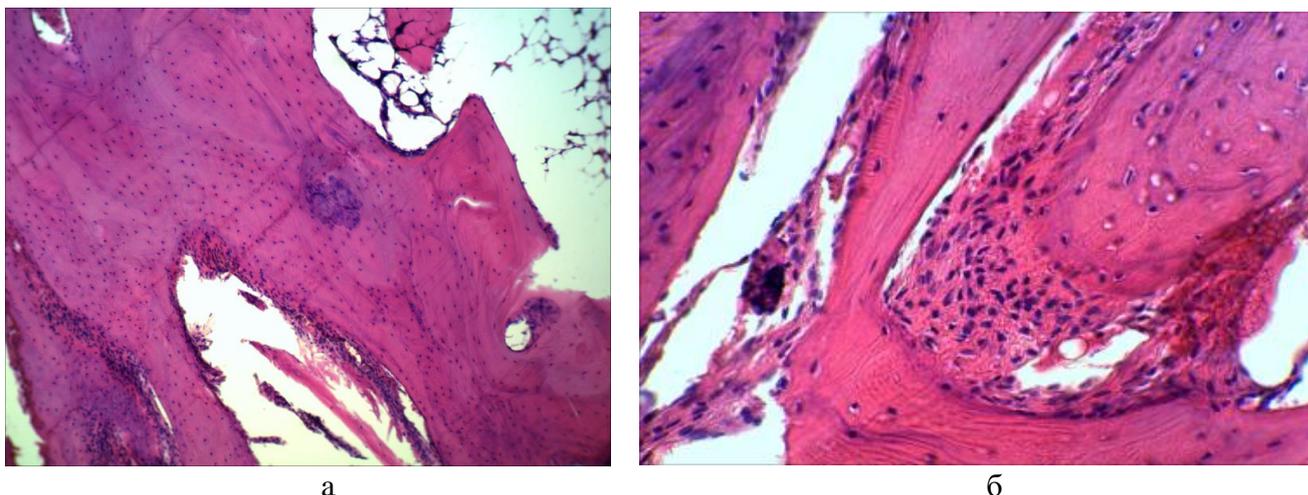
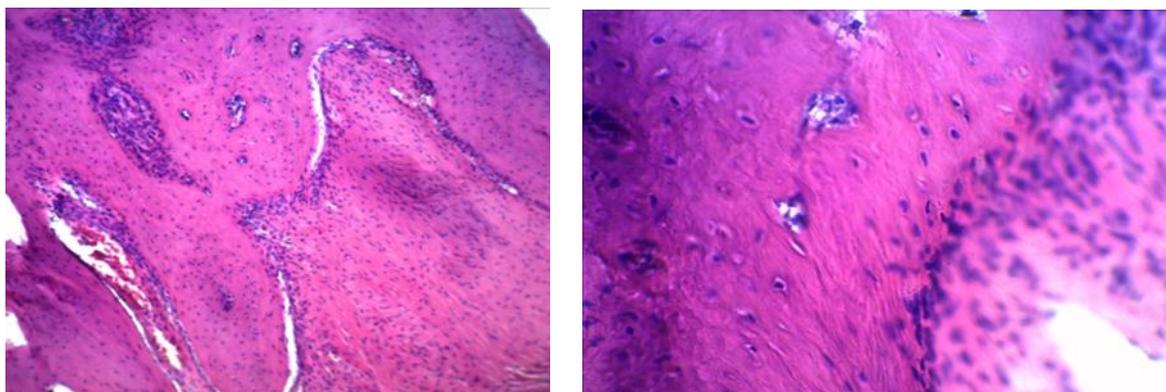


Рисунок 3.21 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из III группы на 90 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

3.2.4 Оценка применения композиции из остеопластического материала Osteobiol Gen-Os и препарата ПБФР

При использовании микроскопа для исследования срезов на 30-й день, было обнаружено, что зона аугментации активно прорастает новыми сосудами микроциркуляторного русла, по границам костного дефекта выявляли костные балки с активными пролиферирующими остеобластами, которые в свою очередь синтезировали пучки коллагеновых волокон (рисунок 3.22).

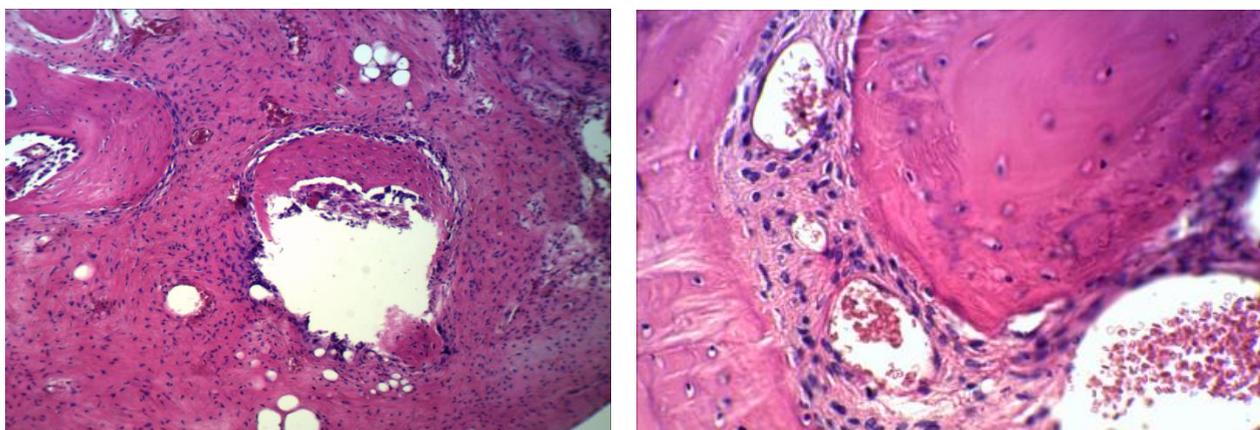
В процессе изучения микропрепаратов на 60 день отмечено утолщение волокнистого слоя надкостницы, со стороны которой визуализировали прорастание мелких сосудов в область аугментации. В проекции дефекта визуализировали незрелую грубоволокнистую костную ткань, в составе которой определялись остеокласты и остеобласты, а также единичные участки зрелой пластинчатой костной ткани со сформированными костномозговыми полостями и клетками красного костного мозга (рисунок 3.23).



а

б

Рисунок 3.22 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из IV группы на 30 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)



а

б

Рисунок 3.23 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из IV группы на 60 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

Гистологическая картина микропрепарата на 90 сутки указывает на снижение интенсивности прорастания соединительной ткани в зону аугментации по сравнению с III экспериментальной группой. Гистологически отмечено незначительное количество остеобластов в периосте и эндосте по сравнению с другими группами исследования, что соответствует завершению процесса ремоделирования грубоволокнистой кости в зрелую пластинчатую костную ткань, которая выполняла основной объем дефекта.

Также выявлены многочисленные интерстициальные пространства, заполненные клетками гемального и стромального компонента, включающего ретикулярную ткань и сосуды (рисунок 3.24) [44].

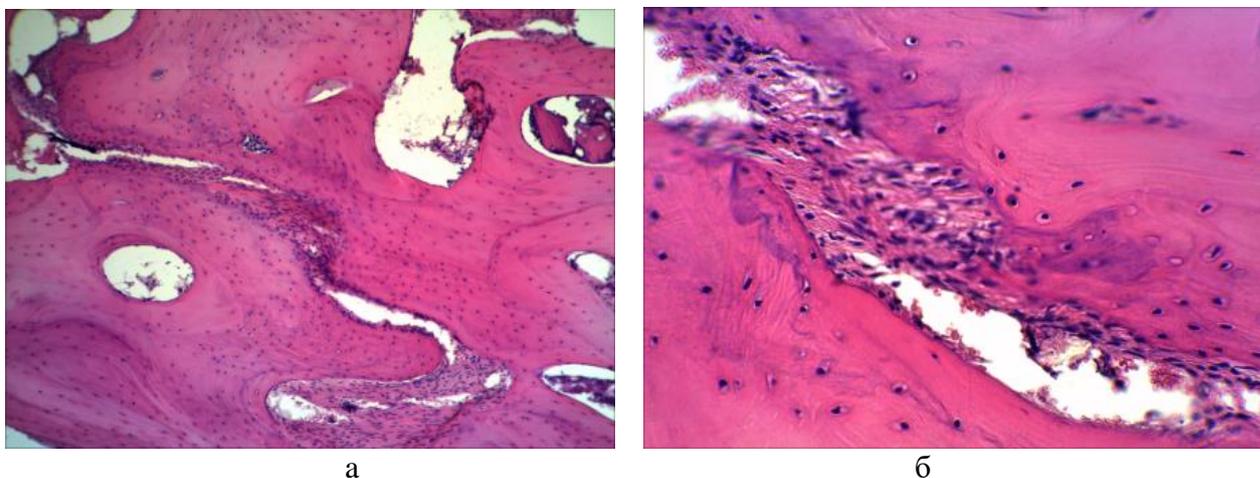


Рисунок 3.24 – Световая микроскопия гистологических срезов костной ткани теменной кости кролика из IV группы на 90 сутки после операции: а) X10, б) X40 (окрашивание гематоксилин и водный эозин)

Описанные изменения у экспериментальных животных IV группы соответствуют картине непрямого остеогенеза с резорбцией остеопластического материала и выраженного пролиферативного замещения тканей различного гистогенеза.

В III группе на 90 сутки после операции визуализировалась преимущественно незрелая грубоволокнистая костная ткань с гранулами остеопластического материала, во II группе определялась рыхлая соединительная и хрящевая ткань, а в I группе – грануляционная ткань [44].

3.3 Резюме экспериментального исследования

Сравнительный анализ экспериментальных результатов рентгенологических и патоморфологических показателей репаративной регенерации костных дефектов на разных сроках послеоперационного периода доказал стимулирующее влияние

плазмы крови, богатой факторами роста, в виде ускорения фаз репарации и формирования пластинчатой костной ткани с многочисленными интерстициальными пространствами, заполненными клетками гемального и стромального компонента.

Полученные результаты экспериментального этапа диссертационной работы послужили обоснованием для проверки предложенной композиции в клинических условиях на клинической базе кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИКО-РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В раннем послеоперационном периоде наблюдение за пациентами осуществлялось посредством анализа динамики жалоб и данных объективного осмотра. Как правило, пациенты жаловались на болевые ощущения в области послеоперационной раны, отек мягких тканей и реже на незначительное повышение температуры тела в течение первых суток после оперативного пособия. В местном статусе оценивалось состояние кожных покровов лица и слизистой оболочки полости рта, определяли наличие гематом, воспалительных инфильтратов. Изучали состояние краев послеоперационной раны, наличие и характер экссудата, состоятельность швов, сроки эпителизации раны. Проводили оценку тактильной чувствительности в зоне иннервации нижнего альвеолярного и носонебного нервов. Алгоритм ведения пациентов в послеоперационном периоде был одинаковым во всех четырех группах исследования.

4.1 Результаты клинического исследования пациентов I, II, III и IV групп

Течение раннего послеоперационного периода оценивали на основании динамики болевого синдрома, послеоперационного отека, экссудации и сроков эпителизации послеоперационной раны. Осмотр проводили на 1, 3, 5, 7, 10, 14 сутки после хирургического вмешательства, полученные данные фиксировались в медицинской карте амбулаторного пациента или в медицинской карте стоматологического больного.

В I контрольной клинической группе, состоящей из 24 пациентов, регенерация послеоперационного костного дефекта происходила путем соединительнотканной организации кровяного сгустка с последующим замещением его остеонной тканью. Динамика показателей раннего послеоперационного периода пациентов I группы представлена в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Динамика показателей раннего послеоперационного периода пациентов I группы

I группа 24 пациента	Болевой синдром		Послеоперационный отек		Экссудация	
	n	%	n	%	n	%
1 сутки	24	100,00	24	100,00	19	79,17
3 сутки	13	54,17	18	75,00	11	45,83
5 сутки	6	25,00	8	33,33	6	25,00
7 сутки	3	12,50	5	20,83	2	8,33

На основании полученных результатов у пациентов I контрольной группы во всех наблюдениях через сутки после хирургического вмешательства зафиксировано наличие болевого синдрома и послеоперационного отека разной степени выраженности. На 3 сутки после операции болевой синдром и послеоперационный отек мягких тканей челюстно-лицевой области сохранялись у 13 (54,7%) и 18 (75%) пациентов соответственно, на 5 сутки – у 6 (25%) и 8 (33,3%) больных. Спустя 7 дней после оперативного вмешательства жалобы на незначительные болевые ощущения зафиксированы в 3 (12,5%) наблюдениях, а умеренный отек мягких лица в 5 (20,83%) случаях.

Также определяли характер отделяемого из послеоперационной раны, его качественные и количественные показатели. Через сутки после оперативного вмешательства в 19 (79,15%) наблюдениях зафиксирована экссудация серозно-сукровичного характера в объеме $\approx 0,3$ мл, на 3 сутки – у 11 (45,83%), а на 5 сутки у 6 (25%) пациентов сохранялось серозно-фибринозное отделяемое в количестве $\approx 0,1-0,3$ мл. Через 7 дней после операции в 2 (8,33%) случаях у пациентов с инфицированием сгустка крови наблюдали гнойно-фибринозное отделяемое в объеме $\approx 0,5$ мл.

Спустя 7 суток после операции в 11 (45,8%) наблюдениях послеоперационные раны зажили первичным натяжением. На 10 сутки у 16 (66,67%), а на 11 сутки у 17 (70,8%) пациентов зафиксирована эпителизация раневой щели. В 5 (20,83%) случаях наблюдали несостоятельность от одного до трех швов и расхождение краев раны. У 2 (8,33%) больных на 7 сутки раннего послеоперационного периода диагностировано инфицирование кровяного сгустка,

заполнявшего костную полость, впоследствии им была произведена ревизия и санация послеоперационной раны 0,05% водным раствором хлоргексидина биглюконата, костную полость тампонируют йодоформной турундой. По прошествии 14 дней после хирургического вмешательства эпителизацию послеоперационной раны фиксировали в 22 (91,66%) наблюдениях, в 2 (8,33%) случаях рана зажила вторичным натяжением на 21 день.

Во II исследуемой клинической группе, состоящей из 23 пациентов, костный дефект заполняли фибриновым гелем, приготовленным по технологии PRGF-ENDORET. Динамика показателей раннего послеоперационного периода пациентов II группы представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Динамика показателей раннего послеоперационного периода пациентов II группы

II группа 23 пациента	Болевой синдром		Послеоперационный отек		Экссудация	
	п	%	п	%	п	%
1 сутки	23	100,00	23,00	100,00	15,00	65,22
3 сутки	10	43,48	13,00	56,52	9,00	39,13
5 сутки	4	17,39	6,00	26,09	5,00	21,74
7 сутки	0	0,00	3,00	13,04	2,00	8,70

В первые сутки после операции болевой синдром и послеоперационный отек фиксировали у всех пациентов II группы. На 3 сутки после хирургического вмешательства жалобы на умеренную боль в области послеоперационной раны предъявляли 10 (43,48%) пациентов, послеоперационный отек мягких тканей лица отмечен у 13 (56,52%) пациентов, на 5 сутки боль сохранялась у 4 (17,39%) больных, отек мягких тканей наблюдали в 6 (26,09%) случаях. На 7 сутки болевой синдром купировался у 100% больных, незначительный послеоперационный отек мягких тканей лица сохранялся у 3 (13,04%) пациентов. Сравнительный анализ динамики болевого синдрома и послеоперационного отека в раннем послеоперационном периоде у пациентов I и II клинической группы представлен в виде диаграмм на рисунках 4.1–4.2.

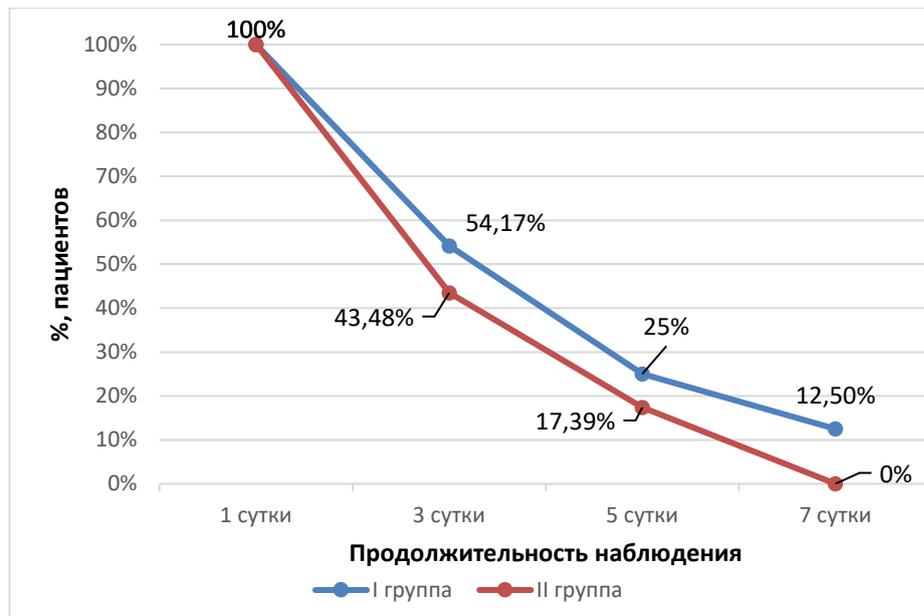


Рисунок 4.1 – Сравнительный анализ динамики болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациентов I и II групп

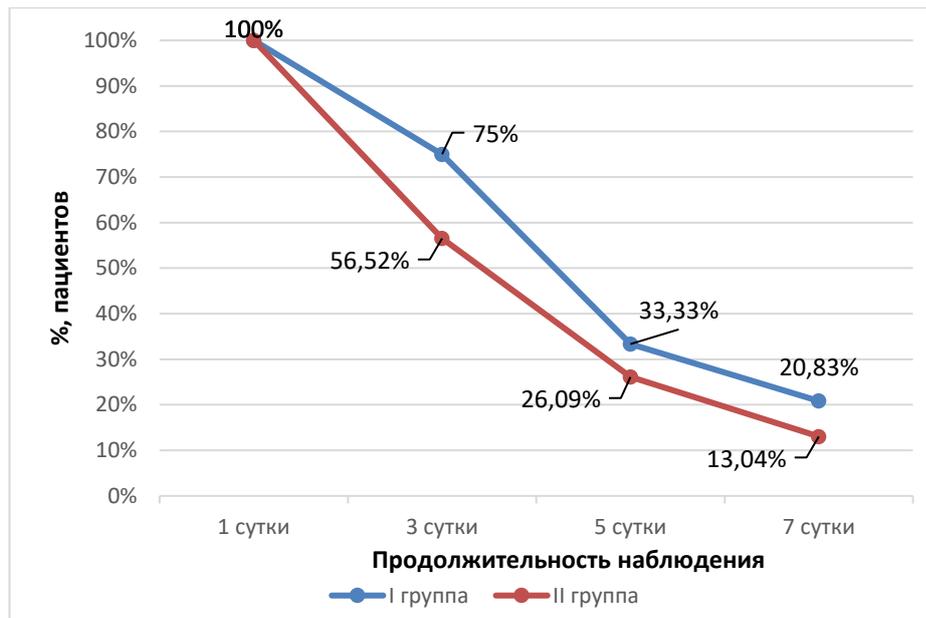


Рисунок 4.2 – Сравнительный анализ динамики послеоперационного отека у пациентов I и II групп

Через сутки после хирургического вмешательства в 15 (65,22%) случаях отмечали экссудацию серозно-сукровичного характера в объеме $\approx 0,3$ мл на 3 сутки у 9 (39,13%), а на 5 сутки у 5 (21,75%) пациентов сохранялось серозно-фибринозное

отделяемое в количестве $\approx 0,1-0,3$ мл. На 7 сутки после операции у 2 (8,7%) больных выявлена незначительная экссудация серозного характера (рисунок 4.3).

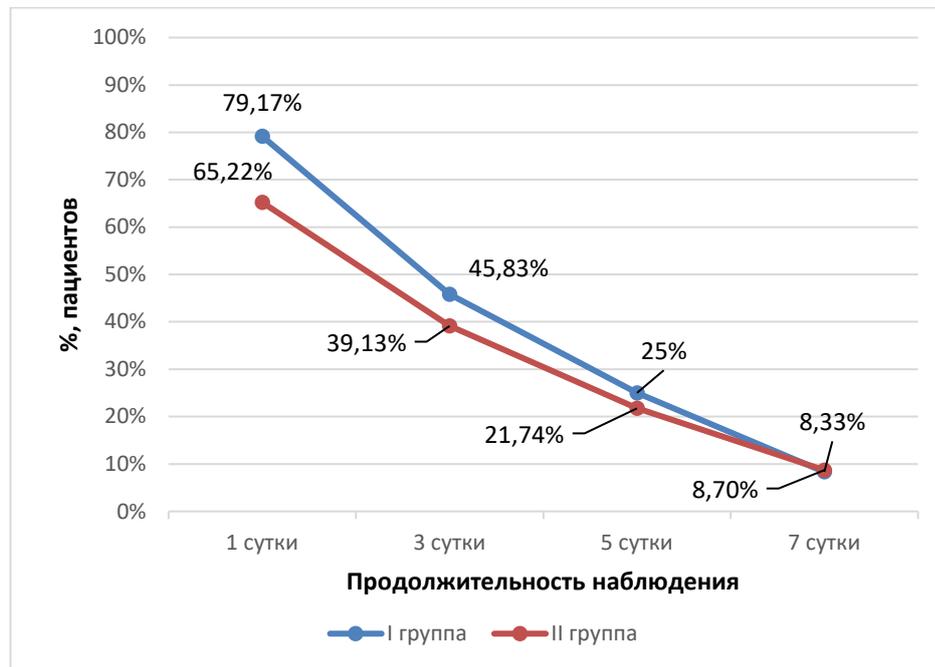


Рисунок 4.3 – Сравнительный анализ динамики экссудации в послеоперационном периоде у пациентов I и II групп

По прошествии 7 дней после хирургического вмешательства в 12 (52,2%) наблюдениях послеоперационные раны зажили первичным натяжением. На 10 сутки у 18 (78,3%), а на 11 сутки у 20 (87%) пациентов фиксировали эпителизацию раневой щели. В 3 (13,04%) случаях наблюдали несостоятельность от одного до трех швов и расхождение краев послеоперационной раны до 3 мм. В дальнейшем у данных больных раны заживали за счет краевой эпителизации вторичным натяжением, швы удалены на 14 сутки (рисунок 4.4). Гнойно-воспалительных осложнений во II группе не наблюдали.

Изучение послеоперационного периода у пациентов I и II групп показало, что использование фибринового геля, богатого факторами роста, в качестве остеопластического материала снижает продолжительность болевого синдрома, сокращает длительность послеоперационного отека и экссудации, кроме того,

фибриновая мембрана надежно защищает зону аугментации от внешней среды, что имеет важное значение в случае несостоятельности швов.

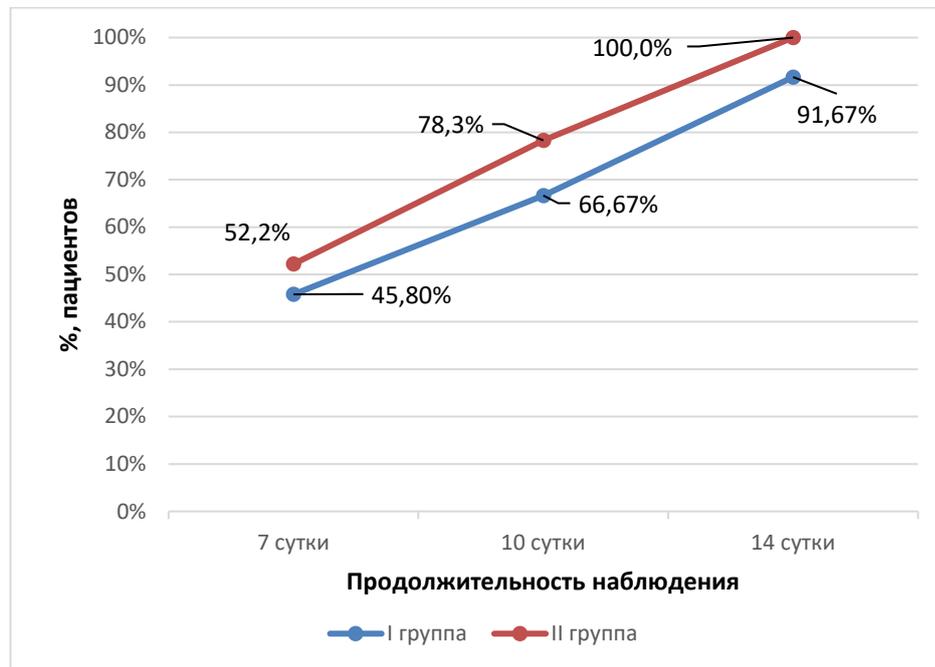


Рисунок 4.4 – Сравнительный анализ динамики эпителизации послеоперационной раны у пациентов I и II групп

В III контрольной клинической группе, состоящей из 37 человек, остеопластику производили гранулами костнопластического материала Osteobiol Gen-Os. В данной группе у 5 пациентов (13,51%) диагностирована невропатия носонебного нерва, а у 2 (5,41%) выявлена невропатия нижнего альвеолярного нерва вследствие компрессии сосудисто-нервного пучка кистозным образованием. Ранний послеоперационный период оценивали аналогично другим группам и по тем же критериям, результаты представлены в таблице 4.3.

При осмотре пациентов спустя сутки после хирургического лечения жалобы на болевой синдром и послеоперационный отек предъявляли все 100% пациентов. Боль в области послеоперационной раны на 3 сутки отмечали 26 (70,27%) пациентов, на 5 сутки умеренный болевой синдром выявлен в 11 (29,73%) случаях, на 7 сутки слабые болевые ощущения наблюдали у 4 (10,81%) больных.

Таблица 4.3 – Динамика показателей раннего послеоперационного периода пациентов III группы

III группа 37 пациентов	Болевой синдром		Послеоперационный отек		Экссудация	
	п	%	п	%	п	%
1 сутки	37	100,00	37,00	100,00	31,00	83,78
3 сутки	26	70,27	31,00	83,78	19,00	51,35
5 сутки	11	29,73	19,00	51,35	8,00	21,62
7 сутки	4	10,81	8,00	21,62	2,00	5,41

Послеоперационный отек мягких тканей лица на 3 сутки после операции фиксировали у 31 (83,78%) пациента, на 5 сутки умеренный отек мягких тканей выявлен в 19 (51,35%) случаях, на 7 сутки жалобы на остаточные признаки отека мягких тканей лица сохранялись в 8 (21,62%) наблюдениях.

Через сутки после оперативного вмешательства в 31 (83,78%) случае наблюдали экссудацию серозно-сукровичного характера в объеме $\approx 0,3$ мл, на 3 сутки у 19 (51,35%) сохранялось серозно-фибринозное отделяемое в объеме $\approx 0,1-0,3$ мл. На 5 сутки после хирургического лечения в 8 (21,62%) наблюдениях зафиксировано наличие серозно-фибринозного отделяемого с гранулами остеопластического материала в объеме $\approx 0,1-0,3$ мл. На 7 сутки послеоперационного периода у 2 (5,41%) больных наблюдали гнойно-фибринозное отделяемое с гранулами костнопластического материала в объеме $\approx 0,5$ мл.

Спустя 7 суток после операции в 14 (37,8%) наблюдениях послеоперационные раны зажили первичным натяжением. На 10 сутки у 25 (67,57%), а на 11 сутки у 29 (78,38%) пациентов фиксировали эпителизацию раневой щели. В 8 (21,62%) случаях наблюдали несостоятельность от одного до трех швов и расхождение краев раны. У 2 (5,41%) больных диагностировали осложнения в виде отторжения костнопластического материала, сопровождающегося воспалением в области аугментата, в дальнейшем им была произведена ревизия и санация послеоперационной раны 0,05% водным раствором хлоргексидина биглюконата, костную полость тампонировали йодоформной турундой. По прошествии 14 дней после хирургического вмешательства

эпителизация послеоперационной раны зафиксирована в 35 (94,59%) наблюдениях, в 2 (5,41%) случаях рана зажила вторичным натяжением на 21 день.

На 7 и 14 сутки послеоперационного периода парестезия в проекции ветвей тройничного нерва зафиксирована у 7 (18,92%) пациентов III группы, через 6 месяцев данные жалобы сохранялись у 6 (16,22%) больных, через год – в 2 (5,41%) наблюдениях выявлено нарушение чувствительности в проекции иннервации носонебного нерва.

В IV исследуемой клинической группе, состоящей из 52 человек, костную пластику производили композицией из гранул остеопластического материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР. В данной группе у 6 пациентов (11,54%) диагностирована невропатия носонебного нерва, а у 2 (3,85%) выявлена невропатия нижнего альвеолярного нерва вследствие компрессии сосудисто-нервного пучка кистозным образованием. Динамика показателей раннего послеоперационного периода пациентов IV группы представлена в таблице 4.4.

Таблица 4.4 – Динамика показателей раннего послеоперационного периода пациентов IV группы

IV группа 52 пациента	Болевой синдром		Послеоперационный отек		Экссудация	
	п	%	п	%	п	%
1 сутки	41	78,8	43,0	82,7	28,0	53,8
3 сутки	19	36,5	27,0	51,9	16,0	30,8
5 сутки	7	13,5	14,0	26,9	6,0	11,54
7 сутки	3	5,8	6,0	11,5	0	0

Согласно полученным данным установлено, что через сутки после операции болевой синдром зафиксирован у 41 (78,8%) пациента, а послеоперационный отек наблюдали в 43 (82,7%) случаях. На 3 сутки послеоперационного периода болевой синдром и отек мягких тканей челюстно-лицевой области сохранялись у 19 (36,5%) и 27 (51,9%) пациентов соответственно, на 5 сутки – у 7 (13,5%) и 14 (26,9%) больных. Спустя 7 дней после хирургического вмешательства жалобы на незначительные болевые ощущения в области послеоперационной раны зафиксированы в 3 (5,8%) наблюдениях, а умеренный отек мягких лица – в 6

(11,5%) случаях. Сравнительный анализ динамики болевого синдрома и послеоперационного отека в раннем послеоперационном периоде у пациентов III и IV клинической группы представлен в виде диаграмм на рисунках 4.5–4.6.

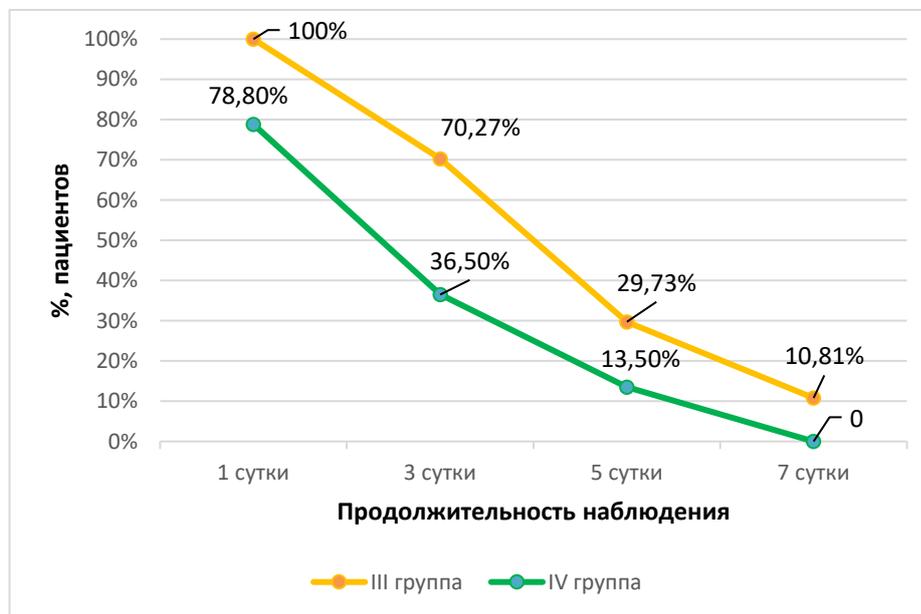


Рисунок 4.5 – Сравнительный анализ динамики болевого синдрома в послеоперационном периоде у пациентов III и IV группы

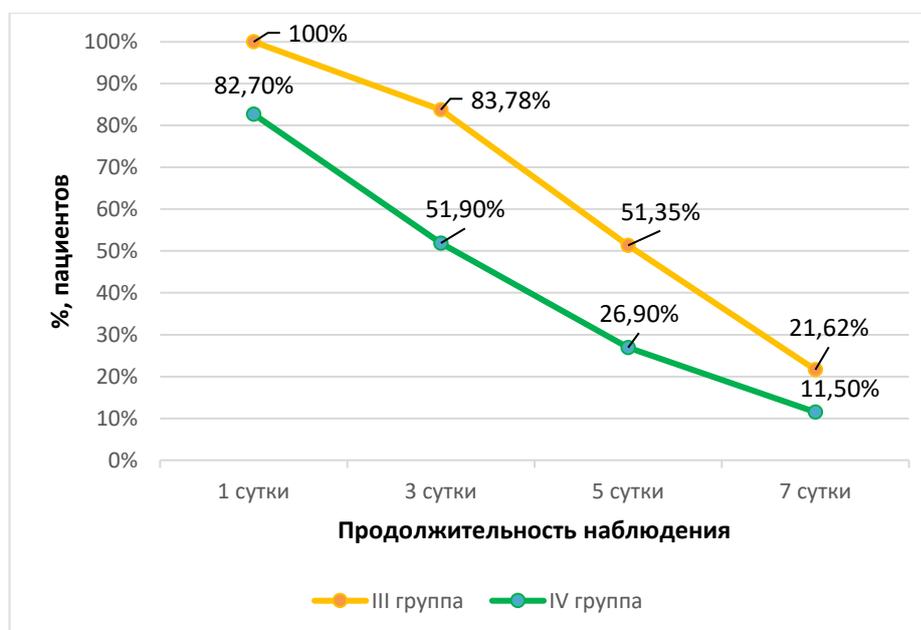


Рисунок 4.6 – Сравнительный анализ динамики послеоперационного отека у пациентов III и IV группы

Через сутки после хирургического вмешательства в 28 (53,8%) случаях наблюдали экссудацию серозно-сукровичного характера в объеме $\approx 0,3$ мл на 3 сутки у 16 (30,8%), а на 5 сутки у 6 (11,54%) пациентов сохранялось серозно-фибринозное отделяемое в количестве $\approx 0,1-0,3$ мл, на 7 сутки экссудации не зафиксировано (рисунок 4.7).

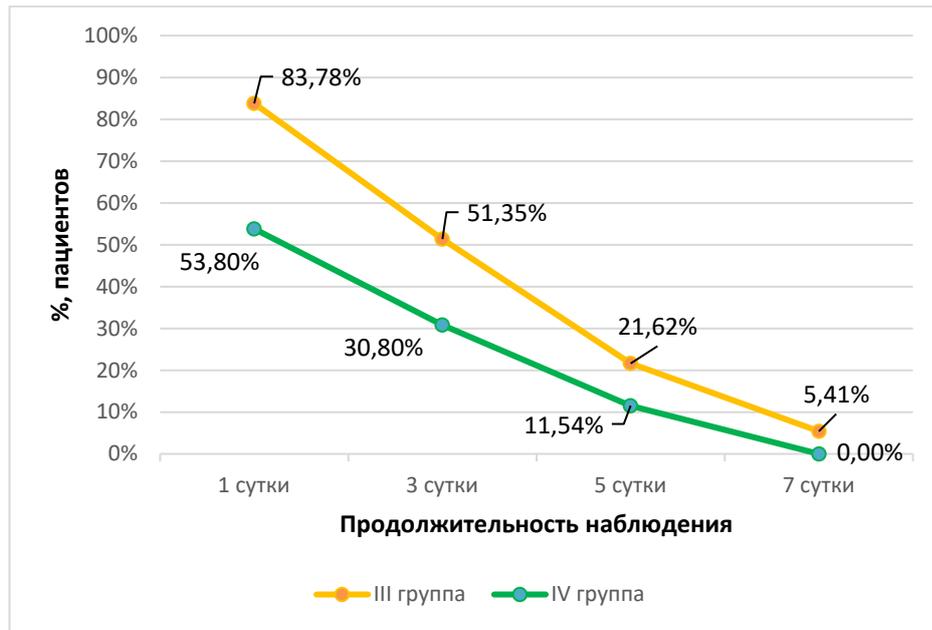


Рисунок 4.7 – Сравнительный анализ динамики экссудации в послеоперационном периоде у пациентов III и IV группы

Спустя 7 суток после оперативного вмешательства в 25 (48,08%) наблюдениях зафиксировано заживление ран первичным натяжением. На 10 сутки у 41 (78,85%), а на 11 сутки у 44 (84,62%) пациентов фиксировали эпителизацию раневой щели. В 6 (11,54%) случаях наблюдали несостоятельность от одного до трех швов и расхождение краев послеоперационной раны не более 2–3 мм, в дальнейшем у данных больных раны заживали за счет краевой эпителизации вторичным натяжением, швы удалены на 14 сутки (рисунок 4.8).

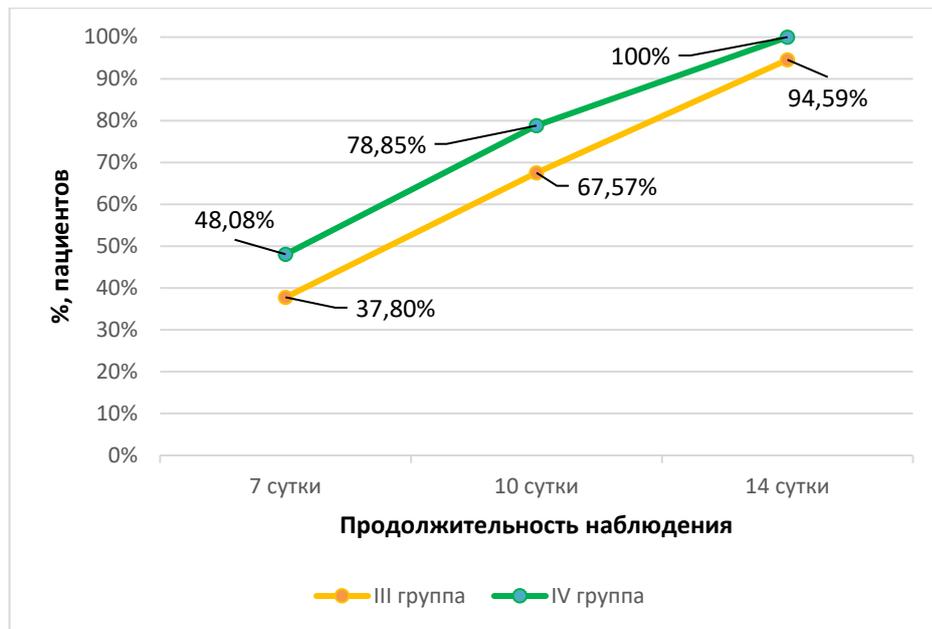


Рисунок 4.8 – Сравнительный анализ динамики эпителизации послеоперационной раны у пациентов III и IV группы

Парестезия в зоне иннервации нижнего альвеолярного и носонебного нервов на 7 сутки после операции зафиксирована у 8 (15,38%) пациентов IV группы, на 14 сутки жалобы сохранялись у 6 (11,54%) больных. Через 6 месяцев нарушение чувствительности наблюдали в 2 (3,85%) случаях. По прошествии года после хирургического вмешательства у пациентов IV клинической группы парестезии не зафиксировано.

4.2 Рентгенологическая характеристика пациентов I, II, III и IV групп

Для изучения количественных и качественных показателей процесса репаративной регенерации костной ткани челюстей и определения потенциала плазмы, богатой факторами роста, и остеопластического материала восполнять полноценный объем костной ткани использовались данные цифровой дентальной радиовизиографии, ортопантомографии и компьютерной томографии. Рентгенографию проводили всем пациентам до начала лечения и через 3, 6 и 12 месяцев после оперативного вмешательства.

Результаты анализа лучевых методов диагностики у 24 пациентов I контрольной клинической группы, где восстановление костной ткани происходило в естественных условиях, были сопоставимы с данными других аналогичных исследований, которые указывали, что количество новообразованной костной ткани напрямую зависит от размеров и формы дефекта челюстей, количества сохранных костных стенок.

По результатам компьютерной томографии челюстей, через 3 месяца после хирургического лечения визуализировались контуры костных дефектов с нечеткими и неровными краями. Цифровая денситометрия показала, что в малых и средних полостях плотность костной ткани в зоне дефекта была неоднородна, усиливалась от центра к краю, что определяло наличие нечеткого костного рисунка по периферии, заполняющего лишь $1/4 - 1/3$ часть. В больших полостях визуально объем восполнения костной ткани оценить не удалось, наблюдали размытость контуров, умеренное повышение плотности в пристеночных участках. Средний показатель плотности костной ткани составил 129,5 НУ. Спустя 6 месяцев после операции рентгенологическая картина изменилась незначительно. В проекции малых и средних костных полостей фиксировали увеличение показателей радиоинтенсивности, визуально определялись границы дефектов, объем восстановления костной ткани находился в пределах $1/3 - 1/2$ от размера дефекта. В больших костных полостях костная ткань определялась преимущественно по периферии, где прослеживались нечеткие границы полости. Средний показатель плотности соответствовал 199,5 НУ. По прошествии 12 месяцев после оперативного вмешательства у 9 (37,5%) пациентов наблюдали полное восстановление малых по объему дефектов костной ткани челюстей, у 8 (33,33%) больных на рентгенограммах определяли остаточные контуры малых и средних полостей, размеры которых уменьшились на $1/2 - 2/3$ от первоначального объема, в 7 (29,17%) наблюдениях у пациентов с большими дефектами реоссификация костной ткани составила $1/3 - 1/4$ от первоначального объема. Среднее значение радиоинтенсивности в проекции дефекта составило 196 НУ.

Клинический пример № 1 (I группа А подгруппа)

Пациентка Б., 52 года, обратилась с жалобами на болезненное выпячивание на слизистой оболочке полости рта, которое появилось несколько лет назад и медленно увеличивалось в размерах. При осмотре: изменения конфигурации лица не выявлено, кожные покровы и видимые слизистые бледно-розового цвета, умеренной влажности. Лимфатические узлы головы и шеи не пальпируются, безболезненные. Открывание рта и глотание свободное, безболезненное. В полости рта слизистая физиологической окраски, чистая, влажная, определяется частичная вторичная адентия. В проекции верхушки зуба 1.1 определяется округлое образование, плотно-эластичной консистенции, болезненное при пальпации, размером в диаметре приблизительно 6 мм.

Произведена компьютерная томография челюстей, на которой определялось разряжение костной ткани овальной формы с ровными краями в проекции верхушки корня зуба 1.1 размером 8,1×6,3×6,9 мм (рисунок 4.9).

На основании клинико-рентгенологических данных выставлен клинический диагноз: К04.5 Хронический периодонтит зуба 1.1. К04.8 Радикулярная киста верхней челюсти справа в проекции зуба 1.1. К00.00 Частичная вторичная адентия.

После предварительного эндодонтического лечения 1.1 зуба производили аппликационную анестезию Sol. Lidocaini 10% и инфильтрационную анестезию Sol. Articaini hydrochloride 4% + Sol. Epinephrine 1:100000 (Ubistesin forte) 3,4 мл. Проводили внутрибороздковый и вертикальные разрезы слизистой оболочки полости рта в проекции зубов 1.2, 1.1, 2.1, острым и тупым путем отслаивали трапециевидный слизисто-надкостничный лоскут, скелетировали наружную кортикальную пластинку. Интраоперационно в проекции верхушки зуба 1.1 выявлена узора наружной кортикальной пластинки альвеолярного отростка верхней челюсти диаметром 6 мм. При помощи стоматологической бормашины с охлаждением на малых оборотах твердосплавной фрезой костный дефект расширен для лучшей визуализации кистозной полости. Произведена энуклеация кисты с последующим гистологическим исследованием. Бормашиной с охлаждением алмазным бором произведена апексэктомия зуба 1.1, ретроградно

канал зуба 1.1 заполнен материалом на основе МТА. Костная полость заполнялась сгустком крови, слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место и фиксировали без натяжения П-образными и узловыми швами Vicryl 4-0 и Prolene 4/0. В послеоперационном периоде назначали противомикробную и симптоматическую терапию.

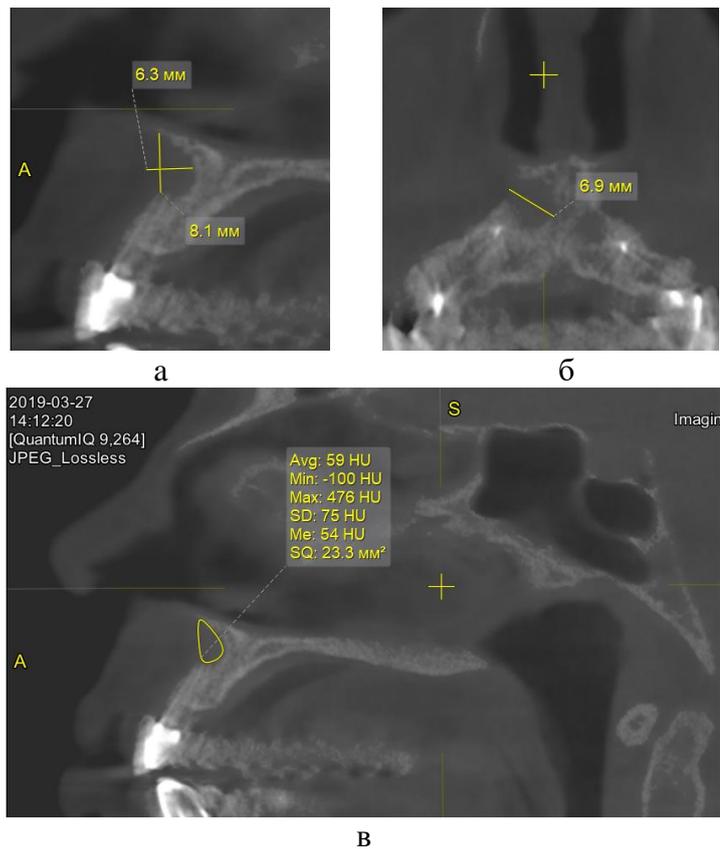


Рисунок 4.9 – Компьютерная томография пациентки Б., 52 года, до операции (I группа А подгруппа): а) сагиттальная проекция, б) фронтальная проекция, в) КТ-денситометрия в проекции костного дефекта

Через сутки после операции пациентка жаловалась на припухлость верхней губы и болевые ощущения в проекции послеоперационной раны. Общее состояние оценивали, как удовлетворительное, температура тела была повышена до 37,4 °С.

При осмотре наблюдали изменение конфигурации лица за счет послеоперационного отека мягких тканей верхней губы и крыла носа справа, кожные покровы сохраняли физиологическую окраску, при пальпации

определялась умеренная болезненность. В полости рта края послеоперационной раны были гиперемированы, швы состоятельные, из раневой щели отмечали серозно-сукровичное отделяемое в объеме до 0,2 мл. На 3 сутки после хирургического лечения температура тела нормализовалась и была не выше 36,8 °С. Сохранялись жалобы на болевые ощущения в области послеоперационной раны и припухлость мягких тканей верхней губы справа. Отек мягких тканей верхней губы уменьшился. В полости рта края послеоперационной раны незначительно гиперемированы, местами покрыты фибрином светло желтого цвета. Швы состоятельные, определялось серозно-фибринозное отделяемое в объеме до 0,2 мл. На 5 сутки послеоперационного периода больная жалоб не предъявляла. Температура тела оставалась в пределах нормы 36,6 °С. Сохранялись явления отека мягких тканей верхней губы справа, кожа лица была физиологической окраски, при пальпации незначительно болезненная в проекции послеоперационной раны. Края раны были без признаков воспаления, швы состоятельные, определялось серозно-фибринозное отделяемое в объеме до 0,1 мл. Спустя 7 дней после оперативного вмешательства жалоб от пациентки зафиксировано не было, температура тела оставалась в пределах физиологической нормы, состояние оценивали, как удовлетворительное. Изменений со стороны мягких тканей лица не выявлено, послеоперационный отек регрессировал, кожные покровы были физиологической окраски, безболезненные при пальпации. В полости рта края послеоперационной раны были бледно-розовые, без признаков воспаления, швы состоятельные, отделяемого не выявлено. По прошествии 11 суток послеоперационная рана зажила первичным натяжением, произведено снятие швов.

На контрольном осмотре через 3 месяца после операции жалоб пациентка не предъявляла, общий осмотр и осмотр полости рта патологии не выявил. На КЛКТ челюстей визуализировались неровные контуры костного дефекта, по краям костной полости определялся смазанный костный рисунок, сама полость была заполнена мягкотканым компонентом низкой плотности (рисунок 4.10). Среднее значение радиоинтенсивности в области дефекта костной ткани верхней челюсти

площадью 23,5 мм² составляло 146 HU, максимальный показатель плотности был в пределах 738 HU, минимальное значение опускалось до -424 HU.



Рисунок 4.10 – Компьютерная томография пациентки Б., 52 года, через 3 месяца после оперативного вмешательства (I группа А подгруппа)

Спустя 6 месяцев после хирургического вмешательства жалоб со стороны пациентки не поступало, внешний осмотр и осмотр полости рта патологии не выявил. По данным КЛКТ установили, что смазанные ранее тени по периферии костного дефекта, приобрели четкий рисунок, объем костной полости восстановился на 1/2 от первоначального размера (рисунок 4.11).



Рисунок 4.11 – Компьютерная томография пациентки Б., 52 года, через 6 месяцев после оперативного вмешательства (I группа А подгруппа)

Средний показатель плотности в проекции дефекта площадью 23,4 мм² составлял 249 HU, максимальное значение достигало 1114 HU, минимальное значение опускалось до -426 HU.

По прошествии 12 месяцев после операции самочувствие и состояние пациентки были удовлетворительными, жалоб не было, при внешнем осмотре и осмотре полости рта патологии выявлено не было. Согласно данным КЛКТ, восстановление костной ткани в проекции дефекта не превышало 1/2 от первоначального объема, определялись остаточные контуры полости с четкими ровными краями высокой плотности (рисунок 4.12). Половина костной полости была заполнена мягкотканым компонентом, по плотности соответствующим соединительной ткани. Средний показатель радиоинтенсивности в проекции костной полости площадью 23,4 мм² составлял 481 HU, максимальное значение достигало 1530 HU, минимальное значение опускалось до -316 HU. Полученные показатели указывают на то, что восстановление первоначального объема костного дефекта не произошло.

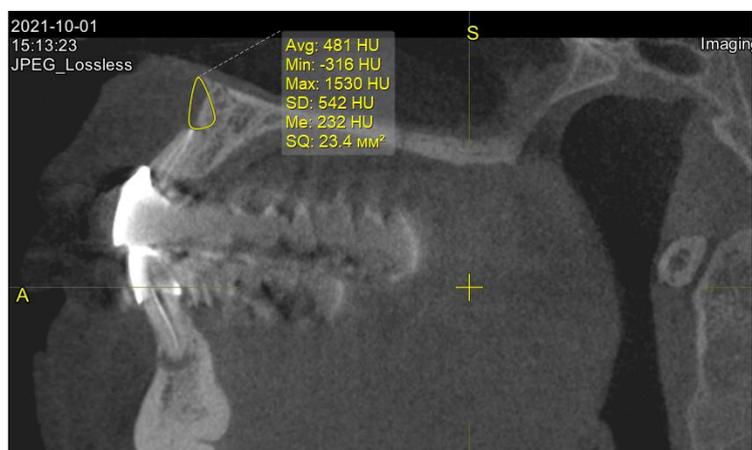


Рисунок 4.12 – Компьютерная томография пациентки Б., 52 года, через 12 месяцев после оперативного вмешательства (I группа)

Результаты анализа лучевых методов диагностики у 23 пациентов II исследуемой клинической группы, где дефекты костной ткани челюстей заполняли фибриновым гелем, приготовленным из ПБФР, были во многом схожи с данными, полученными у пациентов I контрольной клинической группы.

По прошествии 3 месяцев после операции на рентгенограммах визуализировались костные дефекты с нечеткими контурами, показатели радиоинтенсивности снижались от периферии к центру, среднее значение плотности новообразованной костной ткани составило 145 НУ. Объем восстановления малых полостей не превышал $1/3$, средних $1/4$ от первоначального размера. В проекции больших дефектов челюстей реоссификацию фиксировали в пристеночных участках, центральные отделы были заполнены мягкотканым компонентом низкой плотности. Спустя 6 месяцев после хирургического лечения объем новообразованной костной ткани в проекции малых костных полостей не превышал $1/2$, средних $1/3$, больших $1/4$ от первоначального размера, плотность костной ткани в зоне аугментации была неоднородна, уменьшалась от периферии к центру, средний показатель радиоинтенсивности был равен 215 НУ. По границам костных дефектов определялся смазанный контур с неровными краями. Через год после оперативного вмешательства в 10 (43,47%) случаях костная ткань в проекции малых и некоторых средних костных дефектов не отличалась от здоровой кости по плотности и структуре. В 5 (21,75%) наблюдениях реоссификации средних и больших по размеру костных дефектов не происходило, заполнение полостей новообразованной костью не превышало $1/2 - 2/3$ от первоначального размера, в центре определялся мягкотканый компонент низкой плотности. У 8 (34,78%) больных с большими и средними дефектами репарацию костной ткани фиксировали преимущественно в пристеночных участках, ее объем был в пределах от $1/3$ до $1/2$ от первоначального размера с участками низкой плотности в центре. Средний показатель плотности равнялся 254 НУ.

Клинический пример № 2 (II группа С подгруппа)

Пациент В., 49 лет, обратился с жалобами на тупые боли при надкусывании твердой пищи «передними зубами», больше слева.

При внешнем осмотре: конфигурация лица не изменена, кожа и видимые слизистые физиологической окраски, умеренно влажные. Лимфатические узлы головы и шеи не пальпируются. Открывание рта, глотание свободное,

безболезненное. Слизистая оболочка полости рта бледно-розовая, чистая. Определяется частичная вторичная адентия. Перкуссия коронок зубов 2.1, 2.2, 2.3 болезненна, подвижности нет.

Проведена компьютерная томография челюстей, на которой определяется разряжение костной ткани округлой формы в проекции корней зубов 2.1, 2.2, 2.3 размером 23,1×15,1×14,1 мм. В корневых каналах зубов 2.1, 2.2, 2.3 пломбировочного материала не определяется (рисунок 4.13).

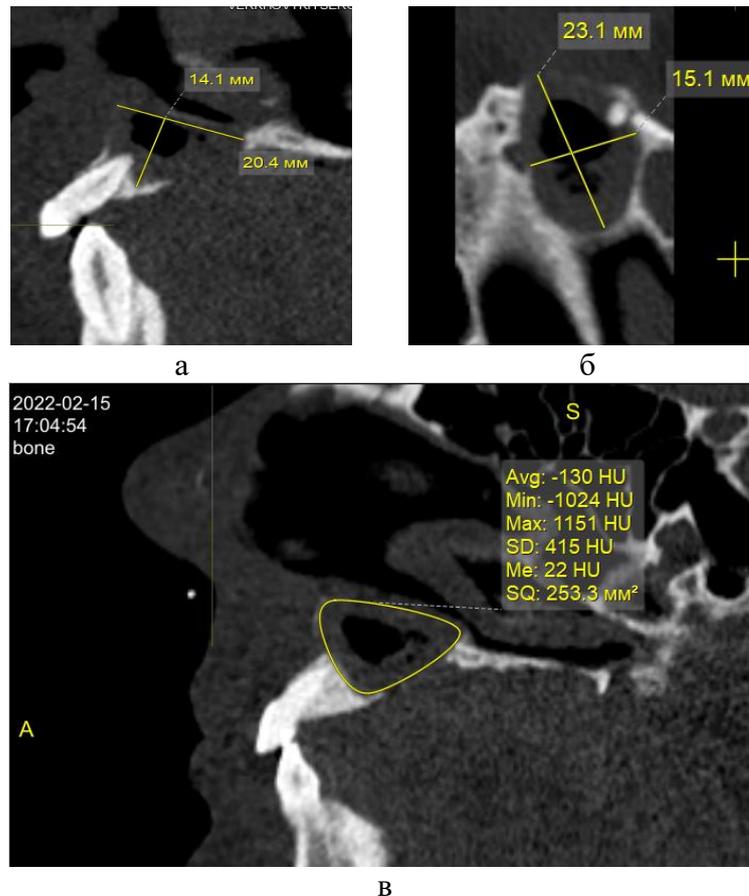


Рисунок 4.13 – Компьютерная томография пациента В., 49 лет, до операции (II группа С подгруппа): а) сагиттальная проекция, б) горизонтальная проекция, в) КТ-денситометрия в проекции костного дефекта

Пациенту выставлен клинический диагноз: K04.5 Хронический периодонтит 2.1, 2.2, 2.3 зубов. K04.8 Радикулярная киста верхней челюсти слева в проекции зубов 2.1, 2.2, 2.3. K00.00 Частичная вторичная адентия.

После предварительного эндодонтического лечения 2.1, 2.2, 2.3 зубов выполняли аппликационную анестезию Sol. Lidocaini 10%, инфильтрационную и проводниковую анестезию Sol. Articaini hydrochloride 4% + Sol. Adrenalini 1:100000 (Ubistesin Forte) 5,1 мл. Производили дугообразный разрез от зуба 1.1 до 2.4, остро-тупым путем отслаивали слизисто-надкостничный лоскут. Интраоперационно визуализировался дефект наружной кортикальной пластинки, который расширяли твердосплавной фрезой, используя стоматологическую бормашину с охлаждением. Оболочка кисты удалялась фрагментами различного размера, которые были отправлены на гистологическое исследование. Верхушки корней зубов 2.1, 2.2, 2.3 резецированы на 3 мм, ретроградно каналы данных зубов заполнены материалом на основе МТА. Костная полость была заполнена препаратом ПБФР, приготовленным по технологии PRGF-ENDORET. Гемостаз проводили по ходу операции. Слизисто-надкостничный лоскут уложен на место и ушит без натяжения П-образными швами Vicryl 5-0 и непрерывным швом Prolene 4/0. В послеоперационном периоде назначали противомикробную и симптоматическую терапию.

Через сутки после оперативного вмешательства пациент жаловался на припухлость верхней губы и щеки слева, боль в области послеоперационной раны, которая усиливается при разговоре и приеме пищи. Общее состояние оценивалось как удовлетворительное, температура тела была повышена до 37,1°C. Конфигурация лица была изменена за счет послеоперационного отека мягких тканей верхней губы, крыла носа и щечной области слева, кожа была физиологической окраски, болезненная при пальпации. В полости рта края послеоперационной раны гиперемированы, отечны, швы состоятельные, из раневой щели отмечали серозно-сукровичное отделяемое в объеме 0,2 мл. На 3 сутки после хирургического вмешательства температура тела нормализовалась до 36,8 °C. Сохранялись жалобы на боль в области послеоперационной раны и припухлость мягких тканей верхней губы и щеки слева. Послеоперационный отек мягких тканей верхней губы, крыла носа и щечной области слева сохранялся, пальпация была умеренно болезненная. В полости рта края послеоперационной

раны были умеренно гиперемированы, покрыты фибриновым налетом белого цвета. Швы состоятельные, из раневой щели определялось серозно-фибринозное отделяемое в объеме до 0,1 мл. На 5 сутки послеоперационного периода пациент отмечал значительное улучшение самочувствия. Состояние оценивали, как удовлетворительное, температура тела оставалась в пределах нормы. Сохранялись жалобы на припухлость верхней губы слева, болевые ощущения в области послеоперационной раны при приеме твердой пищи. Сохранялись признаки послеоперационного отека мягких тканей верхней губы, щечной области слева, который заметно регрессировал по сравнению с ранними наблюдениями, кожные покровы были без изменений, физиологической окраски, при пальпации незначительно болезненные. Послеоперационная рана местами была покрыта фибрином светло желтого цвета, края раны незначительно гиперемированы, швы состоятельные, отмечали серозно-фибринозное отделяемое в объеме до 0,1 мл. Спустя 7 дней после оперативного вмешательства состояние пациента оценивали, как удовлетворительное, жалоб не было, температура тела оставалась в пределах нормы. Изменений со стороны мягких тканей лица выявлено не было, послеоперационный отек регрессировал, кожные покровы были физиологической окраски, безболезненные при пальпации. В полости рта края послеоперационной раны были бледно-розовые, без признаков воспаления, швы состоятельные, отделяемого не выявлено. По прошествии 13 дней после операции рана зажила первичным натяжением, произведено снятие швов.

На контрольном осмотре через 3 месяца после операции жалоб со стороны пациента не зафиксировано, общий осмотр и осмотр полости рта патологии не выявил. На КЛКТ визуализировали тонкий костный контур, отграничивающий дефект от слизистой оболочки рта и носа, сама полость была заполнена мягкотканым компонентом низкой плотности (рисунок 4.14). Среднее значение радиоинтенсивности в области дефекта площадью 253,8 мм² составляло 169 HU, максимальный показатель радиоинтенсивности был в пределах 1685 HU, минимальное значение опускалось до -1000 HU.

Шесть месяцев спустя после хирургического вмешательства жалоб со стороны пациента не поступало. При общем осмотре и осмотре полости рта патологии не выявлено.



Рисунок 4.14 – Компьютерная томография пациента В., 49 лет, через 3 месяца после оперативного вмешательства (II группа С подгруппа)

По данным КЛКТ объем новообразованной костной ткани в проекции дефекта составлял не более 1/3 от первоначального размера, плотность ее была неоднородна, снижалась от периферии к центру, костные стенки стали толще, особенно со стороны полости носа, хотя контуры оставались неровными (рисунок 4.15).

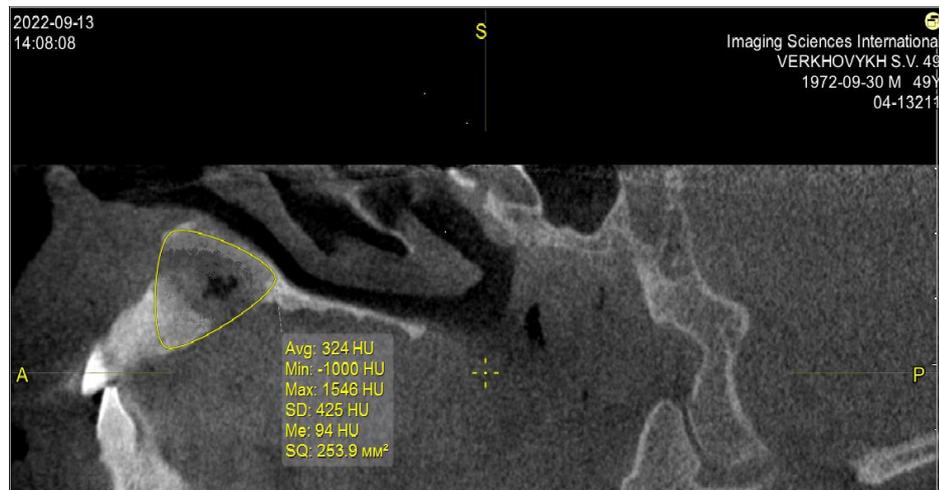


Рисунок 4.15 – Компьютерная томография пациента В., 49 лет, через 6 месяцев после оперативного вмешательства (II группа С подгруппа)

Среднее значение плотности в проекции дефекта площадью 253,8 мм² заметно увеличилось и составило 324 HU, максимальный показатель радиоинтенсивности был в пределах 1548 HU, минимальное значение опускалось до -1000 HU.

По прошествии 12 месяцев после операции самочувствие и состояние пациента были удовлетворительными, жалоб не было, при внешнем осмотре и осмотре полости рта патологии выявлено не было. Согласно данным КЛКТ, восстановление костной ткани в проекции дефекта не превышало 1/2 от первоначального размера, определялись стенки костной полости с нечеткими ровными краями высокой плотности, в центральных отделах визуализировали мягкотканый компонент, по плотности соответствующий соединительной ткани (рисунок 4.16). Средний показатель плотности в проекции дефекта площадью 253,8 мм² составил 546 HU, максимальное значение достигало 1425 HU, минимальное значение снижалось до -1009 HU. Полученные данные указывают на то, что восстановление первоначального объема костного дефекта не произошло.

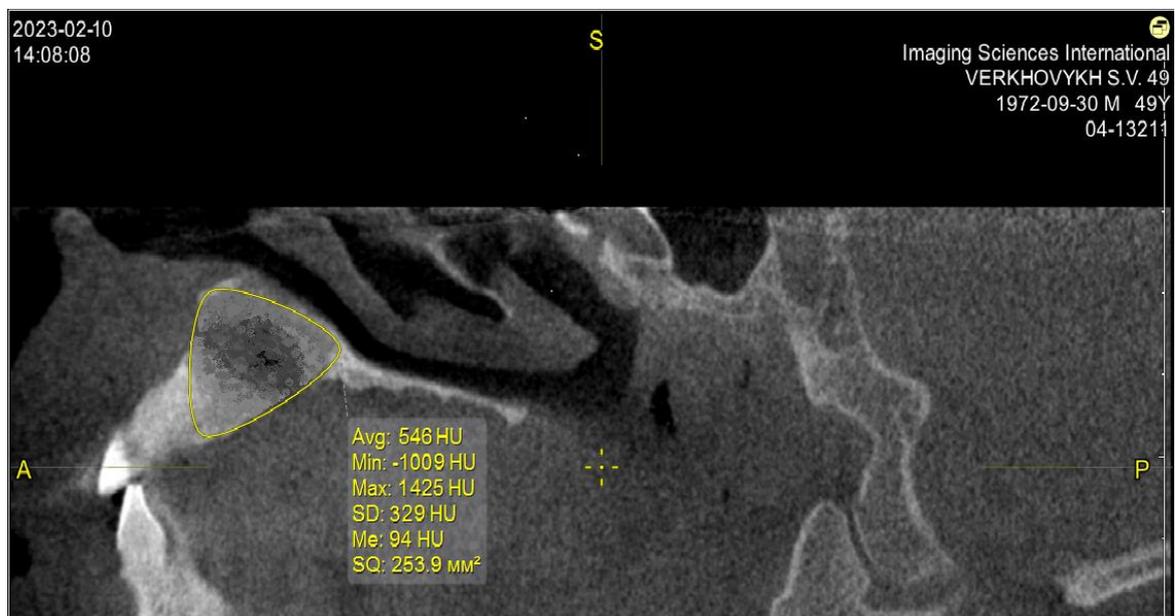


Рисунок 4.16 – Компьютерная томография пациента В., 49 лет, через 12 месяцев после оперативного вмешательства (II группы С подгруппы)

В III контрольной клинической группе, состоящей из 37 пациентов, костную пластику производили гранулами остеопластического материала Osteobiol Gen-Os. Результаты КЛКТ пациентов данной группы продемонстрировали, что через 3 месяца после операции в зоне аугментации определялись нечеткие и неровные контуры костных полостей, плотность костной ткани в проекции дефектов была распределена неравномерно, средний показатель радиоинтенсивности составил $445,11 \pm 7,92$ HU. Спустя 6 месяцев после оперативного вмешательства границы малых и средних костных полостей практически не определялись, в зоне аугментации визуализировали равномерное затенение высокой плотности. В проекции больших дефектов костный регенерат имел неоднородную структуру с участками различной плотности, по периферии визуализировались размытые границы полостей. Средний показатель радиоинтенсивности равнялся $600,54 \pm 11,67$ HU. По прошествии 12 месяцев после хирургического лечения костная ткань в проекции большинства малых и средних дефектов не отличалась от окружающей кости по плотности и архитектонике, остаточных границ полостей не определялось, полное восстановление костного дефекта фиксировали в 26 (70,27%) случаях. У 6 (16,22%) пациентов с дефектами среднего и большого размера объем восстановленной костной ткани не превышал $3/4$ от первоначального размера, плотность была неоднородной, снижалась от периферии к центру. В 5 (13,51%) наблюдениях в проекции больших полостей кость имела неоднородную структуру различной плотности, наблюдались пустоты, реоссификация не превышала $1/2$ от размера дефекта с мягкотканым компонентом низкой плотности в центре, средний показатель радиоинтенсивности составил $608,95 \pm 18,71$ HU.

Клинический пример № 3 (III группа В подгруппа)

Пациентка К., 54 года, обратилась с жалобами на периодические болевые ощущения в проекции зуба 1.6, которые появились около 2 лет назад. При осмотре: конфигурация лица не изменена, кожа и видимые слизистые физиологической окраски, без высыпаний. Лимфатические узлы головы и шеи не пальпируются.

Открывание рта, глотание свободное, безболезненное. В полости рта слизистая физиологической окраски, чистая. Определяется частичная вторичная адентия. Зуб 1.6 находится в системе мостовидного протеза, перкуссия болезненная, подвижность не определяется.

По данным КЛКТ челюстей от 27.03.2019 года определяется разряжение костной ткани округлой формы в проекции корней зуба 1.6 размером 8,4×10,7×14,4 мм. Корневые каналы зуба 1.6 запломбированы, в проекции верхушек корней зуба 1.6 пломбировочный материал не определяется (рисунок 4.17).

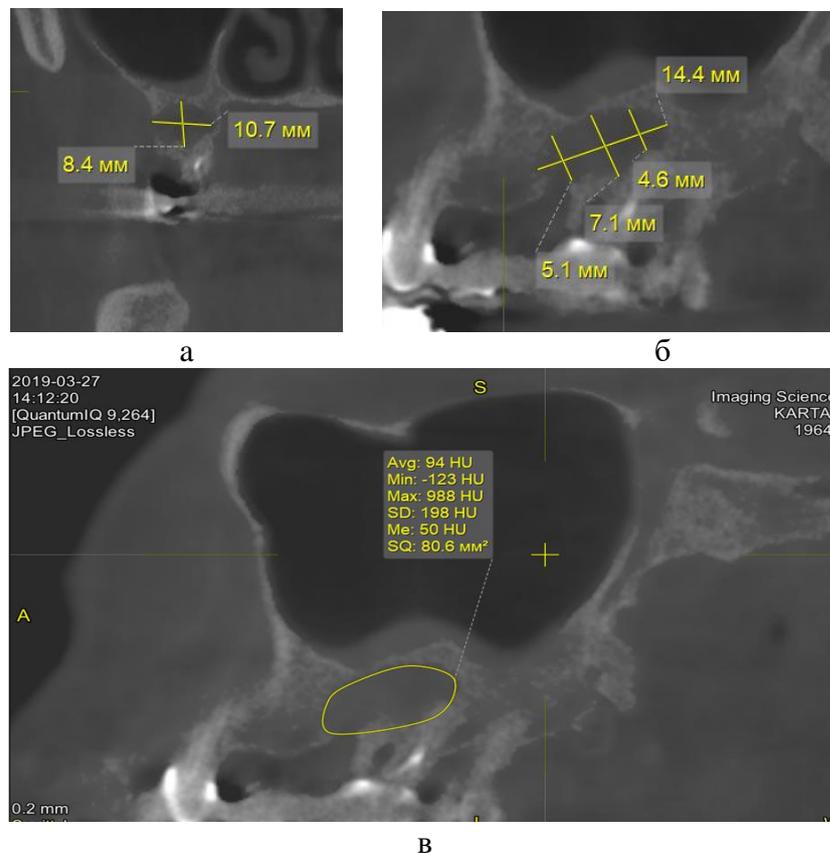


Рисунок 4.17 – Компьютерная томография пациентки К., 54 года, до операции (III группа В подгруппа): а – фронтальная проекция, б – сагиттальная проекция, в – КТ-денситометрия в проекции костного дефекта

Пациентке установлен клинический диагноз: K04.5 Обострение хронического периодонтита зуба 1.6. K04.8 Радикулярная киста зуба 1.6. K00.00 Частичная вторичная адентия.

Под аппликационной анестезией Sol. Lidocaini 10% и инфильтрационной анестезией Sol. Articaini hydrochloride 4% + Sol. Adrenalini 1:100000 (Ubistesin Forte) 5,1 мл серповидной гладилкой выполнялась сепарация круглой связки зуба 1.6, при помощи щипцов и элеваторов была произведена экстракция зуба 1.6, выполнен кюретаж лунки. Через лунку удаленного зуба кюретажной ложкой проведена энуклеация кисты, капсула удалена фрагментами различного размера, направлена на гистологическое исследование. Образовавшуюся костную полость туго заполняли гранулами остеопластического материала Osteobiol Gen-Os, предварительно замоченного в 1 мл 0,9 % раствора хлорида натрия. Производили мобилизацию слизистой оболочки полости рта в проекции лунки удаленного зуба 1.6, формировали и мобилизовали трапециевидный слизисто-надкостничный лоскут, который укладывали в проекции лунки и фиксировали П-образными швами Vicryl 5-0 и узловыми швами Prolene 4/0. Гемостаз по ходу операции. В послеоперационном периоде назначали противомикробную и симптоматическую терапию.

Через сутки после проведения оперативного вмешательства пациентка жаловалась на умеренные болевые ощущения в области послеоперационной раны, отек мягких тканей лица справа. Общее состояние оценивалось как удовлетворительное, температура тела не превышала 36,8 °С. Наблюдали изменение конфигурация лица за счет послеоперационного отека мягких тканей щечной и жевательной областей, верхней губы справа. Кожа была физиологической окраски, умеренно болезненная при пальпации. В полости рта края послеоперационной раны были умеренно гиперемированы, швы состоятельные. Из послеоперационной раны отмечали серозно-сукровичное отделяемое в объеме 0,2 мл. На 3 день после операции сохранялись жалобы на незначительные болевые ощущения в области послеоперационной раны. Температура тела оставалась в пределах нормы 36,7 °С. Послеоперационный отек мягких тканей уменьшился. Края послеоперационной раны были слегка гиперемированы, швы состоятельные, из раны наблюдалось серозное отделяемое в объеме 0,2 мл. На 5 сутки послеоперационного периода пациентка жалоб не

предъявляла. Температура тела 36,5 °С. Сохранялись остаточные явления коллатерального отека мягких тканей щечной области. В полости рта края послеоперационной раны были физиологической окраски, швы состоятельные, отделяемого нет. Спустя 7 суток состояние пациентки было удовлетворительным, жалоб не было, температура тела оставалась в пределах нормы. Послеоперационный отек регрессировал, кожа и видимые слизистые были физиологической окраски. В полости рта края послеоперационной раны были физиологической окраски, швы состоятельные. По прошествии 12 суток после операции послеоперационная рана зажила первичным натяжением, произведено снятие швов.

На контрольном осмотре пациентки через 3 месяца после операции жалоб не зафиксировано. При общем осмотре и осмотре полости рта патологии не выявлено. По данным компьютерной томографии челюстей в зоне аугментации определялись неравномерные показатели радиоинтенсивности костной ткани, кость была заполнена неоднородно, определялись нечеткие и неровные контуры костной полости (рисунок 4.18). Среднее значение радиоинтенсивности в зоне имплантации остеопластического материала площадью 80,6 мм² составило 427 HU, максимальное значение 886 HU, минимальное -325 HU.

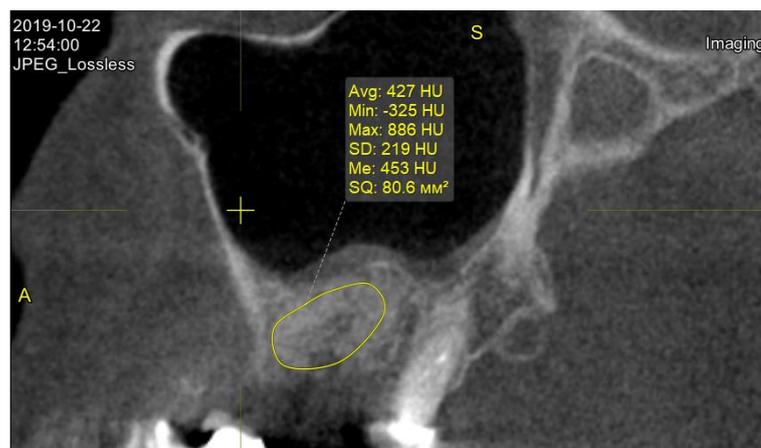


Рисунок 4.18 – Компьютерная томография пациентки К., 54 года, через 3 месяца после оперативного вмешательства (III группа В подгруппа)

Спустя 6 месяцев после оперативного вмешательства жалоб со стороны пациентки не поступало. При общем осмотре и осмотре полости рта патологии не выявлено. По данным КЛКТ в проекции костной полости визуализировался регенерат неоднородной структуры с участками различной плотности, местами по периферии определялись нечеткие и неровные контуры костной полости (рисунок 4.19). Среднее значение плотности в зоне аугментата площадью 80,6 мм² составило 626 HU, максимальное значение 1489 HU, минимальные -531 HU, среднее отклонение 327 HU. Цифровая денситометрия показала значительное увеличение показателей радиоинтенсивности по сравнению с 3 месяцами ранее, что может свидетельствовать об активных процессах ремоделирования костной ткани и минерализации костного матрикса.

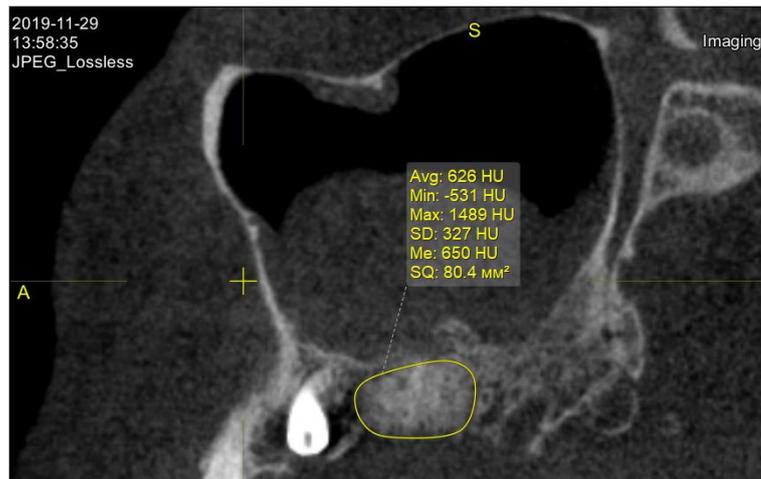


Рисунок 4.19 – Компьютерная томография пациентки К., 54 года, через 6 месяцев после оперативного вмешательства (III группа В подгруппа)

По прошествии 12 месяцев после хирургического вмешательства состояние больной оценивали, как удовлетворительное, жалоб пациентка не предъявляла. Общий осмотр и осмотр полости рта патологии не выявил. По данным КЛКТ костная ткань в зоне аугментации практически не отличалась от здоровой кости, контуры костного дефекта не определялись, однако местами визуализировались пустоты, которые обуславливали снижение значений радиоинтенсивности (рисунок 4.20). Показатели КТ-денситометрии в зоне аугментации площадью 80,6

мм² значительно снизились по сравнению с показателями полугодовой давности и составили 456 HU для среднего значения, максимальный показатель плотности снизился до 1397 HU, минимальный до -575 HU.



Рисунок 4.20 – Компьютерная томография пациентки К., 54 года, через 12 месяцев после оперативного вмешательства (III группа В подгруппа)

В IV исследуемой клинической группе, состоящей из 52 человек, остеопластику челюстей производили композицией, состоящей из гранул костного материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР. По данным КЛКТ через 3 месяца после оперативного вмешательства определялись границы костных дефектов с неровными и нечеткими контурами, в проекции полостей визуализировали равномерное затенение костной ткани высокой плотности, средний показатель плотности равнялся $721,73 \pm 24,41$ HU. Спустя 6 месяцев после хирургического лечения не всегда удавалось визуализировать границы костных дефектов. В зоне аугментации костная ткань имела мелкопетлистую структуру, полости были равномерно заполнены костнопластическим материалом, плотность которого была выше, чем у соседней здоровой костной ткани, средний показатель плотности составил $834,58 \pm 19,7$ HU. По прошествии 12 месяцев после проведения костной пластики в 45 (86,54%) случаях у пациентов с малыми, средними и большими дефектами костная ткань в зоне аугментации имела четкую мелкопетлистую структуру и не отличалась от окружающей ее кости. В 7 (13,46%) наблюдениях у больных с большими дефектами на границе нативной кости и костнопластического

материала наблюдали легкое уменьшение насыщенности костного рисунка. Костная ткань в области аугментации имела мелкопетлистую структуру, однако по сравнению со здоровой костью имела большую плотность, что подтверждалось данными компьютерной денситометрии. Нечеткие контуры по краям костного дефекта указывают на наличие активных процессов ремоделирования кости, характеризующихся одновременно протекающими явлениями резорбции костной ткани остеокластами и синтезом костного матрикса остеобластами. Средний показатель радиоинтенсивности у пациентов IV группы составил $898,64 \pm 20,18$ HU.

Клинический пример № 4 (IV группа А подгруппа)

Пациентка Е., 42 года, обратилась с жалобами на болезненное «выпячивание» на слизистой оболочке верхней челюсти. Из анамнеза заболевания известно, что два года назад выполнена операция резекция верхушки корня, остеопластика кистозной полости материалом Bio-Oss по поводу диагноза хронический периодонтит зуба 2.1, кистогранулема в проекции зуба 2.1. При внешнем осмотре конфигурация лица не изменена, кожа и видимые слизистые физиологической окраски, без высыпаний. Лимфатические узлы головы и шеи не пальпируются. Открывание рта, глотание свободное, безболезненное. В полости рта слизистая оболочка физиологической окраски, чистая. В проекции верхушки зуба 2.1 определяется округлое образование размером в диаметре приблизительно 5 мм, умеренно болезненное при пальпации. Перкуссия зуба 2.1 безболезненная, подвижности нет.

По данным КЛКТ челюстей определяется разряжение костной ткани неправильной формы в проекции верхушки корня зуба 2.1 размером $5,9 \times 5,5 \times 6,0$ мм, с относительно ровными краями, в центре которого определяется верхушка корня зуба со следами пломбировочного материала, визуализируются резецированный на 2/3 корень зуба, канал запломбирован (рисунок 4.21).

Пациентке установлен клинический диагноз: K04.8 Резидуальная кистогранулема альвеолярного отростка верхней челюсти в проекции зуба 2.1. Состояние после резекции верхушки корня зуба 2.1.

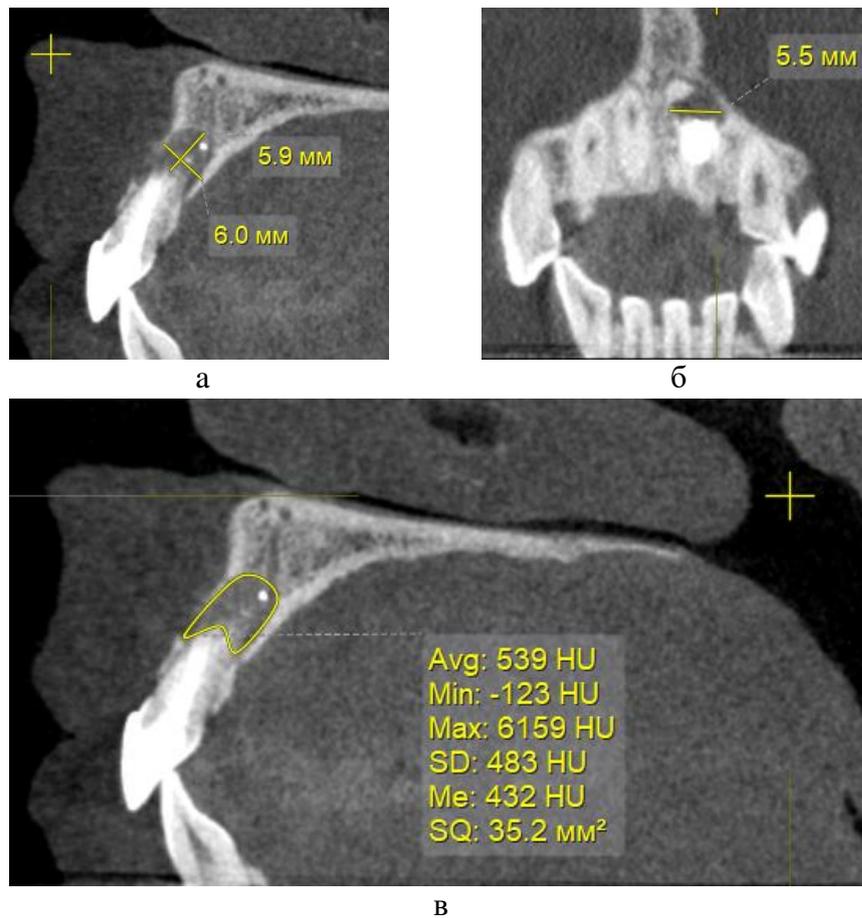


Рисунок 4.21 – Компьютерная томография пациентки Е., 42 года, до операции (IV группа А подгруппа): а) сагиттальная проекция, б) фронтальная проекция, в) КТ-денситометрия в проекции костного дефекта

Под аппликационной анестезией Sol. Lidocaini 10%, инфильтрационной и проводниковой анестезией Sol. Articaini hydrochloride 4% + Sol. Adrenalini 1:100000 (Ubistesin Forte) 5,1 мл серповидной гладилкой выполнялась сепарация круглой связки зуба 2.1, при помощи щипцов была произведена экстракция зуба 2.1, выполнен кюретаж лунки. Через лунку удаленного зуба кюретажной ложечкой выделена и извлечена верхушка корня зуба 2.1, произведена энуклеация кисты, капсула удалена фрагментами различного размера, направлена на гистологическое исследование. Костная полость была туго заполнена композицией из гранул материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР, зона аугментации укрыта аутологичной фибриновой мембраной. Производили мобилизацию слизистой оболочки полости рта в проекции лунки удаленного зуба 2.1, формировали трапециевидный слизисто-

надкостничный лоскут, который укладывали в проекции лунки и фиксировали П-образными швами Vicryl 5-0 и узловыми швами Prolene 4/0. Гемостаз по ходу операции. В послеоперационном периоде назначали противомикробную и симптоматическую терапию.

Через сутки после операции пациентка жаловалась на болевые ощущения в области послеоперационной раны и припухлость верхней губы слева. Общее состояние оценивали, как удовлетворительное, температура тела была повышена до 37,2 °С. При осмотре наблюдали послеоперационный отек мягких тканей верхней губы, крыла носа слева, кожа оставалась физиологической окраски, при пальпации определялась умеренная болезненность. В полости рта края послеоперационной раны были гиперемированы, швы состоятельные, из раны отмечали серозно-сукровичное отделяемое в объеме до 0,2 мл. На 3 сутки после хирургического лечения сохранялись жалобы на умеренные болевые ощущения в области послеоперационной раны. Температура тела нормализовалась до 36,5 °С. Послеоперационный отек мягких тканей верхней губы уменьшился, кожа имела физиологическую окраску, при пальпации была безболезненная. В полости рта слизистая оболочка в проекции раневой щели была умеренно гиперемирована, швы состоятельные, определялось незначительное отделяемое серозного характера в объеме 0,1 мл. На 5 день после операции жалоб пациентка не предъявляла, температура тела составляла 36,7 °С. Отек мягких тканей верхней губы регрессировал. В полости рта слизистая оболочка в проекции послеоперационной раны признаков воспаления не имела, отделяемого не зафиксировано. Спустя 7 суток после костной пластики жалоб пациентка не предъявляла. Состояние при осмотре было удовлетворительное, температура тела нормальная. Отек верхней губы регрессировал, кожа лица и видимые слизистые имели физиологическую окраску. Послеоперационная рана была без признаков воспаления, заживала первичным натяжением. По прошествии 10 суток после хирургического вмешательства послеоперационная рана зажила первичным натяжением, произведено удаление швов.

На контрольном осмотре пациентки через 3 месяца после операции жалоб не выявлено. При осмотре полости рта воспалительных явлений не зафиксировано. По данным КЛКТ в зоне аугментации костный материал распределен равномерно, контуры костной полости практически не визуализируются (рисунок 4.22). Среднее значение плотности в проекции аугментации площадью 35,3 мм² равнялось 1000 HU, максимальное значение составляло 1583 HU, минимальное – 416 HU.

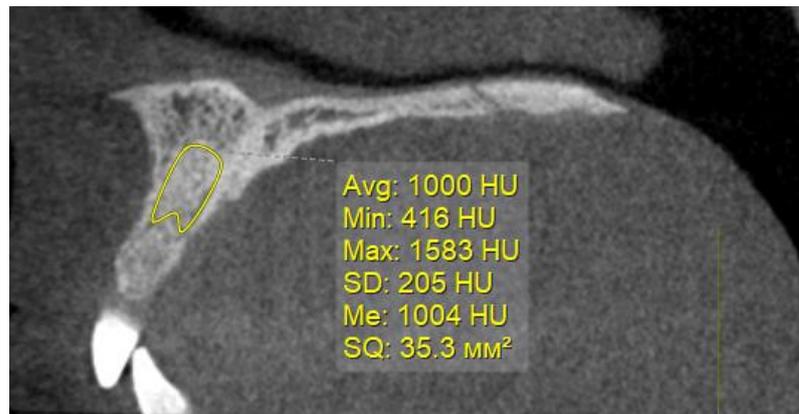


Рисунок 4.22 – Компьютерная томография пациентки Е., 42 года, через 3 месяца после оперативного вмешательства (IV группа А подгруппа)

Спустя 6 месяцев после оперативного вмешательства жалоб со стороны пациентки не зафиксировано. Общий осмотр и осмотр полости рта патологии не выявил. По данным КЛКТ в проекции зоны остеопластики визуализировался однородный регенерат высокой плотности, который равномерно заполнял область дефекта, границы костной полости не определялись (рисунок 4.23). Согласно данным компьютерной денситометрии среднее значение плотности в проекции костной пластики площадью 35,3 мм² составляло 1066 HU, максимальное – 1698 HU, минимальное – 530 HU.

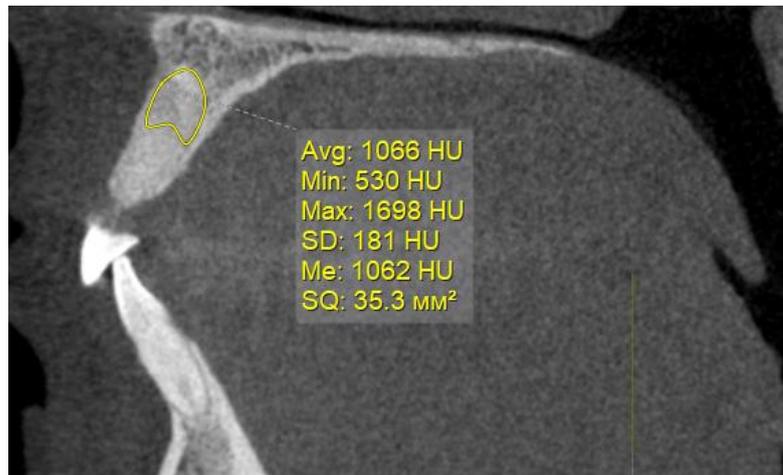


Рисунок 4.23 – Компьютерная томография пациентки Е., 42 года, через 6 месяцев после оперативного вмешательства (IV группа А подгруппа)

По прошествии 12 месяцев после костной пластики общее состояние пациентки оценивалось как удовлетворительное. Жалоб больная не предъявляла. При внешнем осмотре и осмотре полости рта патологии выявлено не было. Согласно данным КЛКТ, костная ткань в области аугментации не отличалась от окружающей кости, границы костного дефекта не определялись, полость была равномерно заполнена регенератом, щелей и пустот не обнаружено (рисунок 4.24). Согласно данным КТ-денситометрии, средний показатель радиоинтенсивности в зоне аугментации площадью 35,3 мм² составлял 1137 HU, что было немного выше, чем показатели 6 месяцами ранее, максимальный показатель плотности был равен 2272 HU, минимальный – 321 HU.

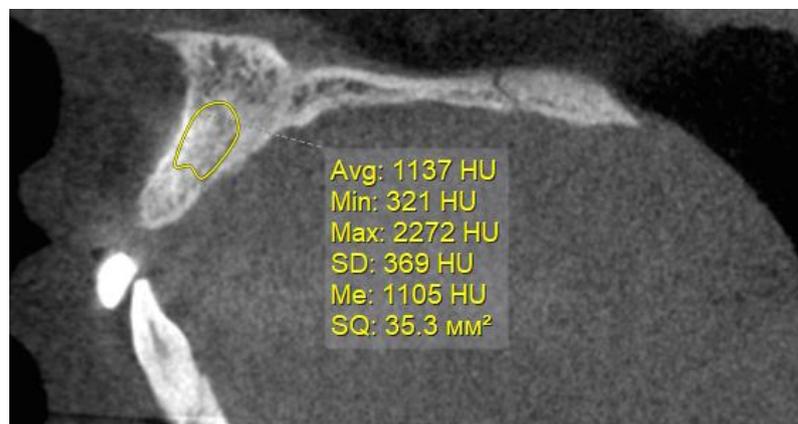


Рисунок 4.24 – Компьютерная томография пациентки Е., 42 года, через 12 месяцев после оперативного вмешательства (IV группа А подгруппа)

4.3 Резюме клинико-рентгенологического исследования

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 отдельного применения исследуемых материалов, поскольку сокращало продолжительность болевого синдрома, длительность послеоперационного отека и экссудации, сроки восстановления чувствительности ветвей тройничного нерва после декомпрессии. 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, во II группе – в 10 (43,47%) исследованиях, в I – у 9 (37,5%) пациентов.

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

5.1 Результаты экспериментального исследования

В ходе проведения экспериментального этапа исследования для изучения процесса репаративной регенерации костной ткани проводили математический и статистический анализ данных компьютерной томографии, полученных на 30, 60 и 90 сутки после оперативного вмешательства. При помощи программы Vidar Dicom Viewer 3.1 проводили измерение диаметра и глубины костных дефектов, измерение радиоинтенсивности в четырех точках по границе дефекта.

В таблице 5.1 представлена описательная статистика динамики замещения дефекта костной тканью у экспериментальных животных I и II групп с использованием медианы, 25 и 75 процентиля. Диаметр дефекта обозначается D, глубина – Н. Для выявления значимых различий между количественными переменными в данных группах применяли U-критерий Манна-Уитни.

Таблица 5.1 – Динамика замещения дефектов костной ткани у животных I и II групп в миллиметрах (мм). Проверка наличия статистически значимых различий между двумя группами с помощью теста Манна-Уитни

Показатели	Группа I			Группа II			p, Mann Whitney U-test
	процентили			процентили			
	25	50 (Me)	75	25	50 (Me)	75	p<0,05
D на 30 сутки	5,87	6,3	6,76	5,48	5,75	6,03	0,114
D на 60 сутки	5,6	6	6,32	5,36	5,5	5,75	0,114
D на 90 сутки	5,8	6	6,4	5,15	5,3	5,45	0,05
H на 30 сутки	1,43	1,55	1,66	1,5	1,6	1,7	0,686
H на 60 сутки	1,42	1,55	1,66	1,35	1,55	1,6	0,686
H на 90 сутки	1,35	1,5	1,56	1,18	1,45	1,5	0,496

На 90 сутки зафиксированы статистически значимые различия между размерами диаметра дефектов экспериментальных животных I и II групп, что указывает на эффективность, использования препарата ПБФР для стимулирования

процесса репаративной регенерации костной ткани теменных костей у экспериментальных животных.

В таблице 5.2 представлена динамика репарации костной ткани теменных костей экспериментальных животных III и IV групп.

Таблица 5.2 – Динамика замещения дефектов костной ткани у животных III и IV групп в миллиметрах (мм). Проверка наличия статистически значимых различий между двумя группами с помощью теста Манна-Уитни

Показатели	Группа III			Группа IV			p, Mann Whitney U-test p<0,05
	процентили			процентили			
	25	50 (Me)	75	25	50 (Me)	75	
D на 30 сутки	2,43	2,6	2,85	1,3	1,8	2,23	0,029
D на 60 сутки	2,4	2,4	2,7	1,1	1,5	2,05	0,029
D на 90 сутки	2,2	2,25	2,53	0,98	1,3	1,78	0,029
H на 30 сутки	1,43	1,55	1,68	0,7	1,3	1,75	0,057
H на 60 сутки	1,33	1,45	1,5	0,63	1,05	1,33	0,057
H на 90 сутки	1,13	1,25	1,45	0,2	0,8	1,25	0,2

Тест Манна-Уитни показал, что на 30, 60 и 90 сутки наблюдали статистически значимые различия между размерами диаметра дефектов кости у экспериментальных животных III и IV групп, что указывает на эффективность, использование композиции из костного материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР для стимулирования процесса репарации костной ткани теменных костей у экспериментальных животных.

В таблицах 5.3–5.4 представлены результаты статистического анализа динамики значений радиоинтенсивности в пристеночных участках дефектов теменных костей с использованием медианы, 25 и 75 процентили, для выявления значимых различий между контрольными и исследуемыми группами применяли U-критерий Манна-Уитни.

Таблица 5.3 – Динамика показателей плотности костной ткани у животных I и II групп в единицах Хаунсфилда (НУ). Проверка наличия статистически значимых различий между двумя группами с помощью теста Манна-Уитни

Показатели	Группа I			Группа II			p, Mann Whitney U-test p<0,05
	процентили			процентили			
	25	50 (Me)	75	25	50 (Me)	75	
Плотность на 30 сутки	166,88	176,75	193,38	220,5	229,75	259,63	0,02
Плотность на 60 сутки	127,13	157,25	179,5	200,88	209,5	239,5	0,02
Плотность на 90 сутки	130,75	155,25	174,19	216,75	230,75	249,63	0,021

Полученные данные показали, что на 30, 60 и 90 сутки наблюдали статистически значимые различия между показателями плотности костной ткани животных I и II групп.

Таблица 5.4 – Динамика показателей плотности костной ткани у животных III и IV групп в единицах Хаунсфилда (НУ). Проверка наличия статистически значимых различий между двумя группами с помощью теста Манна-Уитни

Показатели	Группа III			Группа IV			p, Mann Whitney U-test p<0,05
	процентили			процентили			
	25	50 (Me)	75	25	50 (Me)	75	
Плотность на 30 сутки	288,38	307	331,13	336,5	351,75	384,25	0,043
Плотность на 60 сутки	258,25	276,25	328,75	300,25	326,75	381	0,083
Плотность на 90 сутки	303,13	335,25	387,25	429,75	464,25	496,125	0,021

Из таблицы 5.4 видно, что тест Манна-Уитни указал на статистически значимые различия между показателями плотности костной ткани у экспериментальных животных III и IV групп на 30 и 90 сутки после оперативного вмешательства, что говорит об эффективности применения композиции из костного материала Osteobiol Gen-Os и ПБФР для стимулирования процесса репарации костной ткани теменных костей у экспериментальных животных.

5.2 Результаты клинико-рентгенологического исследования

Качество оказания стоматологической помощи в контрольных и исследуемых клинических группах оценивали путем анализа течения раннего послеоперационного периода и данных, полученных в результате рентгенологических методов исследования, которые проводили до оперативного вмешательства и через 3, 6, 12 месяцев после операции.

При изучении послеоперационного периода оценивали динамику болевого синдрома и парестезии в проекции иннервации носонебного и нижнего альвеолярного нервов, динамику послеоперационного отека мягких тканей челюстно-лицевой области, характер и объем экссудации из раны и сроки эпителизации раневой щели. Проведен статистический анализ полученных данных. Для выявления значимых различий между качественными показателями в контрольных и исследуемых группах использовался критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера и критерий МакНемара, различия между количественными переменными оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

Сравнительная оценка динамики критериев послеоперационного периода у пациентов представлена в виде диаграмм (рисунки 5.1–5.3).

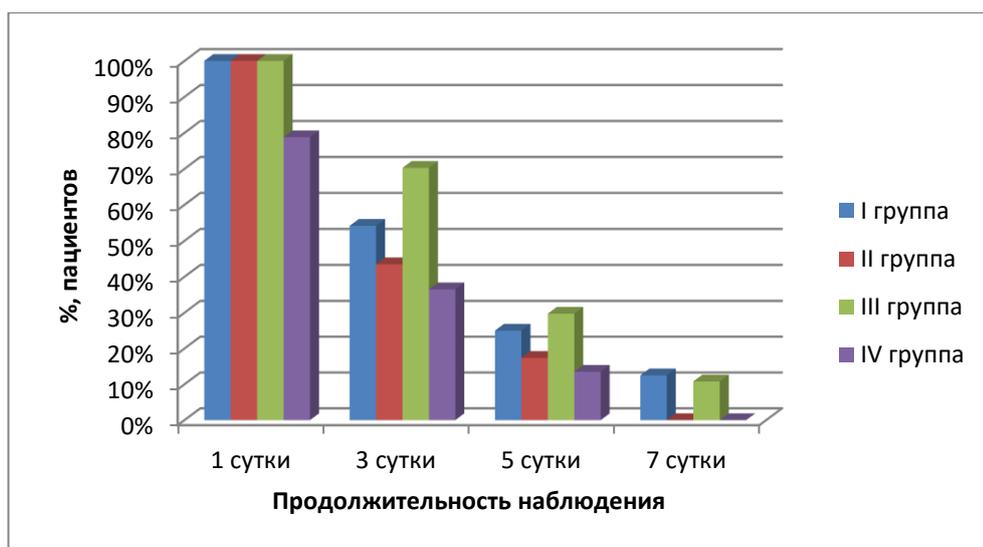


Рисунок 5.1 – Сравнительная оценка динамики болевого синдрома

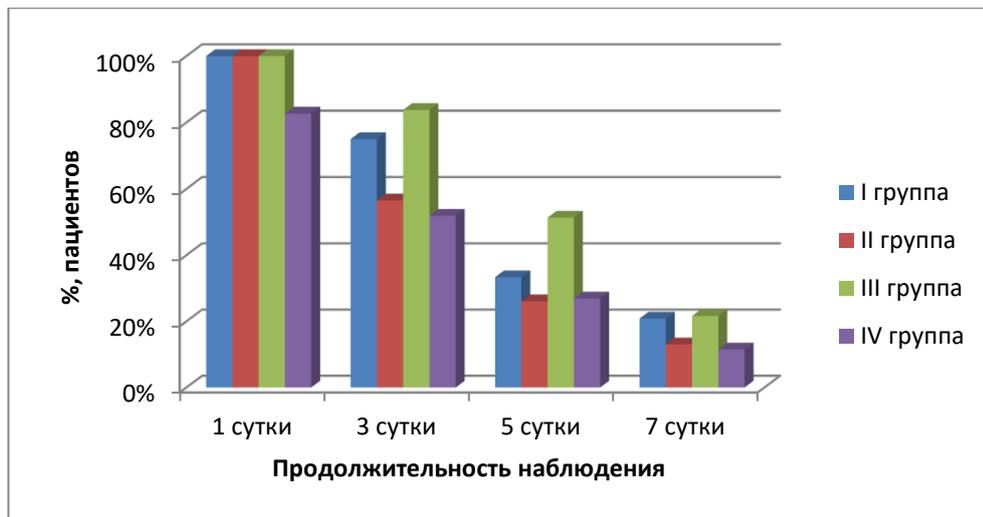


Рисунок 5.2 – Сравнительная оценка динамики послеоперационного отека

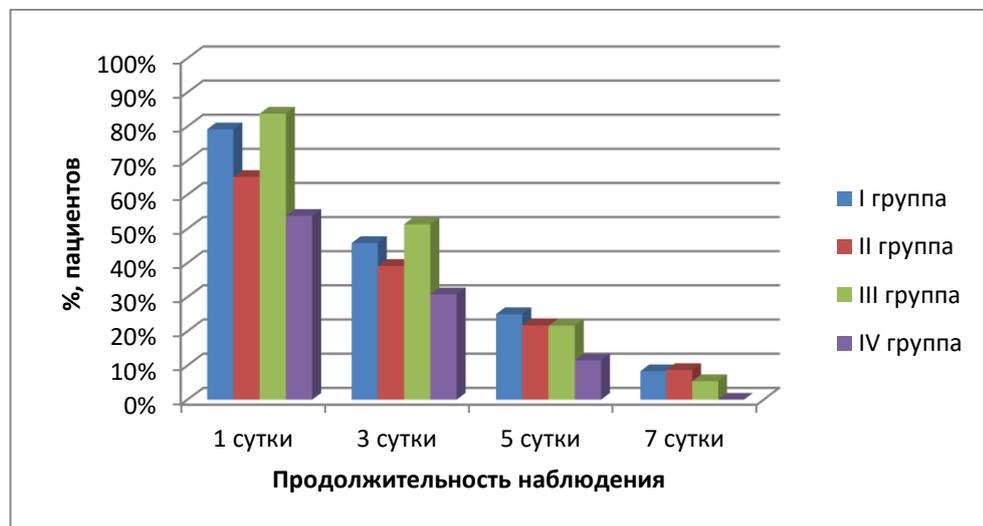


Рисунок 5.3 – Сравнительная оценка динамики экссудации

На представленных диаграммах заметна разница в динамике критериев раннего послеоперационного периода у пациентов в контрольных и исследуемых клинических группах.

На 7 сутки после операции болевой синдром сохранялся у 3 (12,5%) пациентов I группы и у 4 (10,81%) пациентов III группы, во II и IV клинических группах болевой синдром не зафиксирован. Послеоперационный отек мягких тканей челюстно-лицевой области отмечали во всех группах, в I группе признаки отека отмечали в 5 (20,83%) случаях, во II группе – в 3 (13,4%) наблюдениях, в III группе – у 8 (21,62%) пациентов, а в IV группе у 6 (11,5%) больных наблюдали

остаточные явления послеоперационного отека мягких тканей лица. Через неделю после проведения хирургического вмешательства экссудация зафиксирована у 2 (8,33%) пациентов I группы и у 2 (8,7%) больных II группы, в III группе экссудацию отмечали в 2 (5,4%) случаях, в IV клинической группе экссудацию не наблюдали.

Наличие статистически значимой связи качественных показателей раннего послеоперационного периода в контрольных и исследуемых группах определяли при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера, данные представлены в таблицах 5.5–5.6.

Таблица 5.5 – Результаты критерия χ^2 Пирсона для качественных переменных в I и II группах

Название переменной	Уровень значимости, p
Болевой синдром	0,413
Послеоперационный отек	0,892
Экссудация	0,461

Таблица 5.6 – Результаты критерия χ^2 Пирсона для качественных переменных в III и IV группах

Название переменной	Уровень значимости, p
Болевой синдром	0,594
Послеоперационный отек	0,652
Экссудация	0,672

Применив критерий χ^2 Пирсона, пришли к заключению, что статистически значимого различия между динамикой показателей раннего послеоперационного периода в группах контроля и группах исследования не наблюдалось.

Проведя статистический анализ данных, полученных при осмотре пациентов на 1, 3, 5 и 7 сутки после проведения оперативного пособия, используя точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона, пришли к заключению, что между качественными показателями I и II групп статистически значимых различий обнаружено не было (таблица 5.7). Статистически значимые различия в III и IV группах через сутки после операции наблюдали между такими показателями как

болевым синдромом, послеоперационный отек, экссудация (таблица 5.8). На 3 сутки статистически значимые различия фиксировали по двум переменным – болевой синдром и послеоперационный отек, на 5 сутки различия были по одному параметру – послеоперационный отек. Через 7 дней после хирургического лечения статистически значимые различия наблюдали по одному параметру – экссудация.

Таблица 5.7 – Результаты точного критерия Фишера* и критерия χ^2 Пирсона** для качественных переменных в I и II группах

Название переменной	Уровень значимости, p			
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Болевой синдром	3,841*	0,66**	0,724*	0,234*
Послеоперационный отек	3,841*	0,304**	0,823**	0,701*
Экссудация	0,458*	0,886**	0,936**	1,00*

Таблица 5.8 – Результаты точного критерия Фишера* и критерия χ^2 Пирсона** для качественных переменных в III и IV группах

Название переменной	Уровень значимости, p			
	1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки
Болевой синдром	0,00217*	0,002**	0,107**	0,444*
Послеоперационный отек	0,00914*	0,004**	0,034**	0,322**
Экссудация	0,003**	0,083**	0,281**	0,046*

Сравнительная оценка динамики эпителизации слизистой оболочки полости рта у пациентов представлен в виде диаграммы (рисунок 5.4). На 14 день после оперативного вмешательства эпителизацию раневой щели в I контрольной клинической группе фиксировали в 22 (91,66%) случаях, у 2 (8,33%) пациентов рана зажила вторичным натяжением на 21 день. Во II клинической группе исследования на 14 день после хирургического лечения во всех 23 (100%) наблюдениях зафиксирована эпителизация раневой щели. В III контрольной клинической группе спустя 14 суток после оперативного вмешательства эпителизация послеоперационной раны зафиксирована в 35 (94,59%) наблюдениях, в 2 (5,41%) случаях рана зажила вторичным натяжением на 21 день. В IV клинической группе исследования по прошествии двух недель после костной пластики у всех 52 (100%) больных наблюдали эпителизацию раневой щели.

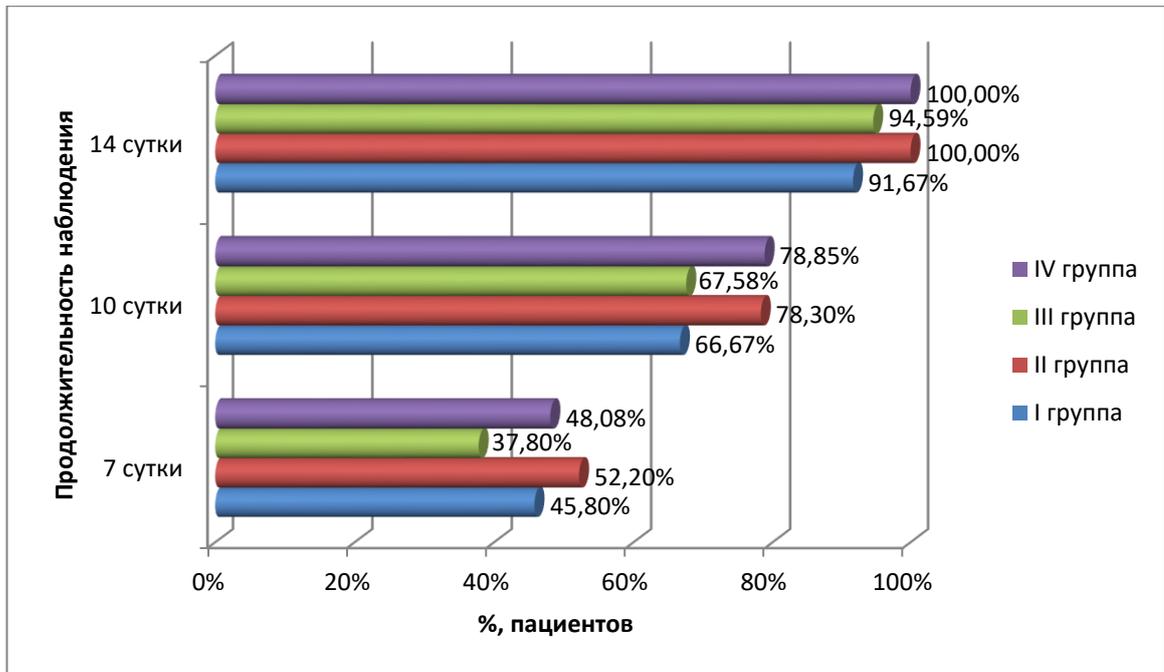


Рисунок 5.4 – Сравнительная оценка динамики эпителизации послеоперационной раны

Статистический анализ сроков эпителизации у пациентов всех четырех групп с использованием критерия Краскела-Уоллиса не выявил статистически значимых различий ($p=0,147>0,05$), аналогичные результаты были получены при использовании критерия Манна-Уитни для I и II групп ($p=0,542>0,05$) и 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 контрольном 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 ($p=0,005<0,05$) групп, 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.

Оценив динамику показателей послеоперационного периода, можно сделать вывод, что применение препарата ПБФР достоверно сокращало продолжительность болевого синдрома, длительность послеоперационного отека и экссудации, стимулировало восстановление чувствительности ветвей тройничного нерва после декомпрессии. Кроме того, фибриновая мембрана изолировала зону аугментации, препятствуя диастазу краев послеоперационной раны и потери гранул остеопластического материала.

Динамику восстановления костной ткани в проекции дефектов челюстей проводили на основании данных КЛКТ и КТ-денситометрии. Рентгенографию 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 плотности костной ткани в проекции дефекта составил 129,5 HU, во II исследуемой группе – 145 HU ($p=0,609>0,05$), спустя 6 месяцев данный показатель у пациентов I группы повысился до 199,5 HU, у больных II группы – до 215 HU ($p=0,532>0,05$). Через год после операции среднее значение радиоинтенсивности в зоне дефекта у пациентов в I клинической группы было равно 196 HU, во II – 254 HU ($p=0,044<0,05$) (рисунок 5.5).



Рисунок 5.5 – Динамика средних показателей плотности костной ткани у больных I и II клинических групп

У пациентов III контрольной группы через 3 месяца после оперативного вмешательства средний показатель 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 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 ($p=0,0001 < 0,05$) (рисунок 5.6).

В таблице 5.9 представлены результаты описательной статистики для показателей КТ-денситометрии у пациентов всех четырех групп. Произведена проверка на нормальность распределения критерием Шапиро-Уилка (для I и II групп) и критерием Колмогорова-Смирнова (для III и IV групп).

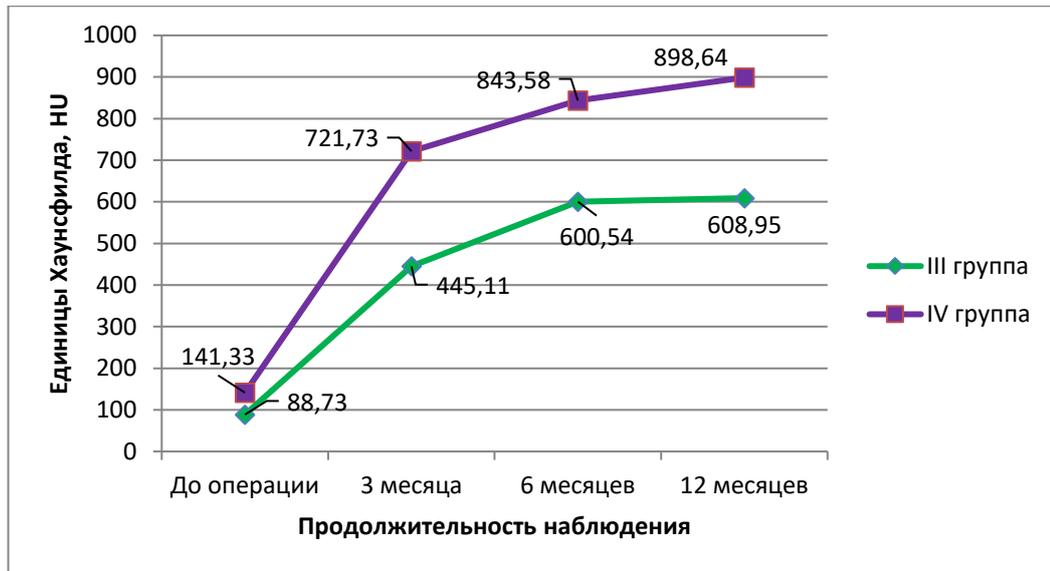


Рисунок 5.6 – Динамика средних показателей плотности костной ткани у больных III и IV клинических групп

Таблица 5.9 – Проверка результатов КТ-денситометрии на нормальность распределения критериями Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова, р-значение

Группа	Критерий Колмогорова-Смирнова, р			
	до операции	через 3 месяца	через 6 месяцев	через 12 месяцев
I (n=24)	0,1	0,8	0,084	0,224
II (n=23)	0,03	0,173	0,047	0,044
III (n=37)	0,885	0,934	0,865	0,974
IV (n=52)	0,688	0,382	0,752	0,974

Проверка результатов КТ-денситометрии на нормальность распределения продемонстрировала нормальное распределение показателей в III и IV группах, в I и II группах выборка оказалась малой ($n < 25$). 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.

Согласно данным, представленным в таблице 5.10, 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.

Таблица 5.10 – Динамика показателей плотности костной ткани у пациентов I и II групп в единицах Хаунсфилда (НУ). Проверка наличия статистически значимых различий между двумя группами с помощью теста Манна-Уитни

Показатели	Группа I			Группа II			p, Mann Whitney U-test p<0,05
	процентили			процентили			
	25	50 (Me)	75	25	50 (Me)	75	
R до операции	24,5	54,5	91,25	22	45	92	0,678
R через 3 месяца	100	129,5	158,5	91	145	169	0,609
R через 6 месяцев	147,75	199,5	240,5	126	215	255	0,523
R через 12 месяцев	154,5	196	239	140	254	296	0,044

Описательную статистику динамики показателей 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 критерий 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, что представлено в таблице 5.11.

Таблица 5.11 – Динамика показателей плотности костной ткани у пациентов III и IV групп в единицах Хаунсфилда (НУ). Проверка наличия статистически значимых различий между двумя группами с помощью критерия Стьюдента

Показатели	Группа III M±m _x	Группа IV M±m _x	p, критерий Стьюдента
R до операции	88,73±9,92	141,33±14,75	0,004
R через 3 месяца	445,11±7,92	721,73±24,41	0,0001
R через 6 месяцев	600,54±11,68	843,58±19,7	0,0001
R через 12 месяцев	608,95±18,71	898,64±20,18	0,0001
Примечание: M – среднее арифметическое, m _x – стандартная ошибка среднего.			

Динамический анализ значений радиоинтенсивности у пациентов всех четырех групп критерием Фридмана подтвердил статистически достоверную динамику данного показателя во всех клинических группах ($p = 0,0001 < 0,05$).

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.

Статистический анализ данных лучевых методов исследования, показал 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 ускоряет продолжительность репарации и минерализации костной ткани в области аугментации, не вызывает выраженной воспалительной реакции и препятствует отторжению ксенотрансплантата, что сокращает продолжительность послеоперационного периода, длительность временной нетрудоспособности и реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным иностранной и отечественной периодической литературы, частота распространения дефектов костной ткани челюстей, причинами которых являются гнойно-воспалительные заболевания и доброкачественные новообразования челюстно-лицевой области, неуклонно растет. Несмотря на уровень современного развития челюстно-лицевой хирургии и стоматологии, нет единого алгоритма оказания стоматологической помощи данной группе пациентов, государственные и частные стоматологические клиники самостоятельно подходят к решению данного вопроса, исходя из уровня материального обеспечения и доступности костнопластических материалов. Многие бюджетные лечебно-профилактические учреждения не проводят костную пластику дефектов челюстей, ограничиваясь традиционными методами лечения гнойно-воспалительных заболеваний и кистозных образований челюстно-лицевой области, результаты применения которых прямо пропорциональны размерам дефектов и зачастую являются неудовлетворительными. Процесс неоконченной регенерации костной ткани челюстей довольно нередкое состояние при использовании в качестве наполнителя костного дефекта сгустка крови, что значительно снижает успех и увеличивает сроки дальнейшей стоматологической реабилитации. Многие авторы предлагают различные методы воздействия на процесс репаративной регенерации, опираясь на результаты экспериментальных и клинических исследований, однако консенсуса в этом вопросе до настоящего времени достичь не удалось.

Предложенная нами методика заключается в использовании ксеногенного материала Osteobiol Gen-Os, являющегося гидратизированной и коллагенизированной измельченной свиной костной тканью в виде гранул, состоящих из нанокристаллического гидроксиапатита в сочетании с органической матрицей натурального гетерогенного происхождения с сохраненным коллагеном исходной кости, способствующего привлечению и дифференцировке мезенхимальных клеток-предшественников, увеличению уровня пролиферации остеобластов, агрегации и активации тромбоцитов, остеобластов и остеокластов в

ходе процесса регенерации, что способствует дальнейшему формированию костной ткани [59]. Данный остеопластический материал обладает остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами. Для повышения индуктивных свойств гранулы костного материала в необходимом количестве добавляли в плазму крови, богатую факторами роста, полученную в процессе центрифугирования венозной крови пациента и приготовленную по технологии PRGF-ENDORET, с конечным формированием геля, обогащенного факторами роста, фибрином и активированными тромбоцитами, которые ускоряют и качественно улучшают процесс репаративной регенерации костной ткани челюстей, не вызывая иммунных реакций организма. Фибрин-полимер, не растворимый в воде, образует трехмерную сеть, которая играет роль каркаса для неоостеогенеза.

Целью данной исследовательской работы является клинико-экспериментальное обоснование использования композиции ПБФР и остеопластического материала для повышения эффективности восстановления ограниченных костных дефектов челюстей.

Для изучения регенераторного потенциала исследуемых материалов первым этапом выполняли исследования на экспериментальных 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.

Экспериментальное исследование на лабораторных животных

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.

Количественную оценку новообразованной кости 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 радиоинтенсивности 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 перцентили, для выявления значимых различий между контрольными и исследуемыми группами применяли U-критерий Манна-Уитни. Полученные данные показали, что статистически достоверные различия между показателями 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 компонента, 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.

Клиническое исследование и хирургическое лечение пациентов с ограниченными дефектами челюстей

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 свищем, 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, определялась 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 свищем (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 бальзама «Асепта». 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 и КТ-денситометрию 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.

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 плотности костной ткани в проекции дефекта составил 129,5 HU, во II исследуемой группе – 145 HU ($p=0,609>0,05$), спустя 6 месяцев данный показатель у пациентов I группы повысился до 199,5 HU, у больных II группы до 215 HU ($p=0,532>0,05$). Через год после операции среднее значение радиоинтенсивности 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 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 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 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 [33].

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 потери 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.

Полученные данные позволяют рекомендовать предложенную методику замещения костных дефектов челюстей, для применения в практическом здравоохранении и образовательном процессе обучения студентов, ординаторов, аспирантов, слушателей постдипломного образования по специальности «стоматология хирургическая» и «челюстно-лицевая хирургия».

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 $0,5-1,0 \text{ см}^3$ 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 носонебного 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 рекомендуется 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 рекомендуется 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 рекомендуется применять фибриновую мембрану из ПБФР, приготовленную по технологии PRGF-ENDORET.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ГА – гидроксиапатит

ДОПК – детерминированные остеогенные продромальные клетки

КЛКТ – конусно-лучевая компьютерная томография

КМП – костные морфогенетические протеины

КТ – компьютерная томография

МТА - минерал триоксид агрегат

ОПТГ – ортопантограмма

ПБФР – плазма богатая факторами роста

СК – стволовые клетки

ТКФ – трикальцийфосфат

EGF – epidermal growth factor (эпидермальный фактор роста)

FGF – fibroblast growth factor (фактор роста фибробластов)

FRP – fibrine riche en plaquettes (плазма богатая фибрином)

HU – Hounsfield Units (единицы Хаунсфилда)

IGF-I – Insulin-like growth factor-I (инсулиноподобный фактор роста-I)

KGF – keratinocyte growth factor (фактор роста кератиноцитов)

PDGF – plateled derived grown factor (тромбоцитарный фактор роста)

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

PRP – plateled-rich plasma (плазма богатая тромбоцитами)

TGF – transforming grown factor (трансформирующий фактор роста)

VEGF – vascular endothelial growth factor (фактор роста эндотелия сосудов)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны / Ю.К. Абаев // Медицинские новости. – 2003. – № 6. – С. 3-10.
2. Абаев, Ю.К. Заживление острых и хронических ран. Сообщение 2 / Ю.К. Абаев // Военная медицина. – 2010. – № 2. – С. 106 – 110.
3. Адда, Ф. Способствование рубцеванию в пареоимплантологии F.R.P. (Fibrine Rich en Plaquettes). Тромбоциты с высоким содержанием фибрина / Ф. Адда // Стоматология сегодня. – 2003. – № 6. – С. 4-26.
4. Ахмеров, Р.Р. Использование богатой тромбоцитами плазмы при лечении атрофических изменений кожи / Р.Р. Ахмеров, А.Ф. Махмутова, Е.А. Бойко // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2006. – № 4. – С. 46-47.
5. Безруков, В.М. Амбулаторная хирургическая стоматология: Руководство для врачей (современные методы) / В.М. Безруков, Л.А. Григорьянц, Н.А. Рабухина, В.А. Бадалян. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2002. – 75 с.
6. Болонкин, В.П. Имплантационная (трансплантационная) смесь при реконструктивных операциях на альвеолярном отростке челюстей / В.П. Болонкин, Т.В. Меленберг, И.В. Болонкин, Л.Т. Волова // Клиническая стоматология. – 2007. – № 3. – С. 54.
7. Ботбаев, Б.Д. Хирургическое лечение больных с кистами челюстей с использованием биогенных пластических материалов на основе брэфокости и гидроксиапатита: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Алма-Ата, 1990.
8. Бригаднова, Л.Л. Отдаленные результаты костно-пластического устранения дефектов нижней челюсти / Л.Л. Бригаднова // Конструктивные и реконструктивные костнопластические операции в челюстно-лицевой области. – Москва, 1985. – С. 71-74.

9. Васильев, А.В. Биосовместимость и остеогенные свойства коллаген-фибронектинового гидрогеля, импрегнированного BMP-2 / А.В. Васильев, В.С. Кузнецова, Е.В. Галицына [и др.] // *Стоматология*. – 2019. – Т. 98, № 6-2. – С. 5-11.
10. Вольпер, У.В. Заживление костных дефектов ветви нижней челюсти кроликов под биоинженерными конструкциями из титана и золотого сплава с ксеногенными мезенхимальными стволовыми клетками / У.В. Вольпер, О.О. Янушевич, А.С. Григорьян [и др.] // *Стоматология*. – 2009. – Т. 1. – С. 4-8.
11. Ворона, Ю.С. Применение мембран аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, с целью направленной регенерации тканей в области глоточных швов после операций на гортани, глотке и полости рта: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ю.С. Ворона. – Курск, 2014. – С. 143.
12. Григорьян, А.С. Экспериментально-клиническая оценка остеопластических материалов, применяемых в челюстно-лицевой хирургии и дентальной имплантологии, и их влияние на репаративный остеогенез / А.С. Григорьян, А.А. Кулаков, А.И. Воложин [и др.] // *Российский вестник дентальной имплантологии*. – 2003. – № 1. – С. 38-44.
13. Грудянов, А. М. Применение БотП для оптимизации заживления после вестибулопластики / А.М. Грудянов, А.И. Ерохин, Л.Е. Серебрякова [и др.] // *Пародонтология*. – 2006. – № 2. – С. 30-34.
14. Десневая и костная пластика в дентальной имплантологии / Р.М. Бениашвили [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 240 с.
15. Иванов, А.С. Остеопластика в хирургической стоматологии / А.С. Иванов, А.В. Кабаньков, С.С. Мнацаканов [и др.]. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2018. – 79 с.
16. Иорданишвили, А.К. Хирургическое лечение периодонтитов и кист челюстей / А.К. Иорданишвили. – СПб.: Нордмед-издат., 2000. – 217 с.
17. Кирилова, И.А. Сравнительная характеристика материалов для костной пластики: состав и свойства / И.А. Кирилова, М.А. Садовой, В.Т. Подорожная // *Хирургия позвоночника*. – 2012. – № 3. – С. 72-83.

18. 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.

19. 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 конференции 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.

20. 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 конференции 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.

21. Кулаков, А.А. Процессы регенерации в костных дефектах при имплантации в них композиционного материала различной плотности на основе полилактида, наполненного гидроксиапатитом / А.А. Кулаков, А.С. Григорьян, Л.И. Кротова [и др.] // Стоматология. – 2009. – № 1. – С. 17-23.

22. Кьяндский, А.А. Костная пластика нижней челюсти / А.А. Кьяндский // Руководство по хирургической стоматологии. – М.: Медицина, 1972. – С. 278-292.

23. Лаврищева, Г.И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных органов и тканей / Г.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко. – М.: Медицина, 1996. – 208 с.

24. Лошкарев, В.П. Сравнительная характеристика отдаленных результатов применения биопланта и колапола-КП-3 и методики ведения костной

раны под кровяным сгустком при хирургическом лечении хронического периодонтита, околокорневых кист / В.П. Лошкарев, Е.В. Баученкова // Стоматология. – 2000. – Т. 79, № 6. – С. 23-26.

25. Микрофлора полости рта: норма и патология: лекции для студентов стоматол. фак.: учеб. пособие / Е.Г. Зеленова и др.; науч. ред. А.Н. Маянский; М-во здравоохранения Рос. Федерации, Нижегород. гос. мед. акад. – Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2004 (Тип. Вектор-ТиС). – 157 с.

26. Модина, Т.Н. Современные технологии использования остеопластического материала в комплексе с обогащенной тромбоцитарной плазмой для закрытия костных дефектов при деструктивных процессах в тканях пародонта / Т.Н. Модина, М.В. Болбат, Э.Г. Старикова [и др.] // Пародонтология. – 2004. – № 3. – С. 50-53.

27. Мураев, А.А. Экспериментальная модель для изучения репаративной костной регенерации при реконструкции нижней челюсти / А.А. Мураев, А.В. Волков, В.В. Полевой [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2023. – Т. 175, №2. – С.256-260.

28. Никитенко, В.И. Использование факторов роста фибробластов для лечения ран и ожогов / В.И. Никитенко, С.А. Павловичев, В.С. Полякова [и др.] // Хирургия. – 2012. – № 12. – С. 72-76.

29. Никитин, А.А. Аллопластика височно-нижнечелюстного сустава: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / А.А. Никитин. – Москва, 1987. – 214 с.

30. Омеляненко, Н.П. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани / Н.П. Омеляненко, С.П. Миронов, Ю.И. Денисов-Никольский [и др.] // Вестник травматологии и ортопедии им Н.Н. Приорова. – 2002. – Т. 9, № 4. – С. 85-88.

31. Перова, М.Д. Биологические механизмы репаративной регенерации тканей пародонта (аналитический обзор) / М.Д. Перова // Новое в стоматологии. – 2001. – № 8. – С. 62-69.

32. Плотников, Н.А. Динамика перестройки лиофилизированного гомотрансплантата нижнечелюстной кости, посаженного в дефект нижней челюсти / Н.А. Плотников, Г.И. Лаврищева, Ю.Б. Золотарева [и др.] // Стоматология. 1986. – № 4. – С. 6-9.
33. Порядин, Г.В. Эффективность устранения костных дефектов челюстей / Г.В. Порядин, Д.А. Еремин, Н.М. Краснов [и др.] // Вестник РГМУ. – 2023. - №6. – С. 97-101.
34. Рогацкин, Д.В. Лучевая диагностика в стоматологии: 2D/3D / Д.В. Рогацкин. – М.: ТАРКОММ, 2021. – 403 с.
35. Самойлова, М.В. Оценка микробиоценоза полости рта на основе бактериального эндотоксина и плазмалогенов в слюне методом газожидкостной хроматографии-масс-спектрометрии / М.В. Самойлова, Т.Ф. Косырева, А.Е. Анурова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2019. – № 3. – С. 186-192.
36. Франк, М.М. Совершенствование метода хирургического лечения хронического пародонтита и оценка его эффективности (клиническое и экспериментальное исследование): диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук: 14.00.21 / Франк Мария Михайловна. – Пермь, 2005. – 140 с.
37. Фриденштейн, А.Я. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники / А.Я. Фриденштейн, К.С. Лалыкина. – М.: Медицина, 1973. – 224 с.
38. Фурцев, Т.В. Опыт применения пьезохирургии для выполнения операции синус-лифтинг / Т.В. Фурцев // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2005. – № 3/4. – С. 118-120.
39. Фурцев, Т.В. Дентальная имплантация при неблагоприятных анатомо-топографических условиях у больных сахарным диабетом / Т.В. Фурцев // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2007. – № 3-4. – С. 128-130.
40. Хелминская, Н.М. Дифференциальная эффективность остеопластических материалов (экспериментальное исследование) / Н.М.

Хелминская, Г.В. Порядин, Н.М. Краснов [и др.] // **Стоматология.** – 2018. – Т. 97. № 6-2. – С. 73.

41. Хелминская, 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.**

42. Хелминская, 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.

43. Хелминская, 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.

44. Хелминская, 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.

45. Хелминская, 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.**

46. Швырков, М.Б. Неудачи костной пластики нижней челюсти свободным костным трансплантатом и способы их устранения / М.Б. Швырков // **Российский стоматологический журнал.** – 2018. – Т. 22, № 3. – С. 129-132.

47. Aghaloo, T.L. Basic Principles of Bioengineering and Regeneration / T.L. Aghaloo, D. Hadaya // Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America. – 2017. – Vol. 29, № 1. – P. 1-7.
48. Aldecoa, E.A. A New Approach to Bone Regeneration: Plasma Rich in Growth Factors / E.A. Aldecoa, I.A. Ortiz. – Vitoria: Puesta al Dia Publicaciones, 2001. – 277 p.
49. Anitua, E. Plasma Rich in Growth Factors (PRGF-Endoret) Stimulates Proliferation and Migration of Primary Keratocytes and Conjunctival Fibroblasts and Inhibits and Reverts TGF-1– Induced Myodifferentiation / E. Anitua, M. Sanchez, J. [et Merayo-Lloves al.] // Investigative ophthalmology & visual science. – 2011. – Vol. 52(9). – P. 6066-6073.
50. Anitua, E. Расширение альвеолярного гребня с помощью остеотомов в сочетании с использованием богатой тромбоцитами плазмы / E. Anitua // Dental market. – 2004. – Vol. 1. – P. 11-14.
51. Anitua, E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants / E. Anitua // Int. J. Oral. Maxillofac. Impl. – 1999. – Vol. 14. – P. 529-535.
52. Anitua, E. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture / E. Anitua, I. Andía, M. Sanchez [et al.] // J Orthop Res. – 2005. – Vol. 23(2). – P. 281-286.
53. Anitua-Aldecoa, E. A new approach to bone regeneration. Plasma Rich in Growth Factors (P.R.G.F.) / E. Anitua-Aldecoa, I. Andia-Ortis. – Victoria, Spain: Puesta Al Dia Publicaciones, S.L., 2001. – 277 p.
54. Araújo, M.G. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog / M.G. Araújo, J. Lindhe // Journal of clinical periodontology. – 2005. – Vol. 32, № 2. – P. 212-218.
55. Arrington, E.D. Complications of iliac crest bone graft harvesting / E.D. Arrington // Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007). – 1996. – Vol. 329. – P. 300-309.

56. Atieh, M.A. Interventions for replacing missing teeth: alveolar ridge preservation techniques for dental implant site development / M.A. Atieh, N.H. Alsabeeha, A.G. Payne [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2021. – Vol. 4. – P. CD010176.

57. Banwart J. C., Asher M. A., Hassanein R. S. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity: a statistical evaluation // *Spine.* – 1995. – Vol. 20, № 9. – P. 1055-1060.

58. Barona-Dorado, C. Efficacy of platelet-rich plasma applied to postextraction retained lower third molar alveoli. A systematic review / C. Barona-Dorado, I. González-Regueiro, M. Martín-Ares [et al.] // *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* – 2014. – Vol. 19(2). – P. 142-148.

59. Barone, A. Xenograft versus extraction alone for ridge preservation after tooth removal: a clinical and histomorphometric study / A. Barone, N.N. Aldini, M. Fini [et al.] // *J Periodontol.* – 2008. – Vol. 79(8). – P. 1370-1377.

60. Barry, C.P. Case report – odontogenic keratocysts enucleation, bone grafting and implant placement: an early return to function / C.P. Barry, G.J. Kearns // *J Ir Dent Assoc.* – 2003. – Vol. 49(3). – P. 83-88.

61. Becker, R. Various methods of cyst surgery / R. Becker // *Indications and results.* – 1971. – Vol. 80, № 3. – P. 106-112.

62. Boateng, J.S. Wound healing dressings and drug delivery systems: A review /J.S. Boateng, K.H. Matthews, H.N.E. Stevens [et al.] // *Journal of Pharmaceutical Sciences.* – 2008. – Vol. 97(8). – P. 2892-2923.

63. Bodner L. Osseous regeneration in the jaws using demineralized allogenic bone implants / L. Bodner // *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* – 1998. – Vol. 26, № 2. – P. 116-120.

64. Bodner, L. Effect of decalcified freeze-dried bone allograft on the healing of jaw defects after cyst enucleation / L. Bodner // *Journal of oral and maxillofacial surgery.* – 1996. – Vol. 54, № 11. – P. 1282-1286.

65. Borrionel, P. Experimental model for the study of the effects of platelet-rich plasma on the early phases of muscle healing / P. Borrionel, L. Grasso, E. Chierito [et al.] // *Blood Transfusion*. – 2014. – Vol. 12(1). – P. 221-228.
66. Bosch, C. Human recombinant transforming growth factor-beta 1 in healing of calvarial bone defects / C. Bosch, B. Melsen, R. Gibbons [et al.] // *J Craniofac Surg*. – 1996. – Vol. 7. – P. 300-310.
67. Boyne, P.J. De Novo Bone Induction by Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (RhBMP-2) in Maxillary Sinus Floor Augmentation / P J. Boyne, L.C. Lilly, R.E. Marx [et al.] // *J Oral Maxillofac Surg*. – 2005. – Vol. 63. – P. 1693-1707.
68. Buser, D. Evaluation of filling materials in membrane-protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs / D. Buser, B. Hoffmann, J.P. Bernard [et al.] // *Clinical oral implants research*. – 1998. – Vol. 9, № 3. – P. 137-150.
69. Buser, D. Promotion of bone regeneration using collagen fleece after defect management in voluminous jaw cysts / D. Buser, H. Berthold // *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*. – 1985. – Vol. 40(6). – P. 660-660.
70. Canalis, E. Growth factors and the regulation of bone remodeling / E. Canalis, T.L. McCarthy, M. Centrella // *J. Clin. Invest*. – 1988. – Vol. 81. – P. 277.
71. Canalis, E. Insulinlike growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures / E. Canalis, M. Centrella, W. Busch [et al.] // *Clin. Invest*. – 1989. – Vol. 83. – P. 60-65.
72. Canalis, E. Role of Insulin-Like Growth Factor I And II on Skeletal Remodeling / E. Canalis, M. Centrella, T.L. McCarthy // *Molecular and Cellular Biology of Insulin-like Growth Factors and Their Receptors* / D. LeRoith, M. Raizada (eds). Springer, Boston, MA, 1989. – P. 459-466.
73. Canullo, L. Dimensional and histomorphometric evaluation of biomaterials used for alveolar ridge preservation: a systematic review and network meta-analysis / L. Canullo, M. Del Fabbro, S. Khijmatgar [et al.] // *Clin Oral Invest*. – 2022. – Vol. 26. – P. 141-158.

74. Cardaropoli, G. Healing of extraction sockets and surgically produced–augmented and non-augmented–defects in the alveolar ridge. An experimental study in the dog / G. Cardaropoli // Journal of clinical periodontology. – 2005. – Vol. 32, № 5. – P. 435-440.

75. Carlson, E.R. Bone grafting the jaws in the 21st century: The use of platelet-rich plasma and bone morphogenetic protein / E.R. Carlson // Alpha Omegan. – 2000. – Vol. 93. – P. 26-30.

76. Carragee, E.J. A Critical Review of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Trials in Spinal Surgery: Emerging Safety Concerns and Lessons Learned / E.J. Carragee, E.L. Hurwitz, B.K. Weiner [et al.] // The Spine J. – 2011. – Vol. 11. – P. 471-491.

77. Carter, T.G. Off-label use of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) for reconstruction of mandibular bone defects in humans / T.G. Carter, P.S. Brar, A. Tolas [et al.] // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2008. – Vol. 66, № 7. – P. 1417-1425.

78. Ceccarelli, S. Cortactin involvement in the keratinocyte growth factor and fibroblast growth factor 10 promotion of migration and cortical act in assembly in human keratinocytes / S. Ceccarelli, G. Cardinali, N. Aspite [et al.] // Exp. Cell. Res. – 2007. – Vol. 313. – P. 1758-1777.

79. Chiapasco, M. Spontaneous bone regeneration after enucleation of large mandibular cysts: a radiographic computed analysis of 27 consecutive cases / M. Chiapasco // Journal of oral and maxillofacial surgery. – 2000. – Vol. 58, № 9. – P. 942-948.

80. Cho, J.-Y. Decompression of Large Cyst Invading the Mandibular Canal Leading to Reduced Cyst Volume and Increased Mandibular Canal Length / J.-Y. Cho, J.-W. Kim, S.-B. Kim [et al.] // J. Oral Maxillofac. Surg. – 2020. – Vol. 78. – P. 1770-1779.

81. Cicciu, M. Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 Promote and Stabilize Hard and Soft Tissue Healing for Large Mandibular New Bone

Reconstruction Defects / M. Cicciu, A. Scott, D. Cicciu [et al.] // *J Craniofac Surg.* – 2014. – Vol. 25. – P. 860-862.

82. Clark, D. Advanced platelet-rich fibrin and freeze-dried bone allograft for ridge preservation: A randomized controlled clinical trial / D. Clark, Y. Rajendran, S. Paydar [et al.] // *J Periodontol.* – 2018. – Vol. 89(4). – P. 379-387.

83. Clunn, G.F. Differential effects of lovastatin on mitogen induced calcium influx in human cultured vascular smooth muscle cells / G.F. Clunn, J.S. Lynn, M. Schachter [et al.] // *British Journal of Pharmacology.* – 1997. – Vol. 121. – P. 1789-1795.

84. Consolo, U. Analysis of Marsupialization of Mandibular Cysts in Improving the Healing of Related Bone Defects / U. Consolo, P. Bellini, G.M. Melini [et al.] // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2020. – Vol. 78. – P. 1355.e1-1355.e11.

85. Constantinides, J. Homogenous bone grafts to the mandible / J. Constantinides, N. Zachariades // *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965).* – 1978. – Vol. 36, № 8. – P. 599-603.

86. Cross, S.E. Defining a model to predict the distribution of topically applied growth factors and other solutes in excisional full-thickness wounds / S.E. Cross, M.S. Roberts // *J. Invest. Dermatol.* – 1999. – Vol. 112(1). – P. 36-41.

87. De Freitas, R.M. Horizontal Ridge Augmentation of the Atrophic Anterior Maxilla Using RhBMP-2/ACS or Autogenous Bone Grafts: A Proof-of-Concept Randomized Clinical Trial / R.M. De Freitas, C. Susin, R. Spin-Neto [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2013. – Vol. 40. – P. 968-975.

88. Dimauro, I. Platelet-Rich Plasma and Skeletal Muscle Healing: A Molecular Analysis of the Early Phases of the Regeneration Process in an Experimental Animal Model / I. Dimauro, L. Grasso, S. Fittipaldi [et al.] // *PLOS ONE.* – 2014. – Vol. 9(7). – P. 1-13.

89. Dohan Ehrenfest, D.M. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives / D.M. Dohan Ehrenfest, I. Andia, M.A. Zumstein [et al.] // *Muscles, Ligaments and Tendons Journal.* – 2014. – Vol. 4(1). – P. 3-9.

90. Douglas, C.W. Quantitation of lactoferrin in odontogenic cyst fluids / C.W. Douglas, G.T. Craig // *Journal of Clinical Pathology*. – 1989. – Vol. 42. – P. 180-183.
91. Edelmayer, M. Which substances loaded onto collagen scaffolds influence oral tissue regeneration? – An overview of the last 15 years / M. Edelmayer, C. Wehner, C. Ulm [et al.] // *Clinical Oral Investigations*. – 2020. – Vol. 24. – P. 3363-3394.
92. Ettl, T. Jaw cysts – Filling or no filling after enucleation? / T. Ettl, M. Gosau, R. Sader // *A review, Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. – 2012. – Vol. 40, № 6. – P. 485-493.
93. Ewers, R. Maxilla sinus grafting with marine algae derived bone forming material: a clinical report of long-term results / R. Ewers // *Journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2005. – Vol. 63, № 12. – P. 1712-1723.
94. Figueiredo, M. Physicochemical characterization of biomaterials commonly used in dentistry as bone substitutes – Comparison with human bone / M. Figueiredo, J. Henriques, G. Martins [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*. – 2010. – Vol. 92(2). – P. 409-419.
95. Franklin, J.R. Epidemiological evaluation of jaw cysts according to the new WHO classification: a 30-year retrospective analysis / J.R. Franklin // *Brazilian Oral Research*. – 2021. – Vol. 35. – P. e129.
96. Friedlaender, G.E. Long-term follow-up of patients with osteochondral allografts: a correlation between immunologic responses and clinical outcome / G.E. Friedlaender, D.M Strong., W.W. Tomford // *Orthopedic Clinics*. – 1999. – Vol. 30, № 4. – P. 583-588.
97. Gao, T. Composites of bone morphogenetic protein and type 4 collagen, coral-derived coral hydroxy apatite, and tricalcium phosphate ceramics / T. Gao, T.S. Lindholm, A. Marttinen [et al.] // *Int. Orthop*. – 1996. — Vol. 20, № 5. – P. 321-325.
98. Garg, A.K. The use of platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants / A.K. Garg // *Dental Implantol. Update*. – 2000. – Vol. 11. – P. 1-5.
99. Gentile, P. Concise Review: Adipose-Derived Stromal Vascular Fraction Cells and Platelet-Rich Plasma: Basic and Clinical Implications for Tissue Engineering

Therapies in Regenerative Surgery / P. Gentile, A. Orlandi, M.G. Scioli [et al.] // *Stem Cells Translational Medicine*. – 2012. – Vol. 1. – P. 230-236.

100. Gerlach, K.L. Treatment of jaw cysts with a new kind of nanoparticulate hydroxylapatite / K.L. Gerlach, D. Niehues // *Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie*. – 2007. – Vol. 11. – P. 131-137.

101. Giannoudis, P.V. Bone substitutes: an update / P.V. Giannoudis, H. Dinopoulos, E. Tsiridis // *Injury*. – 2005. – Vol. 36, № 3. – P. S20-S27.

102. Hall, H.D. Bone grafts of large cystic defects in the mandible / H.D. Hall, R.M. Phillips, D.C. Chase // *Journal of oral surgery (American Dental Association: 1965)*. – 1971. – Vol. 29, № 2. – P. 146-150.

103. Handschel, J. Nonvascularized Iliac Bone Grafts for Mandibular Reconstruction – Requirements and Limitations / J. Handschel, H. Hassanyar, R.A. Depprich [et al.] // *In Vivo*. – 2011. – Vol. 25. – P. 795-799.

104. He, Y. Experimental study on reconstruction of segmental mandible defects using tissue engineered bone combined bone marrow stromal cells with three-dimensional tricalcium phosphate / Y. He, Z. Zhang, H. Zhu [et al.] // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2007. – Vol. 18, № 4. – P. 800-805.

105. Heiple, K.G. A comparative study of the healing process following different types of bone transplantation / K.G. Heiple, S.W. Chase, C.H. Herndon // *JBJS*. – 1963. – Vol. 45, № 8. – P. 1593-1616.

106. Hemprich, A. Filling cysts with type 1 bone collagen / A. Hemprich, R. Lehmann, F. Khoury [et al.] // *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*. – 1989. – Vol. 44, № 8. – P. 590-592.

107. Ho, S.K. Augmentation of the maxillary sinus: comparison of bioimplants containing bone morphogenetic protein and autogenous bone in a rabbit model / S.K. Ho, S.A. Peel, Z.M. Hu [et al.] // *Journal Can Dent Assoc*. – 2010. – Vol. 76. – P. 108.

108. Holtgrave, E. Die osteoplastische Behandlung großer Kieferzysten / E. Holtgrave, B. Spiessl // *Schweiz Mschr Zahnheilk*. – 1975. – Vol. 85. – P. 585.

109. Horch, H.H. Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws /

H.H. Horch, R. Sader, C. Pautke [et al.] // International Journal of oral and maxillofacial surgery. – 2006. – Vol. 35, № 8. – P. 708-713.

110. Horowitz, I. Use of xenograft bone with aspirated bone marrow for treatment of cystic defect of the jaws / I. Horowitz, L. Bodner // Head Neck. – 1989. – Vol. 11(6). – P. 516-523.

111. Hren, N. Spontaneous bone healing of larg bone defect in mandible / N. Hren, M. Miljavec // Int J Oral Maxillofac Surg. – 2008. – Vol. 37(12). – P. 1111-1116.

112. Hren, N.I. Spontaneous bone healing of the large bone defects in the mandible / N.I. Hren, M. Miljavec // International journal of oral and maxillofacial surgery. – 2008. – Vol. 37, № 12. – P. 1111-1116.

113. Huh, J.-B. Effect of rhBMP-2 Immobilized Anorganic Bovine Bone Matrix on Bone Regeneration / J.-B. Huh, J.-J. Yang, K.-H. Choi [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16. – P. 16034-16052.

114. Huh, J.Y. Critical size defect in the canine mandible / J.Y. Huh // Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. – 2005. – Vol. 100, № 3. – P. 296-301.

115. Hwang, D.Y. Bone regenerative effect of recombinant human bone morphogenetic protein-2 after cyst enucleation / D.Y. Hwang, S.W. On, S.I. Song // Maxillofac Plast Reconstr Surg. – 2016. – Vol. 38. – P. 22.

116. Iatrou, I. Intraosseous cystic lesions of the jaws in children: a retrospective analysis of 47 consecutive cases / I. Iatrou, N. Theologie-Lygidakis, M. Leventis // Oral Surgery, Oral medicine, Oral pathology, Oral radiology, and Endodontology. – 2009. – Vol. 107, № 4. – P. 485-492.

117. Jensen, S.S. Bone healing and graft resorption of autograft, anorganic bovine bone and β -tricalcium phosphate. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs / S.S. Jensen, N. Broggin, E. Hjorting-Hansen // Clinical oral implants research. – 2006. – Vol. 17, № 3. – P. 237-243.

118. Jensen, S.S. Comparative study of biphasic calcium phosphates with different HA/TCP ratios in mandibular bone defects. A long-term histomorphometric

study in minipigs / S.S Jensen., M.M. Bornstein, M. Dard // *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials.* – 2009. – VOL. 90, № 1. – P. 171-181.

119. Jensen, S.S. Evaluation of a novel biphasic calcium phosphate in standardized bone defects. A histologic and histomorphometric study in the mandibles of minipigs / S.S. Jensen, A. Yeo, M. Dard // *Clinical oral implants research.* – 2007. – VOL. 18, № 6. – P. 752-760.

120. Jimenez, P.A. Keratinocyte growth factor-2 accelerates wound healing in incisional wounds / P.A. Jimenez., M.A. Rampy // *J. Surg. Res.* – 1999. – Vol. 81(2). – P. 238-242.

121. Joos, U. Bone regeneration after cyst surgery / U. Joos // *Deutsche zahnärztliche Zeitschrift.* – 1985. – Vol. 40, № 6. – P. 661-663.

122. Judge, A. Hypersensitivity and Loss of Disease Site Targeting Caused by Antibody Responses to PEGylated Liposomes / A. Judge, K. McClintock, J.R. Phelps [et al.] // *Mol Ther J Am Soc Gene Ther.* – 2006. – Vol. 13. – P. 328-337.

123. Kao, S.T. A review of bone substitutes / S.T. Kao, D.D. Scott // *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America.* – 2007. – Vol. 19, № 4. – P. 513-521.

124. Kassolis, J.D. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft / J.D. Kassolis, P.S. Rosen, M.A. Reynolds // *Case series. Periodontol.* – 2000. – Vol. 71. – P. 1654-1661.

125. Khaled, A. Low Intensity Laser versus Synthetic Bone Graft to Increase Bone Density After Enucleation of Large Cystic Lesions Of Jaws / A. Khaled // *Journal of American Science.* – 2011. – Vol. 7(6). – P. 1101-1108.

126. Khan, M.N. Advances in the management of leg ulcers – The potential role of growth factors / M.N. Khan, C.G. Davies // *Int. Wound J.* – 2006. – Vol. 3. – P. 113-120.

127. Kircos, L.T. Diagnostic imaging and techniques / L.T. Kircos, C.E. Misch // *Contemporary Implant Dentistry* / C.E. Misch, editor. – St Louis, Missouri: Mosby-Year Book, 1999. – P. 73-87.

128. Kirker-Head, C.A. Potential Applications and Delivery Strategies for Bone Morphogenetic Proteins / C.A. Kirker-Head // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2000. – Vol. 43. – P. 65-92.
129. Klein, A.A. Biodegradation behavior of various calcium phosphates / A.A. Klein // *J. Biomed Mater Res.* – 1983. – Vol. 17(5). – P. 769-784.
130. Ku, J.K. Volumetric analysis of spontaneous bone healing after jaw cyst enucleation / J.K. Ku, M. Han, A. Yongvikul // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12(1). – P. 14953.
131. Laffers, U. Radiological interpretation of bone regeneration after cystectomy of odontogenic cysts / U. Laffers, H. Zimmer // *Stomatologie der DDR.* – 1977. – Vol. 27, № 4. – P. 238-241.
132. Landesberg, R. Quantification of growth factors levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation / R. Landesberg, M Roy., R.S. Glickman // *Oral Maxillofac. Surg.* – 2000. – Vol. 58. – P. 297-300.
133. Lee, J.W. Platelet-Rich Plasma: Quantitative Assessment of Growth Factor Levels and Comparative Analysis of Activated and Inactivated Groups / J.W. Lee, O.H. Kwon, T.K. Kim [et al.] // *Archives of Plastic Surgery.* – 2013. – Vol. 40. – P. 530-535.
134. Lemperle, S.M. Bony healing of large cranial and mandibular defects protected from soft-tissue interposition: A comparative study of spontaneous bone regeneration, osteoconduction, and cancellous autografting in dogs / S. Lemperle // *Plastic and reconstructive surgery.* – 1998. – Vol. 101, № 3. – P. 660-672.
135. Levi-Montalcini, R. Selective growth stimulating effect of mouse sarcoma on the sensory and sympathetic nervous system of the chick embryo / R. Levi-Montalcini, V. Hamburger // *J. Exp. Zool.* – 1951. – Vol. 116. – P. 321-362.
136. Levi-Montalcini, R. Факторы роста нервов и тканей / R. Levi-Montalcini // *Международный неврологический журнал.* – 2012. – № 3(49).
137. Liu, T.L. Cytocompatibility of regenerated silk fibroin film: a medical biomaterial applicable to wound healing / T.L. Liu, J.C. Maio, W.H. Sheng [et al.] // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* – 2010. – Vol. 116 (1). – P. 10-16.

138. Lozada, J.L. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I – Background and processing techniques / J.L. Lozada, N. Caplanis, P. Proussaefs [et al.] // *Oral Implantol.* – 2001. – Vol. 27. – P. 38-42.
139. Ma, J.L. Determination of critical size defect of minipig mandible / J.L. Ma // *Journal of tissue engineering and regenerative medicine.* – 2009. – Vol. 3, № 8. – P. 615-622.
140. Maatz, R. Clinical experiences with the Kiel graft / R. Maatz, A. Bauermeister // *Langenbecks Archiv fur Klinische Chirurgie.* – 1961. – Vol. 298. – P. 239-244.
141. Maeda, S. Activation of Latent Transforming Growth Factor β 1 by Stromelysin 1 in Extracts of Growth Plate Chondrocyte-Derived Matrix Vesicles / Maeda S., Dean D. D., Gay I. [et al.] // *JBMR.* – 2001. – Vol. 16, № 7. – P. 1281-1290.
142. Mangiavini, L. Epidermal growth factor signalling pathway in endochondral ossification: an evidence-based narrative review / L. Mangiavini, G.M. Peretti, B. Canciani [et al.] // *Ann Med.* – 2022. – Vol. 54(1). – P. 37-50.
143. Marble, H.B. Homografts of freeze-dried bone in cystic defects of the jaws / H.B. Marble // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* – 1968. – Vol. 26, № 1. – P. 118-123.
144. Martin, P. Wound healing – aiming for perfect skin regeneration / P. Martin // *Science.* – 1997. – Vol. 276. – P. 75-81.
145. Marx R.E. Использование богатой тромбоцитами плазмы для повышения эффективности костных материалов / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt [et al.] // *Dental market.* – 2004. – Vol. 1. – P. 22-27.
146. Marx, R.E. Plateled-rich plasma growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* – 1998. – Vol. 85. – P. 638-646.
147. Marx, R.E. Platelet-rich plasma: evidence to support its use / R.E. Marx // *J. of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2004. – Vol. 62, № 4. – P. 489-496.

148. Marx, R.E. Получение тромбоцитарного концентрата в амбулаторных условиях: сравнительный анализ мануальных и автоматизированных систем / R.E. Marx, S.V. Kevy, M.S. Jakobson // *Dental market*. – 2004. – Vol. 1. – С. 17-19.

149. Matsuda, N. Mitogenic, chemotactic, and synthetic responses of rat periodontal ligament fibroblastic cells to polypeptide growth factors in vitro / N. Matsuda, W.L. Lin, N.M. Kumar [et al.] // *J. Periodontol.* – 1992. – Vol. 63(6). – P. 515-525.

150. Mitchell, R. An evaluation of bone healing in cavities in the jaws implanted with a collagen matrix / R. Mitchell // *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 1992. – Vol. 30, № 3. – P. 180-182.

151. Nash, T.J. Effect of platelet derived growth factor on tibial osteotomies in rabbits / T.J. Nash, C.R. Howlett, C. Martin [et al.] // *Bone*. – 1994. – Vol. 15. – P. 203-208.

152. Ntounis, A. Clinical assessment of bone quality of human extraction sockets after conversion with growth factors / A. Ntounis, N. Geurs, P. Vassilopoulos [et al.] // *Int J Oral Maxillofac Implants*. – 2015. – Vol. 30(1). – P. 196-201.

153. Ogunlewe, M.O. Spontaneous regeneration of whole mandible after total mandibulectomy in a sickle cell patient / M.O. Ogunlewe // *Journal of oral and maxillofacial surgery*. – 2006. – Vol. 64, № 6. – P. 981-984.

154. Ornitz, D.M. Fibroblast growth factors / D.M. Ornitz, N. Iton // *Genome Biol.* – 2001. – Vol. 2(3). – P. 3005.1-3005.12.

155. Osborn, T.M. Iliac Crest Bone Grafting for Mandibular Reconstruction: 10-Year Experience Outcomes / T.M. Osborn, D. Helal, P. Mehra [et al.] // *J. Oral Biol. Craniofac. Res.* – 2018. – Vol. 8. – P. 25-29.

156. Park, J.-C. Effects of BMP-2 Delivery in Calcium Phosphate Bone Graft Materials with Different Compositions on Bone Regeneration / J.-C. Park, E.-B. Bae, S.-E. Kim [et al.] // *Materials*. – 1968. – Vol. 9. – P. 954.

157. Partsch, C. Zur behandlung der kieferzysten / C. Partsch // *Dtsch Mschr Zahnheilkd.* – 1910. – Vol. 28. – P. 252.

158. Pertungaro, P.S. Применение богатой тромбоцитами плазмы с факторами роста (аутогенный тромбоцитарный гель) для улучшения заживления

твердых и мягких тканей при наращивании кости в области пневматизированной пазухи / P.S. Pertungaro // *Dental market*. – 2003. – Vol. 1. – P. 12-16.

159. Phemister, D.B. The fate of transplanted bone and regenerative power of its various constituents / D.B. Phemister // *Surg. Gynec. Obstet.* – 1914. – Vol. 19. – P. 303-333.

160. Piche, J.E. Initial characterization of cells derived from human periodontia / J.E. Piche, D.L. Carnes Jr, D.T. Graves // *J. Dent. Res.* – 1989. – Vol. 68(5). – P. 761-767.

161. Pradel, W. Bone regeneration after enucleation of mandibular cysts: Comparing autogenous grafts from tissueengineered bone and iliac bone / W. Pradel, U. Eckelt, G. Lauer // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* – 2006. – Vol. 101(3). – P. 285-290.

162. Ramly, E.P. Safety and Efficacy of Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 (RhBMP-2) in Craniofacial Surgery / Ramly E. P., Alfonso A. R., Kantar R. S. [et al.] // *Plast Reconstr Surg – Glob Open*. – 2019. – Vol. 7. – P. 2347.

163. Ritschl, L.M. Retrospective Analysis of Complications in 190 Mandibular Resections and Simultaneous Reconstructions with Free Fibula Flap, Iliac Crest Flap or Reconstruction Plate: A Comparative Single Centre Study / L.M. Ritschl, T. Mücke, D. Hart [et al.] // *Clin. Oral Investig.* – 2021. – Vol. 25. – P. 2905-2914.

164. Robson, M.C. Grown factors as wound healing agents. / M.C. Robson // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 1991. – Vol. 2 (6). – P. 863-867.

165. Rodriguez, I.A. A Preliminary Evaluation of Lyophilized Gelatin Sponges, Enhanced with Platelet-Rich Plasma, Hydroxyapatite and Chitin Whiskers for Bone Regeneration / I.A. Rodriguez, S.A. Sell, J.M. McCool [et al.] // *Cells*. – 2013. – Vol. 2. – P. 244-265.

166. Rodriguez, I.A. Platelet-Rich Plasma in Bone Regeneration: Engineering the Delivery for Improved Clinical Efficacy / I.A. Rodriguez, E.A. Growney Kalaf, G.L. Bowlin [et al.] // *Biomed Research International*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 392398.

167. Rogers, G.F. Autogenous bone graft: basic science and clinical implications / G.F. Rogers, A.K. Greene // *J Craniofac Surg.* – 2012. – Vol. 23(1). – P. 323-327.

168. Rosenberg, E.S. Sinus grafting using platelet-rich plasma – Initial case presentation / E.S. Rosenberg, J. Torosian // *Pract. Periodontics Aesthet. Dent.* – 2000. – Vol. 12. – P. 843-850.
169. Ross, L. Heterotopic bone formation causing recurrent donor site pain following iliac crest bone harvesting / L. Ross, J.B. Tacconi, N. Miles // *British journal of neurosurgery.* – 2000. – Vol. 14, № 5. – P. 476-479.
170. Rubio, E.D. Spontaneous bone healing after cysts enucleation without bone grafting materials: A randomized clinical study / E.D. Rubio, C.M. Mombrú // *Craniofacial Trauma Reconstr.* – 2015. – Vol. 8. – P. 14-22.
171. Sabatino, D.E. Evaluating the State of the Science for Adeno-Associated Virus Integration: An Integrated Perspective / D.E. Sabatino, F.D. Bushman, R.J. Chandler [et al.] // *Mol Ther.* – 2022. – Vol. 30. – P. 2646-2663.
172. Salcetti, J.M. The clinical, microbial, and host response characteristics of the failing implant / J.M. Salcetti, J.D. Moriarty, L.F. Cooper [et al.] // *Int J Oral Maxillofac Implants.* – 1997. – Vol. 12(1). – P. 32-42.
173. Sanchez, A.R. Является ли богатая тромбоцитами плазма идеальным средством для улучшения заживления? Обзор литературы / A.R. Sanchez, P.J. Sheridan, L.I. Kupp // *Perio iQ.* – 2005. – Vol. 3. – P. 74-84.
174. Santamaría, J. Bone regeneration after radicular cyst removal with and without guided bone regeneration: pathology / J. Santamaría // *International journal of oral and maxillofacial surgery.* – 1998. – Vol. 27, № 2. – P. 118-120.
175. Schenk, R.K. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible / R.K. Schenk // *International journal of oral & maxillofacial implants.* – 1994. – Vol. 9, № 1. – P. 13-29.
176. Schliephake, H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction / H. Schliephake // *International journal of oral and maxillofacial surgery.* – 2002. – Vol. 31, № 5. – P. 469-484.
177. Schröder, F. The results of surgery of large mandibular cysts with simultaneous bone transplantation / F. Schröder, N. Schwenger // *Osterreichische Zeitschrift für Stomatologie.* – 1970. – Vol. 67, № 4. – P. 140-146.

178. Schulte, W. Die Knochenregeneration nach der Ausschälung großer Kieferzysten und ihre Konsequenzen für die Operationstechnik / W. Schulte // Dtsch Zahn-Mund-Kieferheilk. – 1965. – Vol. 45. – P. 177-206.

179. Schulte, W.V. Die Eigenblutfüllung: eine neue Methode zur Versorgung größerer Knochendefekte nach intraoralen Eingriffen / W.V. Schulte // Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift. – 1960. – vol. 12. – P. 910-914.

180. Sculean, A. Self-regenerative capacity of intra-oral bone defects / A. Sculean, A. Stavropoulos, D.D. Bosshardt // J Clin Periodontol. – 2019. – Vol. 46(21). – P. 70-81.

181. Seiler, J.G. Iliac crest autogenous bone grafting: donor site complications / J.G. Seiler, J. Johnson // Journal of the Southern Orthopaedic Association. – 2000. – Vol. 9, № 2. – P. 91-97.

182. Shin, Y. Tissue reactions to various percutaneous materials with different properties and structures / Y. Shin, M. Akao // Artificial Organs. – 1997. – Vol. 21(9). – P. 995-1001.

183. Singh, H. A Molecular Insight into the Role of Inflammation in the Behavior and Pathogenesis of Odontogenic Cysts. Ann / H. Singh, D. Shetty, A. Kumar [et al.] // Med. Health Sci. Res. – 2013. – Vol. 3. – P. 523-528.

184. Skaggs, D.L. Complications of posterior iliac crest bone grafting in spine surgery in children / D.L. Skaggs // Spine. – 2000. – Vol. 25, № 18. – P. 2400-2402.

185. Solheim, E. Osteoinduction by demineralised bone / E. Solheim // International orthopaedics. – 1998. – Vol. 22. – P. 335-342.

186. Spengos, M.N. Irradiated allogeneic bone grafts in the treatment of odontogenic cysts / M.N. Spengos // Journal of Oral Surgery. – 1974. – Vol. 32, № 9. – P. 674-678.

187. Steenfos, H.H. Growth factors and wound healing / H.H. Steenfos // Scand. J. Plast. Reconstr. Surg. – 1994. – Vol. 28. – P. 95-105.

188. Tabrizi, R. Which Conservative Treatment Is Associated with Low Recurrence Rate in Keratocystic Odontogenic Tumors? A Systematic Review / R. Tabrizi, M.R. Hosseini Kordkheili // J. Dent. – 2019. – Vol. 20. – P. 145-151.

189. Tan, W.L. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans / W.L. Tan, T.L. Wong, M.C. Wong [et al.] // *Clin Oral Implants Res.* – 2012. – Vol. 23(5). – P. 1-21.

190. Thorwarth, M. Bone regeneration in osseous defects using a resorbable nanoparticulate hydroxyapatite / M. Thorwarth, S. Schultze-Mosgau, P. Kessler // *Journal of oral and maxillofacial surgery.* – 2005. – Vol. 63, № 11. – P. 1626-1633.

191. Tischler, M. Platelet Rich Plasma: The use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue graft / M. Tischler // *N.Y. State Dent. J.* – 2002. – Vol. 68. – P. 22.

192. *Tissue Engineering: Applications in Maxillofacial Surgery and Periodontics* / Eds. S.E. Lynch, R.G. Genco, R.E. Marx. – Quintessence, 1999. – P. 71-82.

193. Trombelli, L. A systematic review of graft materials and biological agents for periodontal intraosseous defects / L. Trombelli, L.J.A. Heitz-Mayfield, I. Needleman [et al.] // *Clin Periodontol.* – 2002. – Vol. 29. – P. 117-135.

194. Urist, M.R. Bone regeneration under the influence of bone morphogenetic protein (BMP) beta tricalcium phosphate (TCP) composite in skull trephine defects in dogs / M.R. Urist, O. Nilsson, J. Rasmussen [et al.] // *J. Clin. Orthop.* – 1987. – Vol. 214. – P. 295-304.

195. Urist, M.R. Bone: formation by autoinduction / M.R. Urist // *Science.* – 1965. – Vol. 150, № 3698. – P. 893-899.

196. Van der Weijden, F. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction sockets in humans: a systematic review / F. Van der Weijden, F. Dell'Acqua, D.E. Slot [et al.] // *J Clin Periodontol.* – 2009. – Vol. 36(12). – P. 1048-1058.

197. Van Doorn, M.E. Enucleation and primary closure of jaw cysts / Van M.E. Doorn // *International journal of oral surgery.* – 1972. – Vol. 1, № 1. – P. 17-25.

198. Van Setten, G.B. Defection of Connective Tissue Growth Factor i Human / G.B. Van Setten, T.D. Blaloc, G. Grotendons // *Ophthalmic Research.* – 2002. – Vol. 34, № 5. – P. 306-308.

199. Vasilyev, A.V. Osteoinductive Potential of Highly Porous Polylactide Granules and Bio-Oss Impregnated with Low Doses of BMP-2 / A.V. Vasilyev, V.S.

Kuznetsova, T.B. Bukharova [et al.] // IOP Conf. Ser. Earth Environ. Sci. – 2020. – Vol. 421(5). – P. 20-35.

200. Verbeek, W. SHAM induction chemotherapy with or without granulocyte macrophage colony stimulating factor in patients with high-risk myelodysplastic syndrome / W. Verbeek, B. Wormann, P. Koch [et al.] // Ann. Hematol. – 1997. – Vol. 74. – P. 205-208.

201. Ward, J.P. Mathematical Model of the Dynamics of Odontogenic Cyst Growth / J.P. Ward, V. Magar, S.J. Franks [et al.] // Anal. Quant. Cytol. Histol. – 2004. – Vol. 26. – P. 39-46.

202. Weiss, P. Experiences with the Kiel bone graft in the surgical treatment of maxillary cysts / P. Weiss // Langenbecks Archiv fur Klinische Chirurgie... Vereinigt mit Deutsche Zeitschrift fur Chirurgie. – 1964. – Vol. 306. – P. 86-91.

203. Wilppula, E. Kiel Bone in the Surgical Treatment of Tibial Condylar Fractures / E. Wilppula, G. Bakalim // Acta Orthopaedica Scandinavica. – 1972. – Vol. 43, № 1. – P. 62-67.

204. Winn, S.R. Sustained release emphasizing recombinant human bone morphogenetic protein-2 / S.R. Winn, H., Uludag J.O. Hollinger // Advanced drug delivery reviews. – 1998. – Vol. 31, № 3. – P. 303-318.

205. Wozney, J.M. Overview of bone morphogenetic proteins / J.M. Wozney // Spine. – 2002. – Vol. 27, № 16. – P. 2-8.

206. Xin, R. A comparative study of calcium phosphate formation on bioceramics in vitro and in vivo / R. Xin, Y. Leng, J. Chen [et al.] // Biomaterials. – 2005. – Vol. 26, № 33. – P. 6477-6486.

207. Yamakawa, S. Safety and Efficacy of Secondary Mandibular Reconstruction Using a Free Osteo-Cutaneous Fibula Flap after Segmental Mandibular Resection: A Retrospective Case – Control Study / S. Yamakawa, K. Hayashida // BMC Surg. – 2021. – Vol. 21. – P. 189.

208. Yim, J.H. Spontaneous bone regeneration after enucleation of jaw cyst: a radiographic analysis / J.H. Yim, J.H. Lee // International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2009. – Vol. 38, № 5. – P. 566-567.

209. Younger, E.M. Morbidity at bone graft donor sites / E.M. Younger, M.W. Chapman // Journal of orthopaedic trauma. – 1989. – Vol. 3, № 3. – P. 192-195.
210. Yuan, J. Repair of canine mandibular bone defects with bone marrow stromal cells and porous β -tricalcium phosphate / J. Yuan, L. Cui, W.J. Zhang [et al.] // Biomaterials. – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 1005-1013.
211. Zhao, Y. Pathological Fractures of the Mandible: A Report of 27 Cases / Y. Zhao, R.-F. Li, Y.-F. Sun [et al.] // Clin Surg. – 2017. – Vol. 2. – P. 18-39.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**
от 07 ноября 2014 года № РЗН 2014/1995

На медицинское изделие
Система PRGF-ENDORET® с принадлежностями

Настоящее регистрационное удостоверение выдано
«Б.Т.И. Биотехнологии Инститьют С.Л.», Испания,
B.T.I. Biotechnology Institute S.L., Parque Tecnológico de Álava, Leonardo Da Vinci, 14, 01510 Miñano (Álava), Spain

Производитель
«Б.Т.И. Биотехнологии Инститьют С.Л.», Испания,
B.T.I. Biotechnology Institute S.L., Parque Tecnológico de Álava, Leonardo Da Vinci, 14, 01510 Miñano (Álava), Spain

Место производства медицинского изделия
Parque Tecnológico de Álava, Leonardo Da Vinci, 14, 01510 Miñano (Álava), Spain

Номер регистрационного досье № РД-3676/4530 от 15.04.2014

Вид медицинского изделия -

Класс потенциального риска применения медицинского изделия 2б

Код Общероссийского классификатора продукции для медицинского изделия 94 4370

Настоящее регистрационное удостоверение имеет приложение на 2 листах

приказом Росздравнадзора от 07 ноября 2014 года № 7554
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

Врио руководителя Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения   Д.В. Пархоменко
0009282

Рисунок А.1 – Регистрационное удостоверение на медицинское изделие

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

(справочное)



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**
от 27 апреля 2017 года № РЗН 2017/5642

На медицинское изделие
Материал остеопластический «OsteoBio1®» в различных вариантах исполнения

Настоящее регистрационное удостоверение выдано
"Текносс С.р.л.", Италия,
TecnoSS S.r.l., Via Morghen, 34, 10100, Torino (TO), Italy

Производитель
"Текносс С.р.л.", Италия,
TecnoSS S.r.l., Via Morghen, 34, 10100, Torino (TO), Italy

Место производства медицинского изделия
см. приложение

Номер регистрационного досье № РД-13274/45762 от 19.09.2016

Вид медицинского изделия 119030

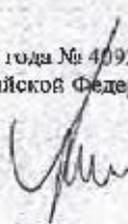
Класс потенциального риска применения медицинского изделия 3

Код Общероссийского классификатора продукции для медицинского изделия 93 9180

Настоящее регистрационное удостоверение имеет приложение на 2 листах

приказом Росздравнадзора от 27 апреля 2017 года № 4092
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения


М.К. Мурашко



0030925

<https://stomdevice.ru> - стоматологическое и зуботехническое оборудование с доставкой по России и СНГ

Рисунок Б.1 – Регистрационное удостоверение на медицинское изделие