

Экспериментальное применение рассасывающихся мембран для остеорегенерации при устранении сквозного дефекта альвеолярного отростка верхней челюсти

Н. А. Юлова

Московский центр детской челюстно-лицевой хирургии

Дефект альвеолярного отростка верхней челюсти является частой формой проявления врожденной патологии — расщелины верхней губы и неба. Большинство авторов (Давыдов, 1984; Халиль, 1989; Bortslap et al., 1990 и др.) указывают на положительный эффект костной пластики для устранения данных дефектов в различных возрастных группах, что связано с формированием в результате оперативного вмешательства благоприятных условий для симметричного роста верхней челюсти и средней зоны лица, при этом уменьшается частота зубочелюстных аномалий. Кроме того, устранение дефекта верхней челюсти и неба значительно облегчает работу логопеда и ортодонта. В качестве костно-пластического материала используются трансплантаты различного происхождения: ауто трансплантаты из гребешка подвздошной кости, подбородка, надкостница (Давыдов, 1984; Гончаков, 1998; Bortslap et al., 1990), аллотрансплантаты из I и II ребра, плацентарной и эмбриональной ткани (Головкин и др., 1994; Г.В. Гончаков, 1998; Есимов, Ахметжанов, 1992) и их комбинации (Давыдов, 1984).

В последние годы активно развиваются исследования по направленной регенерации костной ткани альвеолярного отростка, и для реализации этого принципа разработаны различные средства, выполняющие барьерные функции. Необходимость создания барьера обусловлена тем, что во время заживления костного дефекта клеточные компоненты с различной скоростью мигрируют в дефект. Мембрана позволяет проникать в дефект медленно регенерирующим клеткам-предшественникам и препятствует миграции быстрорегенерирующих клеток неостеогенной соединительной ткани. Кроме этого, барьер выполняет функцию стабилизации и защиты кровяного сгустка, а также ограничивает пустое пространство, которое в процессе заживления заполняется костной тканью. Wachtel с соавт. (1991) в эксперименте по периодонтальной регенерации продемонстрировал, что объем, форма и тип костной ткани,

генерируемой под мембраной, определяется конфигурацией искусственно созданного пространства. Закрытая система, формируемая при использовании мембраны, также обеспечивает оптимальные условия для созревания новообразованной костной ткани (Parodi et al., 1996).

Таким образом, направленную костную регенерацию можно определить как контролируемую стимуляцию формирования новой костной ткани в зонах костного дефекта за счет остеогенеза, остеоиндукции или остеокондукции с восстановлением их структурной и функциональной характеристик. Данный метод успешно используется для регенерации утраченной костной ткани при патологии периодонта (Karring et al., 1980; Gottlow et al., 1986 и др.). Мембрана применяется также в комбинации с дентальными имплантатами (Becker, 1990; Buser et al., 1990; Dahlin et al., 1991). Эффект остеорегенерации при использовании мембран был получен также в случаях дефектов длинных костей (Melcher, Dreyer, 1962) и краниофациального комплекса (Meikle et al., 1980). In de Braeckт с соавт. (1995) экспериментально обосновали использование мембран при хирургических вмешательствах по поводу врожденных расщелин неба. В эксперименте, проведенном на гончих собаках, мембрана служила временным барьером между надкостницей и небными костями, что предотвращало врастание рубцовых тканей в подлежащую кость.

Материалы, используемые для изготовления мембран, должны обладать следующими свойствами:

- 1) не вызывать реакции на инородное тело;
- 2) не обладать антигенным потенциалом;
- 3) создавать барьерный эффект на время, достаточное для обеспечения восстановления ткани;
- 4) обладать физическими характеристиками приспособляемости и консистенции, обеспечивающими эффект защиты.

Все мембраны, используемые для направленной регенерации тканей, принято подразделять на резорбируемые и нерезорбируемые.

Большинство применяемых в настоящее время мембран относится к нерезорбируемым: Teflon (Gottlow et al., 1984; Caffesse et al., 1988), Biobrane (Aukhil et al., 1986), e-PTFE и Millipore filter (Nyman et al., 1982; Magnusson et al., 1985). Всем этим мембранам присущ большой недостаток — их необходимо удалять, что обуславливает повторное вмешательство и приводит к дополнительной травме тканей. К резорбируемым барьерам относятся Collagen (Pitaru et al., 1988; Blumenthal, 1989), Cargile (Card et al., 1989), Polyglactin 910 (Fleisher et al., 1988) и мембраны на основе полигликолевых и полилактиновых кислот (Magnusson et al., 1985, In de Braekt, 1995). При использовании этих мембран нет необходимости повторного хирургического вмешательства, однако возникают другие проблемы. Наиболее важная из них — оптимальный срок ее службы, т. е. как долго мембрана должна сохранять непрерывность, чтобы полностью выполнить свои функции. Если резорбируемые мембраны дезинтегрируют слишком рано, то использование этого материала не будет препятствовать миграции тканей, подавляющих костеобразование. До сих пор исследователи не пришли к единому мнению об оптимальном времени рассасывания мембранной структуры. Например, мембраны на основе полигликолевых кислот рассасываются в период от 30 до 60 сут, полилактиновые мембраны — 3—4 мес, коллагеновые — 2—6 нед и т. д.

Цель нашей работы заключалась в изучении возможности использования материала "Пародонкол", производимого фирмой "Полистом", для стимуляции образования костной ткани при сквозном дефекте альвеолярного отростка. Материал изготовлен в виде мембраны, состоящей из двух слоев: первый слой — тонкая медленно резорбируемая пленка из коллагена и второй — подушечка из синтетического гидроксиапатита и коллагена. Предварительные исследования показали, что рассасывание этой мембраны происходит в течение 1,5—2 мес.

Исследование проводилось на кроликах в возрасте 3—4 мес, массой в среднем 2,5 кг. В работе использовали 2 вида мембран: первые имели толщину 0,3 мм, вторые — 0,6 мм и, в отличие от первой, в ее губчатой части содержались гранулы гидроксиапатита. Было сформировано 4 экспериментальные группы по 6 кроликов в каждой. В первую (контрольную) группу вошли животные со сквозным хирургически созданным дефектом — мембрана при этом не использовалась. Вторую группу составили кролики, у которых костный дефект закрывали тонкой мембраной без гранул. В третьей группе использовали одну толстую

мембрану, в четвертой — две, с обеих сторон дефекта. Хирургическое вмешательство проводили в условиях нембуталового наркоза из расчета 40 мг на 1 кг массы животного.

Через разрез слизистой оболочки альвеолярного отростка верхней челюсти резецировали участок кости размером 1х1 см в области премаксилло-максиллярного шва, предварительно отслоив надкостницу. Затем слизисто-надкостничные лоскуты укладывали на место и ушивали кетгутом. В тех случаях, когда использовали мембрану, ее укладывали с вестибулярной поверхности альвеолярного отростка так, чтобы края губчатой части перекрывали края дефекта на 2—3 мм, а края коллагеновой части размещались строго поднадкостнично. При использовании двух мембран их располагали с вестибулярной и небной поверхностями альвеолярного отростка описанным выше способом. Мембрана фиксировалась *in situ* без шва, за счет начальной адгезии тромба, защитную функцию выполняли также ушиваемые слизисто-надкостничные лоскуты. Сразу после операции и на следующий день каждому животному внутримышечно вводили по 100 тыс. ЕД натриевой соли бензилпенициллина. После операции рана заживала первичным натяжением. В первые 3 суток наблюдался отек, который исчезал без дополнительных вмешательств. Животные в массе не теряли, пищу принимали как обычно, их поведение не изменялось. Забой животных производили на 30-е, 60-е, 90-е и 120-е сутки после хирургического вмешательства. После забоя выделяли челюсть, которую в дальнейшем подвергали рентгенологическому, ультразвуковому, гистологическому и радиовизиографическому исследованиям с количественной оценкой результатов.

Данные рентгенологического и радиовизиографического исследований. В контрольной группе на 30-е сутки определялся дефект с резорбируемыми, размытыми краями, что соответствовало первой стадии заживления. Кортикальная пластинка не определялась. На 60-е сутки дефект становился менее заметным (рис. 1). На 90-е сутки обнаруживалась низкоминерализованная ткань, заполняющая дефект. На 60-е и 90-е сутки была видна тонкая и прерывистая кортикальная пластинка.

Во второй группе на 30-е сутки определялось частичное заполнение дефекта костной тканью с оссифицирующими периостальными наслоениями. На 60-е сутки дефект продолжал заполняться костной тканью, кортикальная пластинка была непрерывной и более толстой, чем в контрольной группе. На 90-е сутки костный дефект заполнялся костной тканью и интенсивными периостальными наслоениями.



Рис. 1. Рентгенограмма альвеолярного отростка кролика в контрольной группе. 60-е сутки после операции. Костная ткань частично заполняет дефект (А). Прерывистая кортикальная пластинка (Б).



Рис. 2. Рентгенограмма альвеолярного отростка кролика в четвертой группе. 60-е сутки после операции. Плотная костная ткань полностью заполняет дефект (А). Оssiфицирующие периостальные наслоения (Б).

В третьей группе на 30-е сутки дефект начинал заполняться костной тканью, кортикальная пластинка была тонкой и прерывистой. На 60-е сутки отмечалось полное заполнение дефекта костной тканью с массивными оssiфицирующими периостальными наслоениями. На 90-е сутки определялось равномерное заполнение дефекта плотной тканью с непрерывной кортикальной пластинкой.

В четвертой группе на 30-е сутки на всем протяжении дефекта были видны единичные плотные мелкие тени и прерывистая кортикальная пластинка. На 60-е сутки дефект полностью заполнялся костной тканью, кроме того наблюдались массивные оssiфицирующие периостальные наслоения (**рис. 2**). На 90-е сутки область дефекта заполнялась костной тканью с небольшим избытком. Кроме того, по всей площади дефекта определялось множество плотных мелких теней в виде гранул разных размеров.

Данные рентгеновских снимков были дополнены и количественно подтверждены результатами радиовизиографического исследования. При этом сканирование изображения проводили по линии, проходящей в области середины дефекта, полоской 0,5 мм. Данные выражались в относительных единицах. В первой группе плотность костной ткани на 30-е, 60-е и 90-е

сутки значительно не изменялась и колебалась в основном от 64 до 100 ед. в пределах одного дефекта.

Во второй группе на 30-е сутки на всем протяжении дефекта плотность костной ткани сохранялась на уровне 120—130 ед. Однако у одного животного наблюдался небольшой участок костной ткани, заполняющей дефект, с плотностью около 80 ед. На 60-е сутки плотность костной ткани достигала 140—150 ед. На 90-е сутки линия плотности становится более ровной и проходила через весь дефект, достигая значений 160—180 ед.

В третьей группе на 30-е сутки плотность костной ткани колебалась в диапазоне 150—180 ед. На 60-е сутки минимальное значение плотности составляло примерно 180 ед., а максимальное — 250 ед. На 90-е сутки плотность костной ткани значительно не изменялась и соответствовала 230—250 ед.

В четвертой группе на 30-е сутки линия плотности проходила на уровне 80—100 ед., а максимальная плотность на ограниченном участке дефекта составляла 130 ед. На 60-е сутки линия была менее ровной, чем в третьей группе, и значения плотности колебались от 170 до 220 ед. На 90-е сутки плотность костной ткани на всем протяжении дефекта

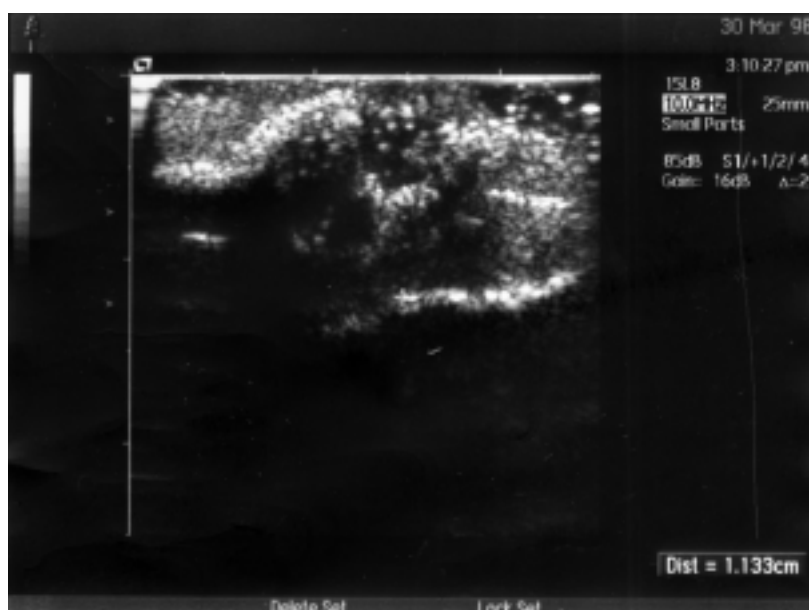


Рис. 3. Ультрасонограмма зоны травмы у кролика в контрольной группе. 90-е сутки после операции. Диастаз между краями дефекта — 1,13 см.

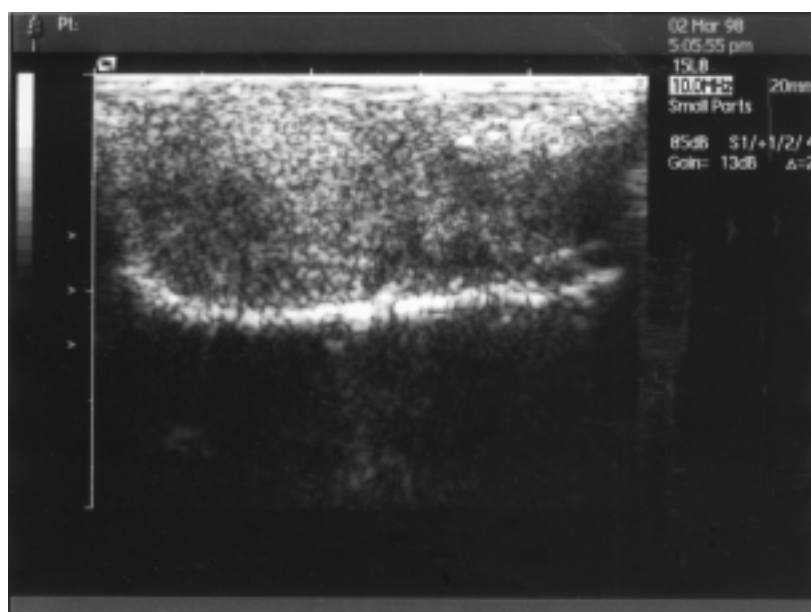


Рис. 4. Ультрасонограмма во второй группе. 90-е сутки после операции. Дефект полностью заполнен костной тканью (А). Непрерывная надкостница (Б).

сохранялась примерно на одном уровне — 220—250 ед.

Данные ультразвукового исследования. В первой группе на 30-е сутки были четко видны края дефекта, которые практически полностью заполнялись мягкими тканями. На 60-е сутки определялась прерывистая надкостница, отмечалась также перифокальная реакция. На 90-е сутки все еще сохранялся небольшой диастаз (**рис. 3**).

Во второй группе на 30-е сутки была видна тонкая надкостница с небольшим участком разрыва. На 60-е сутки на всем протяжении

дефекта прослеживалась ровная, непрерывная надкостница. На 90-е сутки, по сравнению с контрольной группой, надкостница имела большую толщину (**рис. 4**).

В третьей группе на 30-е и 60-е сутки определялась непрерывная надкостница и отмечалась небольшая перифокальная реакция.

В четвертой группе на 30-е и 60-е сутки были видны четкие края дефекта со значительной перифокальной реакцией. Как в третьей, так и в четвертой группе на 90-е сутки ультразвуковая картина дефекта не имела значительных отличий: зона дефекта заполнялась костной тканью

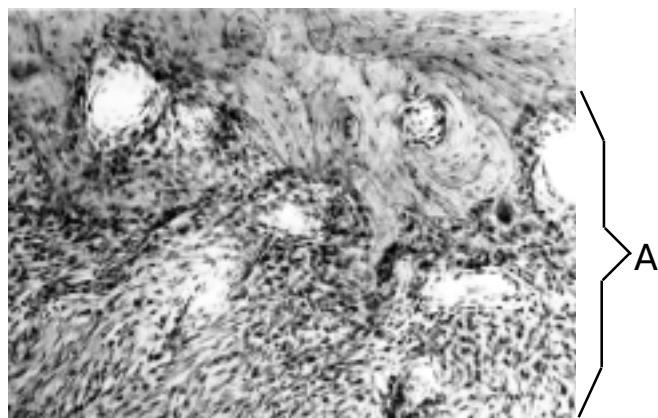


Рис. 5. Гистограмма костной ткани у кролика в контрольной группе. 30-е сутки после операции. Соединительная ткань заполняет область травмы (А). Окраска гематоксилин-эозином, X 160.

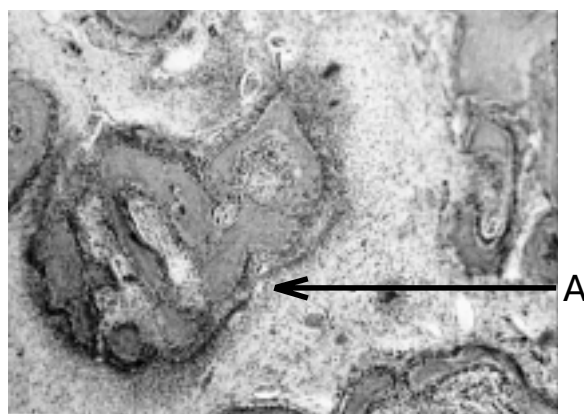


Рис. 6. Гистограмма костной ткани у кролика во второй группе. 30-е сутки после операции. Свободно-лежащие костные балочки в центральном отделе зоны травмы (А). Окраска гематоксилин-эозином, X 120.

и на всем протяжении прослеживалась полноценная надкостница.

Данные гистологического исследования. В контрольной группе во все сроки наблюдения центральная зона травмы была заполнена соединительной тканью (рис. 5). На 30-е сутки источником остеогенеза служили сохранившиеся костные структуры. На 60-е сутки процесс новообразования грубоволокнистой кости значительно активизировался. Активность процессов резорбции костной ткани в этот период снижалась. В периферических участках регенерата встречались участки хрящевой ткани. Количество кровеносных сосудов уменьшалось. На 90-е сутки зона травмы заполнялась примерно на 1/3 новообразованной костной тканью. Гиалиновый хрящ резорбировался. Количество кровеносных сосудов заметно уменьшалось. Ни в одном случае не наблюдалось полного перекрытия новообразованной костью всего травматического дефекта. На 120-е сутки большая часть регенерата была представлена пластинчатой костью с типичными структурами остеонов вокруг кровеносных сосудов. Происходило формирование надкостницы.

Во второй группе на 30-е сутки процессы, происходящие в зоне травмы, можно охарактеризовать как активное проявление остеогенеза. Отмечалось формирование костных балочек, не связанных с костными отломками (рис. 6). Обращало на себя внимание обилие кровеносных сосудов и превалирование менее дифференцированных клеточных форм, по сравнению с контролем. На 60-е сутки увеличивался объем костных балочек, отмечалась активная перестройка костной ткани. На 90-е сутки зона травмы была перекрыта на 80-85 % новообразованной костной тканью. Преобладали процессы перестройки новой кости и за-

мещения ее пластинчатой костью. Небольшой центральный участок заполнялся волокнистой соединительной тканью. В зоне травмы и прилегающих участках все еще сохранялась сосудистая реакция в виде выраженной гиперемии. На 120-е сутки большая часть дефекта перекрывалась вновь образованной костной тканью. Полностью восстанавливалась структура надкостницы.

В третьей и четвертой группах во все сроки наблюдения определялось обилие кровеносных сосудов. На 30-е сутки был виден активный процесс остеогенеза как на участках сохранившейся кости, так и в центральных участках дефекта вне связи с сохранившейся костной тканью. На 60-е сутки зона травмы была почти целиком перекрыта новообразованной грубоволокнистой костной тканью регенерата, которая начинала подвергаться перестройке. К этому времени нарастали процессы минерализации. На 90-е сутки большая часть регенерата была представлена пластинчатой костью. Срединная часть дефекта заполнялась системой костных балочек регенерата. Полностью восстанавливалась структура надкостницы с остеогенным слоем.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что имплантация мембраны "Пародонкол" в костный дефект приводит к ускоренному формированию костной ткани с увеличенной плотностью. Применение мембран позволяет добиться более равномерного распределения образующейся костной ткани по всей площади дефекта за счет появления очагов остеогенеза, не связанных непосредственно с сохранившимися костными отломками.

При сравнении всех четырех групп животных выявлено, что наиболее эффективной оказалась толстая мембрана, содержащая пористые

гранулы гидроксиапатита. Опираясь на данные литературы, это можно объяснить тем, что гранулы гидроксиапатита обладают достаточно высоким остеогенетическим потенциалом.

Таким образом, полученные нами экспериментальные данные свидетельствуют о возможном эффективном использовании мембран "Пародонкол" при закрытии сквозного дефекта костной ткани, в том числе при дефекте альвеолярного отростка верхней челюсти.

Литература

- Головки В.Д., Карпова В.А., Виссарионов В.А. Влияние плацентарного аллотрансплантата на течение репаративных процессов после устранения дефектов неба // *Вопр. организации и экономики в стоматологии*. — Екатеринбург, 1994. — С. 109—113.
- Гончаков Г.В. Этапы комплексной реабилитации детей с врожденными расщелинами верхней губы и неба // *Актуальные вопросы детской черепно-лицевой хирургии и нейропатологии* / Материалы 2-го Международного Симпозиума. — М., 1998. — С.3.
- Гончаков Г.В., Притыко А.Г., Ключников В.В. и др. Костная пластика расщелины альвеолярного отростка с использованием аутоотрансплантата из гребешка подвздошной кости // *Актуальные вопросы детской черепно-лицевой хирургии и нейропатологии* / Материалы 2-го Международного Симпозиума. — М., 1998. — С.23.
- Давыдов Б.Н. Аномалии развития и деформации лицевого скелета у больных с врожденными пороками лица и их хирургическое лечение (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис...д-ра. мед. наук. — М., 1984. — 48 с.
- Есимов А.Ж., Ахметжанов А.М. Применение аллотрансплантата при лечении врожденной расщелины неба. Здравоохранение Казахстана. — 1992. — № 10. — С. 31—33.
- Халиль А. К. Эффективность применения костной аллопластики при хирургическом восстановлении неба у детей с врожденным его незаращением. Автореф. дис... канд. мед. наук.—Львов, 1989. — 17 с.
- Aukhil I., Pettersson E., Suggs C. Guided tissue regeneration: an experimental procedure in beagle dogs // *J. Periodontol.* — 1986. — Vol. 12. — P. 727—734.
- Becker W., Becker B. E. Guided tissue regeneration for implants placed into extraction sockets and for implant dehiscences // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* — 1990. Vol. 10. — P. 376—391.
- Bortslap W. A., Heidbuchel K., Freihofer H.P. et al. Early secondary bone grafting of alveolar cleft defects // *J. Cranio-Max.-Fac. Surg.* — 1990. — N 18. — P. 201—205.
- Blumenthal N. M. The use of collagen membranes to guided regeneration of new connective tissue attachment in the dog // *J. Periodontol.* — 1989. — Vol. 59. — P. 830—836.
- Buser D., Brager U. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration // *Clin. Oral. Impl.* — 1990. — Vol. 1. — P. 22—23.
- Braekt In de, Malta J., Kuijpers A. Jagtman Poly-(L-Lactic) acid membranes in palatal surgery in beagle dogs: clinical and histological evaluation // *Cleft Palate J.* — 1995. — Vol. 32. — N 4. — P. 290—298.
- Caffesse R.G., Kerry G.J., Chaves E.S., et al. Clinical evaluation of the use of citric acid and autologous fibronectin in periodontal surgery // *J. Periodontol.* — 1988. — Vol. 59. — P. 565—570.
- Card S.J., Caffesse R.G., Smith B.A., Nasjleti C.E. New attachment following the use of the resorbable membrane in the treatment of periodontitis in dogs // *Int. J. Periodontics Restorative Dent* — 1989. — Vol. 9. — P. 59—69.
- Dahlin C., Linde A., Gottlow J., Nyman S. Healing of bone defects by guided tissue regeneration // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1988. — Vol. 81 — N 3. — P. 672—676.
- Dahlin C., Lekholm U., Linde A. Membrane-induced bone augmentation at titanium implants // *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* — 1991. — P. 273—282.
- Eskeland G., Bergland O., Borchgrevink H. et al. Management of the cleft alveolar arch. Recent advances in plastic surgery. — P. 14—33.
- Fleischer N., De Wall H. Reparation of lost attachment apparatus in the dog using reabsorbable mesh // *Int. J. Periodont Rest. Dent.* — 1988. — Vol. 8. — № 2. — P. 45—52.
- Gottlow J., Nyman S., Lindhe J., Karring T., Wennstrom J. New attachment formation in the human periodontium by guided tissue regeneration // *J. Clin. Periodontol.* — 1986. — Vol. 13. — P. 604—613.
- Gottlow J., Nyman S., Karring T., Lindhe J. New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration // *J. Clin. Periodontol* 1984. — Vol. 11. — P. 494—503.
- Karring T., Nyman S., Lindhe J. Healing following implantation of periodontitis affected roots into bone tissue. — 1980. — Vol. 7. — P. 96—100.
- Meikle M.C., Sellers A., Reynolds J.J. Effect of tensile mechanical stress on the synthesis of metalloproteinases by rabbit coronal sutures in vitro // *Calsif. Tissue Int.* — 1980. — Vol. 30. — P. 77—82.
- Magnusson I., Nyman S., Karring T., Egelberg J. Connective tissue attachment formation following exclusion of gingival connective tissue epithelium during healing // *J. Periodont Res.* — 1985. — Vol. 20. — P. 201—208.
- Melcher A. H. Role of the periosteum in repair of wounds of the parietal bone of the rat // *Archs. Oral. Biol.* — 1969. — Vol. 14. — P. 1101—1109.
- Melcher A.H., Dreyer C.J. Protection of the blood clot in hesling circum-scribed bone defects // *J. Bone. Joint. Surg. (Br).* — 1962. — Vol.44. — P. 424—430.
- Nyman S., Lindhe J., Karring T., Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease // *J. Clin. Periodontol.*—1982. — Vol. 9. — P. 290—296.
- Parodi R., Santarelli G., Carusi G. Anwendung einer langsam resorbierbaren Kollagenmembran fur die parodontale und periimplantare gesteuerte Geweberegeneration // *Int. J. Parodontol. Rest. Zahnheilkd.* — 1996. — 16. — P. 171—181.
- Pitaru S., Tal H., Seldinger M., Grosskopf A., Noff M. Partial regeneration of periodontal tissue using collagen barriers // *J. Periodontol.* — 1988. — Vol. 59. — P. 380—387.
- Wachtel, H. C., A. Langford, V. P. Bernimoulin Guided bone regeneration next to osseointegrated implants in humans // *Int. J. Oral and Maxillofac. Implants.* — 1991. — Vol. 6. — P. 127—135.