

Применение комплексного препарата на основе внеклеточного матрикса в качестве структурно-модифицирующей матрицы при хирургических стоматологических вмешательствах

Д.А. Еремин, Н.М. Краснов, Н.М. Хелминская, Е.Е. Фаустова, П.А. Шень, И.А. Никольская

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена методу улучшения регенерации костной ткани после удаления зубов и заполнения лунки тканью инженерной конструкции – скаффолда. В качестве скаффолда использовали биомиметик СФЕРО (R) в виде геля. СФЕРО (R) применяли для улучшения костной регенерации и последующей имплантации, и протезирования. Препарат российского производства, разработан и внедрен в практическое здравоохранение и разрешен к трансплантации человеку в Российской Федерации (дата гос. регистрации 5 июня 2004 г., ИД 269774, действительно до 24 марта 2033). В работе представлены клинические примеры применения СФЕРО(R)гель у пациентов после удаления одного и более зубов жевательной группы зубов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сферогель, структурно-модифицирующая матрица, хирургические стоматологические вмешательства, метод направленной костной регенерации, прирост объема костной ткани, альвеолярный отросток, скаффолд-метод.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Application of complex preparation based on extracellular matrix as a structure-modifying matrix in dental surgery

D.A. Eremin, N.M. Krasnov, N.M. Chelminskaya, E.E. Faustova, P.A. Shen, I.A. Nikolskaya

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

SUMMARY

The article is devoted to the method of improving bone tissue regeneration after tooth extraction and filling the hole with tissue of an engineering design – scaffold. Biomimetic SFERO (R) in the form of a gel was used as a scaffold. SFERO (R) was used to improve bone regeneration and subsequent implantation and prosthetics. The preparation of Russian production, developed and introduced into practical health care and allowed for transplantation to humans in the Russian Federation (date of state registration June 5, 2004, IN 269774, valid until March 24, 2033). The paper presents clinical examples of application of SFERO(R)gel in patients after extraction of one or more teeth of the chewing group of teeth.

KEYWORDS: spherogel, structure-modifying matrix, dental surgery, method of directed bone regeneration, bone tissue volume growth, alveolar process, scaffold method.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Актуальность

В настоящее время проблема восстановления костной ткани после хирургического лечения и реабилитации пациентов является одной из наиболее часто встречающихся в современной стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Известно, что осуществить дентальную имплантацию возможно только после костной пластики. Основным условием для успешного лечения с использованием дентальных имплантов является наличие объема кости, достаточного для установки необходимого числа имплантов, а также позиционирование их в правильное положение в зависимости от планируемого типа ортопедической конструкции.

По данным литературы существует несколько методик восстановления альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти, в их число входят – направленная костная регенерация с использованием

аутокости (блоков в виде костной крошки) в сочетании с применением биологических агентов – биомиметиков. Применение данных методов позволяет добиться создания костного регенерата отвечающего всем требованиям, перечисленным ранее, в сроки от 3 до 5 месяцев.

Клинические случаи реконструктивно-восстановительных операций в хирургии, описанные рядом авторов, продемонстрировали особую эффективность биомиметиков, изготовленных из внутриклеточного матрикса класса многокомпонентных биополимерных гидрогелевых миметиков, в частности отечественного биополимерный микрогетерогенного коллагенсодержащего гидрогеля (БМКГ) – торговая марка: СФЕРО(R)гель, Россия, препарат разрешен к трансплантации человеку в Российской Федерации).

Механизм работы данного класса препаратов имеет три фактора.

Первый заключается в создании клеточными культурам близкому к естественному ВКМ микроокружению,

обеспечивая в качестве субстрата адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток с последующим синтезом специфического для ткани ВКМ.

Второй заключается в действии гиалуроновой кислоты, как одного из природных активаторов регенераторных способностей нашего организма. ГК представляет собой гликозаминогликан, полисахарид, один из основных компонентов внеклеточного матрикса, который находится во многих биологических жидкостях и активно участвует в пролиферации и миграции клеток (Benedetti L., 2013). Молекула гиалуроновой кислоты включает этапы активации первичного воспаления, предшествующего этапу заживления и запускает процесс реэпитализации. Доказано *in vitro*, что применение препаратов гиалуроновой кислоты повышает результативность костнопластических операций: предотвращает смещение аугментационного материала и обеспечивает стабильность объема, снижает вероятность расхождения краев раны, сокращают срок формирования костного регенерата на 2–4 месяца (Ballini A., 2009).

Третий фактор связан с наличием пористости структуры препарата, что оказывает сильное влияние на межклеточное взаимодействие, способствует плотности заселения клеток в матрице, их распространению и миграции, изменению сигнальной дистанции. А как следствие – является позитивным свойством в процессах неоваскуляризации и неоинервации.

Препарат СФЕРО®ГЕЛЬ получают из гидролизата эмбриональных или постнатальных коллагенсодержащих тканей животного происхождения, исключая человека. Он состоит из двух составляющих: твердой – микрочастиц сшитого гидролизата и жидкой – исходного гидролизата, взятых в определенных соотношениях.

Целесообразно использовать для костной пластики форму СФЕРО®ГЕЛЬ-лонг, смешивая его с собственно костной тканью пациента, тем самым увеличивая объем костной ткани для будущей имплантации. Использование препаратов группы СФЕРО®ГЕЛЬ-лонг при синус-лифтинге (костнопластической операции на верхней челюсти) способствует стабилизации костно-пластического материала. Кроме того показано, что СФЕРО®ГЕЛЬ-лайт можно использовать для консервации лунок удаленных зубов, чтобы сократить сроки заживления.

Немаловажным является предложение вносить препарат в послеоперационные области после изъятия костных блоков из области подвздошной кости, подбородочной области нижней челюсти, области бугра верхней челюсти для ускорения регенерации донорских областей.

Цель: повышение эффективности хирургического лечения пациентов с атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти и альвеолярной части нижней челюсти с применением препарата «Сферогель LONG» при операциях направленной костной регенерации.

Материалы и методы

В качестве основного препарата в исследовании использовали препарат Сферогель.

Данные сравнительного анализа по результатам клинического осмотра, рентгенологической картины.

Критериями включения в исследование являлись

Атрофия АОВЧ/АЧНЧ, удовлетворительная гигиена полости рта, активное сотрудничество пациента. Всем пациентам было проведено клинико-лабораторное, рентгенологическое и инструментальное обследование, на основе которого происходило формирование диагноза и утверждение плана лечения, включая хирургические и ортопедические этапы.

В данном исследовании приняли участие 15 пациентов. Пациенты находились в возрасте от 20 до 65 лет, из них женщин – 9, мужчин – 6.

Исходя из поставленных задач, пациенты были распределены на две группы с помощью программы Random.

В контрольную группу (I) были включены 8 пациентов с атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти и атрофией альвеолярной части нижней челюсти, которым проводили операцию костной пластики без применения в костном регенерате препарата СФЕРО®ГЕЛЬ.

Основную группу (II) составили 7 пациентов с атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти и атрофией альвеолярной части нижней челюсти, которым проводили операцию костной пластики с добавлением в костный регенерат препарата СФЕРО®ГЕЛЬ.

Метод направленной костной регенерации

Одним из возможных методов оперативного лечения, применяемым нами являлся метод направленной костной регенерации.

Ход оперативного вмешательства

Под аппликационной Sol. Lidocaini 10% и инфильтрационной анестезией Sol. Articaini hydrochloride 4% + Sol. Epinephrine 1:100 000 (Ubistesin forte) 5,1 мл проводили трапециевидный разрез слизистой оболочки полости рта в проекции 2.5, 2.6, 2.7 зубов, отслоен слизисто-надкостничный лоскут. При помощи ультразвуковой хирургической системы VarioSurg3 (NSK, Nakanishi, Япония), шаровидной алмазной насадкой на наружной кортикальной пластинке передней стенки верхней челюсти сформировано трепанационное отверстие d=1,0 см, слизистая пазухи отслоена от стенок, пространство под слизистой туго заполнено комплексом, состоящим из костнопластического материала Bio-Oss, раствора 1.0 (2×0,5) мл NaCl у контрольной группы и 1,0 (2×0,5) мл препарата «Сферогель LONG» у основной группы (игла 30G). Сверху зону аугментации укрывали резорбируемой мембраной Bio-Gide Perio (Geistlich, Швейцария). Слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место и фиксировали без натяжения узловыми и П-образными швами Vicryl 4–0 и Prolene 4/0. Гемостаз по ходу операции. В проекции послеоперационной раны были произведены подслизистые инъекции препарата «Сферогель LONG» в объеме 1 мл.

В послеоперационном периоде назначали антибактериальную, противоотечную и обезболивающую терапию, проводить туалет полости рта растворами антисептиков

и наносить на область послеоперационной раны на слизистую оболочку полости рта гель с антисептиком в течение 10 дней.

Результаты исследований

Клиническая часть исследования

В послеоперационном периоде на 4 месяц было произведено 2 замера прироста костного регенерата с помощью КТ исследования – по высоте и ширине (до и после оперативного вмешательства).

Замер производился с помощью микрометра (табл. 1).

Таблица 1
Результаты сравнительного анализа микрометрии (мм)

	Контрольная группа (n=7)	Основная группа (n=8)
Микрометр, ширина, до лечения	3,9±1,7	3,9±1,7
Микрометр, ширина, после лечения	7,7±2,1	9±1,3
Микрометр, высота, до лечения	7,8±0,7	8±0,5
Микрометр, высота, после лечения	10,7±1,8	10,4±1,5

Рентгенологическая оценка костной ткани

При помощи КЛКТ-исследования в послеоперационном периоде произведен замер прироста костной ткани по высоте и ширине после операции на 4 месяц (табл. 2).

Таблица 2
Сравнение показателей КЛКТ (мм)

	Контрольная группа (n=7)	Основная группа (n=8)
КЛКТ, ширина, до	3,6±1,7	3,6±1,6
КЛКТ, ширина, после	7,2±2	9,2±0,9
Прирост ширины костного регенерата	3,6±1,5	5,5±1,3
КЛКТ, высота, до	9,1±0,8	9,2±0,9
КЛКТ, высота, после	10,1±1,6	10,4±1,3
Прирост высоты костного регенерата	1,0±1,5	0,81±1,4

Так же, с помощью инструмента программы Ez3D-I была определена оптическая плотность костной ткани в зонах планируемой установки имплантатов. У пациентов в дооперационном периоде на уровне основания альвеолярного гребня также была выявлена высокая (до 1200 единиц HU по стандартному эквиваленту) плотность костной ткани в зоне внутренней и наружной кортикальной пластинок, но низкий уровень плотности губчатой кости (эквивалентна менее 200 единицам HU). Были выявлены достаточно обширные очаги разрежения костной ткани в области гребня.

После проведения оперативного вмешательства с применением препарата «СФЕРО®ГЕЛЬ Лонг» у пациентов основной группы к 3–4 месяцу послеоперационного периода, в результате повторного КТ исследования было выявлено увеличение равномерности и плотности губчатой кости (порядка 300 HU) а так же отсутствие очагов разрежения, в то время как у контрольной группы статистически существенных изменений не выявлено.

Основываясь на результаты КЛКТ исследования пациентам основной группы на 3–4 месяц проводилась установка дентальных имплантатов, учитывая общепринятые установленные сроки и более низкий прирост костного регенерата имплантация контрольной группы проводилась в более поздний период (через 6–7 месяцев) (табл. 3).

Таблица 3
Анализ среднего времени до проведения имплантации (мес.)

Группа	Среднее время до проведения имплантации	95 % доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Контрольная	6,7	6,2	7,1
Основная	3,6	3,4	3,9
Все пациенты	4,7	4,3	5

Выводы

Разработан способ направленной костной регенерации с применением препарата «СФЕРО®ГЕЛЬ Лонг». Способ обеспечивает прогнозируемый результат прироста объема костной ткани альвеолярного отростка.

Полученные результаты рентгенологических исследований достоверно ($P>99$) показывают более выраженный прирост ширины костного регенерата в основной группе (5.5 ± 1.3) по сравнению с контрольной группой (3.6 ± 1.5). Так же у основной группы был выявлен прирост плотности губчатой кости (до 300 HU) и исчезновение очагов разрежения, в то время, как у пациентов контрольной группы плотность губчатой ткани осталась на том же уровне (до 200 единиц HU по стандартному эквиваленту), а также присутствовали очаги разрежения различного размера.

Полученные данные сравнительного анализа по результатам клинического осмотра, рентгенологической картины позволяют достоверно ($P>99$) утверждать, что в основной группе время до проведения имплантации составило 3–4 месяца -2.6 (2.4; 2.9), что существенно ниже, чем в контрольной группе, где время до проведения имплантации составило 6–7 месяцев -6.7 (6.2; 7.1).

Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать «СФЕРО®ГЕЛЬ Лонг» для использования во врачебной практике с целью увеличения объема костной ткани.

Список литературы / References

1. Робустова Т.Г. Имплантация зубов (хирургические аспекты) / Т.Г. Робустова. – М.: Медицина, 2003. – 560 с.
Robustova T. G. Implantation of teeth (surgical aspects) / T. G. Robustova. – Moscow: Medicine, 2003. – 560 c.
2. Abrahams J.J. Augmentation procedures of the jaw in patients with inadequate bone for dental implants: radiographic appearance / J.J. Abrahams // J Comput Assist Tomogr. – 2000. – Vol. 24, № 1. – P. 152-8.
3. Ломакин М.В. Направленная костная регенерация при реконструкции альвеолярного костного объема в области дентальной имплантации / М.В. Ломакин, А.С. Филатова, И.И. Солощанский // Российская стоматология. – 2011. – Т.4, № 5. – С. 15–18.
Lomakin M. V. Directed bone regeneration in the reconstruction of alveolar bone volume in the area of dental implantation / M.V. Lomakin, A.S. Filatova, I.I. Soloshchansky // Russian Dentistry. V. Lomakin, A.S. Filatova, I.I. Soloshchansky // Russian Stomatology. – 2011. – Т.4, № 5. – С. 15–18.
4. Хлусов И.А., Литвинова Л.С., Юрова К.А., Мелашенко Е.С., Хазиахметова О.Г., Шуплецова В.В., Хлусова М.Ю. Моделирование микроокружения мезенхимных стволовых клеток как перспективный подход к тканевой инженерии и регенеративной медицине (краткий обзор). // Бюллетень сибирской медицины. 2018;17(3):217-228.

- Khlusov I.A., Litvinova L.S., Yurova K.A., Melashchenko E.S., Khaziakhmatova O.G.G., Shuplestova V.V., Khlusova M.Yu. Modeling of the microenvironment of mesenchymal stem cells as a promising approach to tissue engineering and regenerative medicine (a brief review). // *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(3):217-228.
5. Севастьянов В.И., Перова Н.В., Басок Ю.Б., Немец Е.А. Биомиметики внеклеточного матрикса в тканевой инженерии и регенеративной медицине для травматологии и ортопедии. // *Opinion Leader* 2020 № 6 (35): 36–47. Sevastyanov V.I., Perova N.V., Basok Y.B., Nemets E.A. Biomimetics of extracellular matrix in tissue engineering and regenerative medicine for traumatology and orthopedics. // *Opinion Leader* 2020 № 6 (35): 36–47.
 6. Павленко А.В., Штеренберг А. Синтетические остеотропные материалы для замещения костных дефектов в стоматологической практике. // *Дентальная имплантология и хирургия*. 2015; 19(2): 16–23. Pavlenko A.V., Shterenberg A. Synthetic osteotropic materials for bone defects replacement in dental practice. // *Dental Implantology and Surgery*. 2015; 19(2): 16–23.
 7. Тарасенко С.В., Знаменская Ю.П. Актуальный вопрос аугментации альвеол удаленного зуба перед дентальной имплантацией. // *Российский вестник дентальной имплантологии*. 2019. 3–4 (45–46): 82–89. Tarasenko S.V., Znamenskaya Y.P. Actual question of augmentation of alveoli of the extracted tooth before dental implantation. // *Russian Bulletin of dental implantology*. 2019. 34 (45–46): 82–89.
 8. Нестерова Н.В., Анчикова Д.А. Аугментация костной ткани в стоматологии с применением Синтетического биоматериала // *Авиценна*. – 2019. – № 32. – С. 11–14. Nesterova N.V., Anchikova D.A. Bone tissue augmentation in dentistry using Synthetic biomaterial // *Avicenna*. – 2019. – № 32. – С. 11–14.
 9. Чирва Ю., Бабич М. Современные технологии замещения дефекта костной ткани/Санкт-Петербург, Питер, 2021. – 340 с. Chirva Y., Babich M. Modern technologies of bone tissue defect replacement/ St. Petersburg, Peter, 2021. – 340 с.
 10. Кизим А.Н., Шумский А.В., Гуленко О.Н., Павлова О.Н. Современные подходы к патогенетическим аспектам имплантологии // *Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье*. 2020. № 2 (44). Kizim A.N., Alexey N., Shumskiy A.V., Gulenko O.N., Pavlova O.N. Modern approaches to the pathogenetic aspects of implantology // *Bulletin of the medical institute «Reaviz»: rehabilitation, doctor and health*. 2020. № 2 (44).
 11. Гараев З.И. Снижение риска развития осложнений дентальной имплантации/ З.И. Гараев, Р.А. Джавадов, Х.Б.Насибов // *Современная стоматология*. – 2014. – No 2. – С. 74. Garaev Z.I. Reducing the risk of complications of dental implantation/ Z.I. Garaev, R.A. Javadov, H.B. Nasibov // *Modern Dentistry*. – 2014. – No. 2. – S. 74.
 12. Влияние PRF на заживление костной и десневой тканей. Клинические и гистологические оценки. Marrelli M., Tatullo M. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 июль; 17(14):1958–6. Effect of PRF on healing of bone and gingival tissues. Clinical and histologic evaluations. Marrelli M., Tatullo M. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Jul; 17(14):1958–6.
 13. Дополнительные эффекты фибрина, богатого тромбоцитами, на регенерацию кости при аугментации пазухи с помощью депротеинизированного минерала бычьей кости: предварительные результаты. // *Имплант Дент*. 22 июля 2015 г. Additional effects of platelet-rich fibrin on bone regeneration during sinus augmentation with deproteinized bovine bone mineral: preliminary results. // *Implant Dent*. July 22, 2015.
 14. Биомиметики внеклеточного матрикса в тканевой инженерии и регенеративной медицине для травматологии и ортопедии // *Opinion Leader* # 35. 2020. Технологии регенеративной медицины в ТО. Biomimetics of extracellular matrix in tissue engineering and regenerative medicine for trauma and orthopedics // *Opinion Leader* # 35. 2020. Regenerative medicine technologies in TO.
 15. Применение нестабилизированной гиалуроновой кислоты у пациентов с атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти, альвеолярной части нижней челюсти // Москва 2020. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Application of unstabilized hyaluronic acid in patients with atrophy of the alveolar process of the upper jaw, alveolar part of the lower jaw // Moscow 2020 Abstract of the thesis for the degree of Candidate of Medical Sciences.
 16. Современные подходы к патогенетическим аспектам имплантологии // *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»*. 2020. № 2. Modern approaches to pathogenetic aspects of implantology // *Bulletin of the Medical Institute REAVIZ*. 2020. No 2.

Статья поступила / Received 22.10.2023
Получена после рецензирования / Revised 29.10.2023
Принята в печать / Accepted 29.10.2023

Информация об авторах

Еремин Дмитрий Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИС
E-mail: d_eremin@bk.ru. ORCID: 0000-0003-4077-6359. e-library SPIN-код: 9357-9192
Краснов Николай Михайлович, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии Института стоматологии
E-mail: https://orcid.org/0000-0003-1394-2518
Хелминская Наталья Михайловна, д.м.н., профессор; профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии
E-mail: Khelminskaya@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3627-9109
Фаустова Екатерина Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИС
E-mail: fee70@mail.ru. ORCID: Orcid 0000-0002-1038-1615
Шень Павел Анатольевич, ассистент кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ИС
E-mail: pavelAnatolevi4@bk.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1631-9580
Никольская Ирина Андреевна, к.м.н., доцент кафедры терапевтической стоматологии стоматологического факультета
E-mail: doknikolskaya@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8042-2884

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России

Контактная информация:

Никольская Ирина Андреевна. E-mail: doknikolskaya@gmail.com

Для цитирования: Д.А. Еремин, Н.М. Краснов, Н.М. Хелминская, Е.Е. Фаустова, П.А. Шень, И.А. Никольская. Применение комплексного препарата на основе внеклеточного матрикса в качестве структурномодифицирующей матрицы при хирургических стоматологических вмешательствах. Медицинский алфавит. 2023;(30):47–50. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-30-47–50

Author information

Eremin Dmitriy Anatolyevich, Ph.D., Associate Professor of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Dentistry
E-mail: d_eremin@bk.ru. ORCID: 0000-0003-4077-6359. e-library SPIN: 9357-9192
Krasnov Nikolay Mikhailovich, Assistant of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Dentistry
E-mail: https://orcid.org/0000-0003-1394-2518
Helminskaya Natalia Mikhailovna, Doctor of Medical Sciences, Professor; Professor of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Dentistry
E-mail: Khelminskaya@mail.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3627-9109
Faustova Ekaterina Evgenievna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Dentistry IS
E-mail: fee70@mail.ru. ORCID: Orcid 0000-0002-1038-1615
Shen Pavel Anatolyevich, Assistant of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Dentistry of IS
E-mail: pavelAnatolevi4@bk.ru. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1631-9580
Nikolskaya Irina Andreevna, Candidate of Medical Sciences, Associate, Associate Professor of the Department Professor of Therapeutic Dentistry, Faculty of Dentistry
E-mail: doknikolskaya@gmail.com. ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8042-2884

Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russia

Contact information

Nikolskaya Irina Andreevna. E-mail: doknikolskaya@gmail.com

For citation: D.A. Eremin, N.M. Krasnov, N.M. Helminskaya, E.E. Faustova, P.A. Shen, I.A. Nikolskaya. Application of complex preparation based on extracellular matrix as a structure-modifying matrix in dental surgery. Medical alphabet. 2023;(30):47–50. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-30-47–50

