

Клинико-экспериментальное обоснование применения отечественных резорбируемых мембран при направленной регенерации костной ткани

М. А. Амхадова, д.м.н., зав. кафедрой

Р. М. Атабиев, аспирант

И. С. Амхадов, аспирант

К. А. Цукаев, аспирант

Кафедра хирургической стоматологии и имплантологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

Clinical and experimental substantiation of the application of domestic resorbable membranes in guided bone tissue regeneration

M. A. Amkhadova, P. M. Atabiev, I. S. Amkhadov, K. A. Tsukaev

Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M. F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

Резюме

В последние годы в ежедневную практику стоматологов уверенно вошли биодеградируемые мембраны. В абсолютном своем большинстве это коллагеновые (чаще из свиного коллагена) мембраны. Но как быть, если существует индивидуальная непереносимость коллагена (свиного). Решение: применение композитных мембран в состав которых входит фиброин, полилактид и (или) коллаген I типа (бычий)¹. Целью данного исследования было подтвердить эффективность и безопасность применения барьерных композитных биорезорбируемых мембран в самых распространенных клинических случаях направленной тканевой регенерации НТР (GTR) и направленной костной регенерации НКР (GBR).

Ключевые слова: композитные биодеградируемые барьерные мембраны, направленная тканевая регенерация, направленная костная регенерация, фиброин шелка, коллаген.

Summary

In recent years, the daily practice of dentists confidently included biodegradable membranes. In the absolute majority is collagen (usually from pork) membrane. But what if there is an individual intolerance to collagen (pork). The solution is the use of composite membranes composed of fibroin, polylactide and (or) collagen type I (bovine). The aim of this study was to confirm the efficacy and safety of barrier composite bioresorbable membranes in the most common clinical cases of Guided Tissue Regeneration (GTR) and Guided Bone Regeneration (GBR).

Key words: composite biodegradable barrier membranes, directed tissue regeneration, directed bone regeneration, silk fibroin, collagen.

Введение

В настоящее время оптимизация процессов репаративной регенерации костной ткани в хирургической стоматологии является одной из важнейших проблем.

Актуально стоит вопрос о поиске материалов, способствующих созданию оптимальных условий для формирования костной ткани после оперативных вмешательств. При этом активно используются костнопластические материалы различного происхождения: алло-, ксено- и синтетические аналоги минерального и органического компонентов кости [1].

В то же время не всегда возможна надежная фиксация остеопластического материала в костной полости, что нередко ведет к инфицированию костной раны, результатом чего яв-

ляется образование мягкотканного регенерата. Именно поэтому вопрос о средствах направленной регенерации, в частности, мембранах, сохраняет актуальность [2, 3, 4].

Несмотря на многообразие материалов, применяемых для восстановления костной ткани при дефектах альвеолярных отростков челюстей, многофакторное влияние на процесс остеорегенерации не всегда позволяет достичь прогнозируемого результата. Одни мембраны неэффективны в инфицированных тканях, другие технически сложны или экономически мало доступны при использовании, третьи предполагают хирургические вмешательства по их удалению [5]. И всегда остается существенное количество случаев, когда мембрана не может быть

применена в связи с индивидуальной непереносимостью компонентов, из которых состоит мембрана или иных индивидуальных ограничений.

Мембраны при этом должны сочетать множество свойств — остеокондуктивность, остеоиндуктивность, пластичность, отсутствие токсичности, и это самый минимальный перечень требований, которым они должны удовлетворять.

Применение импортных мембран в России ограничено, во-первых, из-за их высокой изначальной стоимости для пациентов, во-вторых, многие существующие на рынке мембраны не обладают достаточными остеопластическими свойствами. Поэтому столь необходимы высокоэффективные и приемлемые по цене матери-

В соответствии с п. 2 Правил государственной регистрации медицинских изделий, утвержденных постановлением Правительства РФ от 27.12.2012 N 1416 медицинские изделия, изготовленные по индивидуальным заказам пациентов, к которым предъявляются специальные требования по назначению медицинскими работниками и которые предназначены исключительно для личного использования конкретным пациентом, государственной регистрации не подлежат.

алы для направленной регенерации костной ткани (НРКТ) российского производства.

В связи с этим в настоящее время задача совершенствования материалов и создания мембран с улучшенными свойствами для НРКТ российского производства остается актуальной.

Цель исследования: клинично-экспериментальное обоснование эффективности и безопасности применения барьерных композитных биорезорбируемых мембран в хирургической стоматологии для направленной тканевой регенерации.

Материалы и методы экспериментальных исследований

Методика получения биорезорбируемой мембраны

Композитные биодеградируемые мембраны получают методом электроспиннинга. Он основан на формировании волокон субмикронного диаметра при распылении раствора полимера в электрическом поле. В процессе электроспиннинга волокна осаждаются на одном из электродов, формируя пленку. Полученные таким способом пленки имеют оптимальную структуру для взаимодействия с клеточными тканями. Шероховатость пленок чаще всего варьирует от 100 до 500 нм, что соответствует диаметру образующих ее волокон, в таком же диапазоне находятся и поры, образуемые нановолокнами. Изделия, полученные методом электроспиннинга, обладают высоким отношением поверхности к объему, значительной пористостью и улучшенными физико-механическими свойствами [6].

Производитель характеризует барьерные биодеградируемые мембраны, получаемые методом электроспиннинга, в состав которых входит фиброин, полилактид и (или) коллаген I типа высокими показателями эластичности, прочности на разрыв, биосовместимости и адгезивности. Кроме того, для них свойственна избирательная проницаемость для низкомолекулярных биологически активных веществ, столь необходимых для направленной миграции, пролиферации и дифференцировки клеток регенерата.

Большое количество исследований подтверждают [7, 8], что при применении композитных мембран новообразование костной ткани происходит, минуя стадию хрящевой ткани, и сформированный костный регенерат характеризуется достаточным уровнем васкуляризации. Это свидетельствует, что именно композитный состав из фиброина, полилактида и коллагена обладает высокими остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами.

С целью оптимизации остеорепарации и направленной костной регенерации был разработан промышленный образец (ООО «Фибрасофт», патентная заявка РФ № 2018107439) — мембранный материал, мембраны барьерные биорезорбируемые для тканевой регенерации (ТУ 32.50.50–001–16046411–2017) в двух вариантах исполнения:

- коллагеновая мембрана — пластина 25 × 25 мм, состоящая из коллагена (50 %) (из бычьих сухожилий), фиброина шелка (25 %) и полилактида (25 %).
- бесколлагеновая мембрана — пластина 25 × 25 мм, имеющая в своем составе фиброин шелка (50 %), полилактид (50 %).

Основными требованиями при разработке резорбируемой мембраны были: биосовместимость, отсутствие токсичности и устойчивость к действию биологических жидкостей при имплантации в ткани организма.

Токсикологическое исследование мембран

Были представлены результаты токсикологического исследования. Изучение острой токсичности проводили в условиях внутрибрюшинного введения вытяжек из мембран белым мышам. На протяжении всего периода наблюдения не отмечено гибели подопытных животных, изменений внешнего вида, поведения, двигательной активности по сравнению с контрольной группой. На вскрытии животных макроскопически не выявлено патологических изменений внутренних органов и тканей. ОСП (органо-соматические показатели) подопытных животных не имеют

статистически достоверных отличий от аналогичных показателей контроля.

В токсикологическом эксперименте с использованием предварительной внутрикожной сенсибилизации, многократных эпикутанных аппликаций и провокационной внутрикожной пробы установлено, что мембраны не обладают сенсибилизирующим действием, о наличии которого судили по реакции специфического лизиса лейкоцитов (РСЛЛ), соотношению органо-соматических показателей (ОСП) иммунокомпетентных органов и раздражающему действию на кожу.

Клинических признаков общей интоксикации у животных не наблюдалось. При подкожной имплантации образцов мембран подопытным животным макроскопическими исследованиями установлено, что образцы не вызывают реакции отторжения, воспаления или нагноений, не обладают местнораздражающим действием при сравнении с контрольным образцом (отрицательный контроль). Признаки патологических изменений или значительного воспаления в окружающих имплантат тканях отсутствуют.

При гистологическом исследовании внутренних органов, периферических органов иммуногенеза и окружающих тканей выраженных патологических изменений по сравнению с контролем и физиологической нормой не выявлено.

Результаты испытаний представлены в табл. 1.

С целью установления пригодности материала перед началом его обработки проводили необходимые анализы микробиологической безопасности в соответствии с требованиями, принятыми ГОСТ 50544.

Токсикологическое исследование материала доказало, что материал не токсичен, апирогенен, отвечает требованиям нормативной документации, безопасен и может применяться в медицинской практике.

Характеристики мембран

Мембрана изготавливается из фиброина, полилактида и (или) коллагена I типа, выпускается в форме пластин

размерами 16 × 22, 25 × 25 и 30 × 40 мм, упакованных в двойной блистер (ПЭТ), приваренный к нетканому материалу из синтетических волокон (100 % полиэтилен) марки Tyvek (Люксембург). Упаковку с мембраной стерилизуют методом радиационного облучения (гамма-излучение) дозой 19 кГр. Мембрана по внешнему виду должна представлять пластину с гладкой, одинаковой с двух сторон поверхностью белого или кремового цвета из волокнистого пластичного материала.

При помещении в воду или физиологический раствор объем материала увеличивается не более чем на 15 %.

После проведения серии опытов на животных и получения положительного ответа на токсикологическое исследование препарат был применен в экспериментальных исследованиях.

Описание клинико-экспериментального применения мембран

На кафедре хирургической стоматологии и имплантологии МОНИКИ мембрана использовалась для замещения дефектов костной ткани челюстей при различных стоматологических вмешательствах²: операции сложного удаления третьего моляра нижней челюсти, резекции верхушки корня и цистэктомии, операции синуслифтинга, одномоментной дентальной имплантации (табл. 2).

Перед операцией пациентам проводилось комплексное обследование, включающее анализ крови на ВИЧ, RW, гепатит А, В, С, клинический анализ крови, анализ крови на сахар, анализ крови на С-реактивный белок, санацию полости рта (лечение кариеса и его осложненных форм, удаление корней разрушенных зубов).

При отсутствии в анамнезе хронических заболеваний и нормальных показателях результатов обследования проводилось хирургическое лечение.

Перед операцией пациентов информировали о характере и объеме хирургического вмешательства. Перед операцией пациентам с целью профилактики послеоперационных

Наименование показателя	Допустимое значение	Результаты испытаний	Выводы
Санитарно-химические			
Восстановительные примеси	Не более 1,0 мл 0,02 н раствора тиосульфата натрия	(0,02–0,50) ± 0,02	Соотв.
Изменение значения pH вытяжки	В пределах ± 1,0	Менее 0,05	Соотв.
Ультрафиолетовое поглощение	Не более 0,3 в диапазоне 220–360 нм	0,117 ± 0,02	Соотв.
Вещества, определяемые методом ВЭЖХ (мг/л):			
• формальдегид	Не более 0,100	Менее 0,010	Соотв.
• ацетальдегид	Не более 0,200	Менее 0,010	Соотв.
• ацетон	Не более 0,100	Менее 0,050	Соотв.
• метанол	Не более 0,200	Менее 0,100	Соотв.
• пропанол	Не более 0,100	Менее 0,050	Соотв.
• изопропанол	Не более 0,100	Менее 0,050	Соотв.
Определение металлов в вытяжках из изделий (мг/л):			
• свинец	Не более 0,030	Менее 0,001	Соотв.
• кадмий	Не более 0,001	Менее 0,0001	Соотв.
Токсикологические			
Смертность	Нет	Нет	Соотв.
Клинические симптомы интоксикации	Нет	Нет	Соотв.
Макроскопические изменения органов и тканей	Нет	Нет	Соотв.
Органо-соматические показатели (сравнительно с контролем)	Нет	Нет	Соотв.
Имплантационный тест			
Изменение структуры внутренних органов и тканей по результатам гистологических исследований	Нет	Нет	Соотв.
Индекс токсичности	70–120 %	96,4–102,0 %	Соотв.
Определение гемолитического действия	Менее 2,00 %	0–1,00 %	Соотв.
Стерильность	Стерильно	Стерильно	Соотв.
Пирогенность с использованием реакции связывания комплемента	Апирогенно	Апирогенно	Соотв.

воспалительных осложнений проводилось внутримышечное введение антибиотика остеотропного ряда (Линкомицин 30 % 2 мл), противовоспалительного и противоотечного средства (раствор дексаметазона 4 мг внутримышечно двукратно) Тавегил. Полость рта обрабатывалась хлоргексидином.

В зависимости от характера вмешательства использовалась местная анестезия 4-процентным раствором ультракаина форте или септонеста 1 : 100.

Послеоперационное течение раневого процесса не отличалось от стандартной схемы. Отсутствовали сильные боли ощущений и выраженные

послеоперационные отеки, расхождение швов и нагноение костной раны. Заживала первичным натяжением. Швы снимали на 7–10-е сутки.

Таблица 2
Распределение пациентов по нозологическим формам

Название операции	Количество пациентов
Ретенция и дистопия третьего моляра	5
Радикулярная киста	6
Дефект зубного ряда верхней челюсти с выраженной атрофией костной ткани	2
Синуслифтинг	3
Всего	16

²В связи с индивидуальной непереносимостью или иных индивидуальных ограничений.

В послеоперационном периоде продолжался короткий курс антибактериальной и противовоспалительной терапии от 5 до 7 дней. Рентгенологический контроль проводили через 1, 3 и 6 месяцев после операции. На контрольных рентгеновских снимках через месяц после операции видна тень остеодной ткани, заполнившая полость лунки.

Через три месяца в области лунки зуба на поверхности альвеолярного отростка наблюдалось образование компактной кости, отличавшейся от окружающей ткани мелкими костномозговыми пространствами. Контуры костной полости поверхности альвеолярного отростка теряли свою четкость, имевшуюся на рентгенограммах через месяц после операции.

Через шесть месяцев место альвеолы третьего моляра было представлено новообразованной костной тканью компактного строения (это отчетливо заметно на рентгеновских снимках).

Таким образом, анализ клинической ситуации рентгенограмм в первые шесть месяцев после операции показал резистентность мембраны к инфицированию, что определяет более прогнозируемое течение остеоперативного процесса.

Использование мембраны из предложенного композитного состава при хирургических вмешательствах на челюстях предотвращает атрофию альвеолярной кости и способствует стимуляции регенерации.

Использование мембраны при цистэктомиях было обусловлено созданием оптимальных условий для заполнения послеоперационного дефекта челюсти костной тканью, созданием противовоспалительного эффекта в костном дефекте.

Использование мембраны при операции синуслифтинга для закрытия костного окна на передней поверхности верхнечелюстного синуса обусловлено мерой профилактики пролабирования мягких тканей в синус и образования рубцово измененных тяжей.

Таким образом, предложенный материал — биорезорбируемые мембраны на основе композита фиброина, полилактида и (или) коллагена I типа обладают рядом характеристик, которые необходимы материалам для

использования их в виде мембраны.

Материал прочен, держит форму, при сжатии обладает необходимой упругостью и не меняет своих характеристик при его обводнении. Именно это позволило нам успешно применять предложенные мембраны для закрытия дефектов после цистэктомии, устранения дефекта костной ткани после сложного удаления третьего моляра, увеличения объема костной ткани при синуслифтинге.

Результаты клинических применений подтверждают остеоиндуктивные и остеокондуктивные свойства биорезорбируемых мембран на основе фиброина, полилактида и (или) коллагена I типа.

Применение композитных мембран позволило уменьшить риск послеоперационных осложнений и повысить эффективность лечения больных при хирургических стоматологических вмешательствах.

Выводы

В процессе клинических применений медицинского изделия «Мембрана барьерная биорезорбируемая для тканевой регенерации» по ТУ 32.50.50–001–16046411–2017 (ООО «Фибрасофт», Россия) не обнаруживаются недостатки конструкции и его качества.

Благодаря своей пористости мембрана является гидрофильной, поэтому прекрасно пропитывается кровью, а благодаря размерности наноструктуры препятствует воспалению. Сформированные и равномерно распределенные на мембране сгустки крови формируют барьер на границе между десной и зубом, что способствует предотвращению формирования пародонтальных карманов и десневой рецессии. При этом ткани пародонта способны регенерировать, даже если первичное закрытие мембраны десной не было достигнуто. Мембрана легко используется во время хирургических манипуляций. При своей плотности мембрана является гибким материалом, легко формируется ножницами для создания нужной формы и фиксируется к месту дефекта и зубу за счет быстрого пропитывания кровью. При этом можно не использовать специальные швы

для дополнительной фиксации. Стоит отметить, что прочность бесколлагеновой мембраны незначительно выше, но в целом манипулировать обеими вариантами мембран довольно комфортно.

Описание случая клинического применения (рис. 1–6)

Пациент А. обратился в клинику КДЦ МОНИКИ с жалобами на отсутствие зубов, невозможность полноценного пережевывания пищи, изменение профиля лица. Диагноз: «частичная вторичная адентия. Выраженная атрофия костной ткани челюстей».

После детальных клинико-лабораторного и рентгенологического обследования пациент консультирован ЛОР-врачом, ортодонтом и ортопедом, составлен план лечения, включающий предварительное ортодонтическое лечение перед костно-реконструктивными хирургическими манипуляциями.

В плановом порядке проведена реконструкция верхнечелюстного синуса: операция синуслифтинга и направленной костной регенерации с обеих сторон челюсти с использованием ксеногенного костнопластического материала и резорбируемых мембран.

Практические рекомендации по результатам клинического применения

1. Барьерная биорезорбируемая мембрана для тканевой регенерации может быть использована при реконструкции альвеолярного отростка, закрытии дефектов после цистэктомии (резекции корня), устранении дефектов костной ткани после сложных удалений зубов, закрытии перфораций гайморовой пазухи и резорбции костной ткани в области дентальных имплантатов.
2. Для улучшения адаптации к дефекту рекомендуется предварительно выдержать ее в стерильном физиологическом растворе 3–5 минут, затем смоделировать по величине дефекта ножницами или скальпелем. При закрытии раны слизисто-периостальный лоскут должен полностью перекрывать мембрану.
3. Биорезорбируемая барьерная мембрана для тканевой регенерации по ТУ 32.50.50–001–160464112017



Рисунок 1. ОПТГ пациента до операции.



Рисунок 2. Сформировано костное окно, перфорирована кортикальная пластинка.



Рисунок 3. Уложен костный материал.



Рисунок 4. Наложена композитная резорбируемая мембрана.



Рисунок 5. Слизисто-надкостничный лоскут уложен на место, ушит викрилом.



Рисунок 6. Контрольный снимок. Состояние после установки имплантатов.

в вариантах исполнения мембрана коллагеновая и мембрана бесколлагеновая (ООО «Фибрасофт») обладает высокой остеоиндуктивностью, способствующей образованию полноценной костной ткани в зоне дефекта. Нетоксична, стерильна, апиrogenна, соответствует требованиям нормативной документации.

Соответствует требованиям безопасного применения.

Вывод

Во всех случаях клинического применения мембран не возникло каких-либо послеоперационных осложнений.

Таким образом, можно констатировать, что биорезорбируемые барьерные мембраны для тканевой регенерации по ТУ 32.50.50-001-

160464112017 в вариантах исполнения мембрана коллагеновая и мембрана бесколлагеновая (ООО «Фибрасофт») обладают не только оптимальным набором механических и физико-химических свойств, но и обеспечивают стабильные клинические результаты и являются отличной альтернативой существующих на российском рынке коллагеновых мембран.

Список литературы

1. Павлова Л. А., Павлова Т. В., Нестеров А. В. Современное представление об остеоиндуктивных механизмах регенерации костной ткани. Обзор состояния проблемы. Научные ведомости БелГУ Серия Медицина. Фармация. 2010. № 10. С. 5-12.
2. Долгалева А. А., Зеленский В. А., Базиков И. А. Перспективы развития заместительного восстановления органо-тканевых дефектов челюстно-лицевой области. Изд-во СтГМУ. 2016. С. 116.
3. Долгалева А. А., Амхадов И. С., Атабиев Р. М., Цукаев К. А. Медицинский алфавит 2018, № 24 (361), С. 32-38.
4. Дурново Е. А., Казаков А. В., Сахарова С. Е. Метод сохранения тканей альвеолярного отростка в эстетически значимой зоне. 2013, № 1 (27), С. 40-44.
5. Chen G., Ushida T., Tateishi T. Scaffold design for tissue engineering. *Macromol Biosci* 2002; 2: 67-77.
6. Lin Xiao, Bo Wang, Guang Yang and Mario Gauthier. Poly(Lactic Acid)-Based Biomaterials: Synthesis, Modification and Applications // *Biomedical Science, Engineering and Technology*. 2012. Intech. P. 247-248.
7. Molly L., Quirynen M., Michiels K., van Steenberghe D. Comparison between jaw bone augmentation by means of a stiff occlusive titanium membrane or an autologous hip graft: a retrospective clinical assessment. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Oct; 17 (5): 481-7.
8. Hu Z., Ma Z., Peng M., He X., Zhang H., Li Y., Qiu J. Composite Im polarizer based on the oriented assembly of electrospun nano bers. *Nanotechnology*. 2016. 27 (13). P. 52-57 dx.doi.org/10.1088/0957-4484/27/13/135301.



**ВСЕМИРНЫЙ ДЕНЬ
СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО
ЗДОРОВЬЯ**
20 марта 2019 года
WOND 2019

**20 МАРТА
2019 ГОДА**



**ПОЗАБОТЬТЕСЬ
О ЗДОРОВЬЕ
РТА – ДОВЕРЬТЕСЬ
СТОМАТОЛОГУ!**








