

ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МИКРОБНОЙ КОНТАМИНАЦИИ ПРИ НАПРАВЛЕННОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНЕЙ ЧЕЛЮСТЕЙ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Развитие медицинского материаловедения обеспечивает врачей и пациентов все более качественными и доступными средствами для успешного лечения различных заболеваний. Широкий спектр биоматериалов разработан и для реконструктивных вмешательств в челюстно-лицевой хирургии. В статье проводится анализ данных отечественной и зарубежной литературы, посвященной экспериментально-лабораторным и клиническим аспектам применения барьерных мембран при направленной регенерации тканей (НРТ). Представлены краткие данные по истории развития методики НРТ. Проанализированы и сведены к общему знаменателю показания к применению метода, требования к используемым материалам в периодонтологии, имплантологии, хирургической стоматологии. Освещены недостатки концепции и возможные пути их устранения. Кроме того, показана необходимость дальнейших исследований на основе биотехнологий.

Ключевые слова: *направленная тканевая регенерация, направленная костная регенерация, барьерные мембраны, биорезорбция.*

RATIONALE FOR THE STUDY OF MICROBIAL CONTAMINATION DURING GUIDED REGENERATION OF THE JAWS.

The development of medical materials provides doctors and patients with more and more high-quality and affordable means for the successful treatment of various diseases. A wide range of biomaterials has been developed for reconstructive interventions in maxillofacial surgery. The article provides a data analysis of domestic and foreign literature devoted to the experimental, laboratory and clinical aspects of using barrier membranes in guided tissue regeneration.

The presented data provides a brief history of the GTR. Analyzed and reduced to common indications for the method, requirements for the materials used in periodontology, implantology, surgical dentistry.

The shortcomings of the concept and possible ways of their elimination are highlighted. In addition, the need for further research based on biotechnology is shown. Defects in the bone tissue of the jaws, after removal of teeth, root cysts, benign tumors, reduce the strength of the bone structure, worsen the conditions for the functioning of the teeth, complicate prosthetics and lead to aesthetic deformities.

Key words: *guided tissue regeneration, guided bone regeneration, barrier membranes, bioresorption.*

Дефекты костной ткани челюстей после удаления зубов, корневых кист, доброкачественных новообразований, снижают прочность костной структуры, ухудшают условия функционирования зубов, затрудняют протезирование и приводят к эстетическим деформациям.

Заживление костной раны находится в прямой зависимости от характера, формы, размеров дефекта, его локализации, способов воздействия на регенерацию костной раны и нередко, даже при оптимальном соотношении общих и местных факторов, полностью не заполняется костным регенератом. В частности, при врастании соединительной или эпителиальной ткани в зону дефекта происходит уменьшение объема или отсутствие органотипичного регенерата. Поэтому, одной из важных проблем в современной челюстно-лицевой хирургии является устранение дефектов костей лицевого скелета [3, 9, 10, 16, 28].

Цель исследования: провести анализ отечественной и зарубежной литературы, посвященной исследованиям экспериментальных, лабораторных и клинических аспектов применения барьерных мембран при методике направленной регенерации в челюстно-лицевой хирургии, а также актуальных проблемах и перспективах их решения.

Проанализированы 52 источника информации специальной литературы (32 – на русском и 20 – на иностранных языках). Из них 5 базовых руководств и монографий, в том числе 2 издания в переводе на русский язык, 4 автореферата диссертаций на соискание ученой степени докторов и кандидатов медицинских наук, материалы патента на изобретение.

Разнообразие современных регенеративных методов в хирургической стоматологии и челюстно-

лицевой хирургии позволяет практически полностью восстановить дефекты костной ткани любых объемов [13, 14]. Несмотря на успехи, достигнутые к настоящему времени в решении этого вопроса, до сих пор не найдено оптимально эффективных заменителей аутокости, способов регуляции остеогенеза и его оптимизации [10].

Одним из наиболее активно развивающихся направлений челюстно-лицевой хирургии является методика направленной регенерации тканей (НРТ), открытая в ходе многочисленных экспериментальных работ в периодонтологии. Данная методика способствует регенерации тканей в области пародонта или костного дефекта за счет разграничения медленно пролиферирующих тканей и клеток (фибробласты, остеобласты) и быстро пролиферирующих эпителиальных и соединительнотканых элементов. Функцию механического разграничения выполняют барьерные мембраны, занимающие особое место в стоматологическом материаловедении [3, 8, 9, 11, 12, 22]. Таким образом возможно образование новых периодонтальных волокон, слоев цемента корней зубов. Частным вариантом НРТ является направленная костная регенерация (НКР), позволяющая восстанавливать костные структуры. Методика НКР может применяться в различных клинических ситуациях: заполнение лунок удаленных зубов, стимулирование регенерации кости после цистэктомий, реконструктивные операции в периодонтальной хирургии. Особенно активное развитие метод получил с популяризацией дентальной имплантации [13, 19, 28]. Для НКР используется весьма широкий спектр трансплантатов и материалов различного происхождения: кость из донорских участков са-

мого пациента (ауто трансплантаты), аллотрансплантаты, получаемые из человеческих трупов, полусинтетические из трупов животных (ксенотрансплантаты) и синтетические заменители кости. Они применяются для заполнения костного дефекта. Барьерная мембрана укладывается поверх заполненной трансплантатом полости, тем самым предотвращая его смещение и миграцию эпителиальных клеток вглубь дефекта. По мнению многих авторов, именно барьерная мембрана является ключевым звеном, позволяющим добиться феномена направленной регенерации тканей.

Идеальная мембрана, по данным литературы, должна обладать следующими свойствами: биосовместимостью (отсутствие токсических и иммуногенных свойств, влияние на тканевую интеграцию, прикрепление и пролиферацию клеток); стабилизировать кровяной сгусток; предотвращать инкапсуляцию соединительной ткани; обладать избирательной проницаемостью (ограничивать рост быстро пролиферирующих эпителиальных и соединительнотканых элементов); иметь пространственную стабильность в течение всего периода регенерации; адаптироваться и фиксироваться к тканям; препятствовать микробной контаминации раны [3, 8, 12].

Первые поколения мембран для НКР изготавливаются из политетрафторэтилена (ПТФЭ, 1986 г.), эфиров целлюлозы и являются нерезорбируемыми (нерассасывающимися). Полученные результаты применения этих материалов позволили сделать вывод об эффективной барьерной функции, простоте протокола и предсказуемости операции. На сегодняшний день мембраны из ПТФЭ являются золотым стандартом и эталоном при оценке эффективности других мембран [1, 3, 9, 13]. Недостатком нерезорбируемых материалов является необходимость повторного хирургического вмешательства с целью извлечения мембраны. Кроме того, характерным осложнением при использовании ПТФЭ мембран является спонтанная перфорация слизистой оболочки, требующая дополнительных вмешательств.

Мембраны второго поколения являются резорбируемыми (рассасывающимися) и не требуют повторных хирургических операций. Одним из основных материалов для таких мембран является коллаген I-III типа [3, 22]. Коллаген имеет ряд преимуществ: стабилизация раны за счет активного участия в образовании кровяного сгустка, а также хемотаксический эффект в отноше-

нии фибробластов. Существенным недостатком коллагеновых мембран является непредсказуемость периода, в течение которого они способны выполнять функцию барьера. Для успешного лечения при НКР экспозиция мембраны должна составлять не менее 30 суток. К этому сроку, после заполнения костного дефекта кровяным сгустком, окончания воспалительной фазы регенерации, ангиогенез области костного дефекта завершается и заканчивается формирование трабекулярной сети коллагена [16].

Согласно данным литературных источников после дентальной имплантации частота возникновения периимплантитов встречается в 20–50% наблюдений. При развитии воспалительного процесса в области установки дентального имплантата происходит резорбция костной ткани и уменьшение объема альвеолярной кости. Авторы А. А. Гударьян, Н. Г. Идашкина, С. В. Ширинкин (2014 г.) в своем исследовании проводят сравнительную эффективность использования резорбируемых мембран из полимолочной кислоты и коллагена для регенерации костных дефектов у пациентов с периимплантитом. При этом особую актуальность имеют мембраны, которые ограничивают и восстанавливают костный дефект, предотвращая врастание эпителия [6, 7].

На скорость резорбции мембран влияют сразу несколько факторов: наличие воспалительной реакции, активность протеаз и коллагеназ, состав бактериальной флоры. Совокупность этих процессов может привести к полному растворению мембран в течение 5 суток, неэффективности НКР и необходимости в повторных вмешательствах [16].

Для увеличения времени резорбции и пространственной стабильности коллагеновых мембран применяются различные методы: обработка давлением, ультрафиолетовым излучением, высокими температурами, обработка глутаральдегидом, дифенилфосфорил азидом, диисоцианатом гексаметилена, энзимное связывание полисахаридами и др. Такие разные подходы приводят к появлению на рынке структурно отличных друг от друга коммерческих продуктов [1, 22]. На данный момент в специальной литературе освещено крайне малое количество контролируемых экспериментальных и клинико-лабораторных исследований, изучающих гистологические различия структуры костной ткани, механизмы биораспада и ангиогенеза, биохимические показатели регенерации кости

в зависимости от того, какие мембраны использовались для НКР. Подавляющее большинство исследований посвящено сравнительному анализу физико-механических свойств этих материалов и ретроспективным обзорам результатов их клинического применения [15, 17].

Известно, что помимо протеаз и коллагеназ, на распад мембран оказывают влияние полиморфноядерные лейкоциты и макрофаги [23, 25, 26]. Кроме того, экспериментальные исследования показали, что ряд пародонтопатогенных бактерий также способны продуцировать коллагеназы: *Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [19]. Полость рта человека является «лидером» по количеству обитающих видов микроорганизмов [4, 18, 27]. Хирургические вмешательства, независимо от их объема, приводят к нарушению микроциркуляции, снижению механизмов иммунитета и, как следствие, способствуют выходу резидентной флоры из экологической ниши, появлению в операционной зоне облигатно-анаэробной флоры [16]. В совокупности с местными воспалительными явлениями и следствием работы энзимов результатом хирургического вмешательства может стать потеря мембраны, микробное обсеменение раны и несостоятельность лечения.

Кроме ферментативной активности бактерий, на контаминацию раны влияют их размеры. При высокой пористости барьерных мембран проникновение относительно мелких микроорганизмов в зону костного дефекта упрощается и может оказывать негативное влияние на регенерацию [20]. Зависимость регенераторных процессов при выполнении НКР от морфологических характеристик барьерных мембран и состава микробной флоры остается недостаточно изученным вопросом. Несмотря на развитие клеточных биотехнологий и разработок методологии лабораторных анализов процессов костной регенерации [1, 28], исследования биодеградации коллагеновых мембран *in vitro* в присутствии чистых культур микроорганизмов является весьма трудоемкой задачей [25].

Для характеристики состояния тканей полости рта до сих пор актуально определение активности ряда ферментов в смешанной слюне: лактатдегидрогеназа, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза, супероксиддисмутаза. Повышение или снижение референсных значений активности этих ферментов будет говорить

о наличии воспалительных явлений либо об интенсивной минерализации костной ткани челюстей. Количественный анализ в динамике позволяет сделать выводы о качестве репаративных процессов. Считается, что дальнейшее изучение биомаркеров, ферментов слюны позволит специалистам проводить неинвазивную диагностику не только заболеваний полости рта, но и широкого спектра общесоматических заболеваний [2, 4, 5]. Однако данной тематике уделяется недостаточное внимание и количество клинико-лабораторных исследований как в отечественной, так и в зарубежной литературе незначительно.

Таким образом, актуальным направлением в изучении процессов направленной костной регенерации челюстей с использованием достижений в биотехнологии являются: установление качественного и количественного состава микробной флоры в зоне хирургического вмешательства, ее влияние на процессы биорезорбции барьерных мембран; определение способов оптимизации восстановления костной ткани и проведение анализа регенеративных процессов на основании ферментативного состава ротовой жидкости.

Литература

1. Базилов И. А., Долгалев А. А., Мальцев А. Н., Зеленский В. А., Аветисян З. А., Гоптарева Е. А., Королькова В. И., Брусницын Д. А. Сравнительное исследование процессов адгезии и пролиферации фибробластов на биорезорбируемых мембранах «кардиоплант» и bio-gide // Медицинский алфавит. 2017. Т. 1. № 1. С. 16–19.
2. Вавилова Т. П. Слюна. Аналитические возможности и перспективы / Т. П. Вавилова, О. О. Янушевич, И. Г. Островская. – М.: Издательство БИНОМ, 2014. – 312 с.
3. Вольф, Г. Ф. Пародонтология / Герберт Ф. Вольф, Эдит М. Ратейцхак, Клаус Ратейцхак; Пер. с нем.; Под ред. проф. Г. М. Барера. – М.: МЕДпресс информ, 2008. – 548 с.: ил.
4. Атлас по медицинской микробиологии, вирусологии, иммунологии: учебное пособие для студентов медицинских вузов / Под ред. А. А. Воробьева, А. С. Быкова – М.: Медицинское информационное агентство, 2003. – 236 с.: ил.
5. Болезни пародонта / А. С. Григорьян [и др.]; под общ. ред. А. С. Григорьяна. – М., 2004. – 288 с.
6. Гударьян А. А. Клинико-морфологические и иммунологические критерии обратимости воспалительного процесса периимплантационной области // А. А. Гударьян, С. В. Ширинкин / Украинский стоматологический альманах. – 2014. – № 1. – С. 76–82.
7. Гударьян А. А. Сравнительная эффективность использования резорбируемых мембран из полимолочной кислоты и коллагена при регенерации костных дефектов у больших с периимплантитом // А. А. Гударьян, Н. Г. Идашкина, С. В. Ширинкин / Медичні перспективи. – 2014. – № 1. Том 19. – С. 91–96.
8. Направленная регенерация костной ткани с использованием барьерной мембраны на основе альгина

та натрия и октакальциевого фосфата [Текст] / А. Н. Гурин [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2013. – Т. 8, № 4. – С. 70–77.

9. Сравнительный анализ биодинамических характеристик резорбируемых коллагеновых мембран на клеточных культурах [Текст] / А. А. Долгалев [и др.] // Пародонтология. – 2016. – Т. 21, № 4. – С. 56–60.

10. Евтухов, В. Л. Имплантация биоактивной керамики в челюстно-лицевой хирургии: дис. на соиск. уч. степ. к-та мед. наук. 14.01.14 / В. Л. Евтухов. – Минск, 2008. – 117 л.

11. Кочубинская, А. А. Применение препаратов направленной тканевой регенерации с целью сохранения объема альвеолярного отростка челюстной кости для последующей дентальной имплантации при удалении околокорневых кист с одномоментной экстракцией зуба [Текст] / А. А. Кочубинская // Стоматологический журнал : научно-практический журнал. – 2010. – Том 11, № 3. – С. 253–255.

12. Коэн Э. С. Атлас косметической и реконструктивной хирургии пародонта / Э. С. Коэн; пер. с англ. под общей ред. О. О. Янушевича. – М.: Практическая медицина, 2011. – 512 с.: ил.

13. Регенеративные методы в имплантологии / Ф. Кури [и др.]; под общ. ред. Ф. Кури. – Москва, Санкт-Петербург, Киев, Алматы, Вильнюс, 2013. – 514 с.

14. Направленная регенерация костных дефектов альвеолярного отростка с использованием аутологичных стволовых клеток [Текст] / В. Ф. Куцевляк [и др.] // Стоматологический журнал. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 120–123.

15. Осман, Б. М. Сравнительная оценка эффективности применения направленной костной регенерации с использованием биорезорбируемых мембран и пинов на основе полимолочной кислоты в условиях атрофии костной ткани челюстей [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.14 / Осман Борис Мустафьевич, 2015. – 26 с.

16. Панкратов, А. С. Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Остеопластические материалы / А. С. Панкратов, М. В. Лекишвили., И. С. Копецкий. Руководство для врачей / Под ред. А. С. Панкратова. – М.: Издательство БИНОМ, 2011. – 272 с., ил.

17. Слюсаренко, Н. Я. Пути повышения эффективности метода направленной тканевой регенерации у больных

генерализованным пародонитом [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.22 / Слюсаренко Назар Яремович, 2014. – 20 с.

18. Микробиология, вирусология и иммунология полости рта : учеб. / [Царев В. Н. и др.] ; под ред. В. Н. Царева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 576 с.: ил.

19. Шварц, Ф. Периимплантит: этиология, диагностика, лечение / Ф. Шварц, Ю. Бекер. – Львов: Галдент, 2014. – 300 с.

20. Видовой состав микробной флоры в операционной зоне костной ткани челюстей [Текст] / Т. Л. Шевела [и др.] // Вестник фонда фундаментальных исследований. – 2018. – № 1. – С. 75–79.

21. Becker W., Becker B., Berg L. et al. // Int. J. Periodont. Reconstr. Dent. – 1988. – Vol. 8. – P. 2–16.

22. Rakhmatia YD, Ayukawa Y, Furuhashi A, Koyano K. Current barrier membranes: titanium mesh and other membranes for guided bone regeneration in dental applications. J Prosthodont Res. 2013 Jan;57(1):3-14.

23. Reitzik M., Schoorl W. // J. Oral Maxillofac. Surg. – 1983. – Vol. 41. – P. 215–218.

24. Rothamel D., Schwarz F., Sager M., Herten M., Sculean A., Becker J. Biodegradation of differently cross-linked collagen membranes: an experimental study in the rat. Clin. Oral Implants Res. 2005; 16:369-378.

25. Rothamel D. et al. Biodegradation pattern and tissue integration of native and cross-linked porcine collagen soft tissue augmentation matrices – an experimental study in the rat. Head Face Med. 2014;10:10.

26. Schwarz F., Rothamel D., Herten M., Sager M., Becker J. Angiogenesis pattern of native and cross-linked collagen membranes: an immunohistochemical study in the rat. Clin. Oral Implants Res. 2006; 17:403-409.

27. Sela M. N., Kohavi D., Krausz E., Steinberg D., Rosen G. Enzymatic degradation of collagen-guided tissue regeneration membranes by periodontal bacteria. Clin. Oral Implants Res. 2003; 14:263-268.

28. Wang G., Yang H., Li M. et al. // J. Bone Jt. Surg. (Br). – 2010 – Vol. 92, № 2. – P. 320–325.