



DOI: 10.15593/RZhBiomeh/2021.2.08

УДК 531/534: [57+61]

РЕЗУЛЬТАТЫ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОСТНОЙ ТКАНИ НА ОСНОВЕ КОНЦЕПТУАЛЬНЫХ ПОДХОДОВ В ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИИ

В.А. Четвертных¹, В.П. Василюк¹, Е.В. Ерискина²

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Российская Федерация, 614000, Пермь, ул. Петропавловская, 26, e-mail: Vasilyuk.vladimir53@mail.ru

² Пермский национальный исследовательский политехнический университет, Российская Федерация, 614990, Пермь, Комсомольский проспект, 29, e-mail: asuit@pstu.ru

Аннотация. Челюстно-лицевая имплантология имеет тенденцию к постоянному совершенствованию. Рассматриваемая проблема лежит в плоскости восстановления дефектов кости челюстей, образовавшихся по различным причинам. Постоянно меняется спектр имплантационных материалов, однако их структура остается неизменной – монолитной. Цифровые технологии позволяют создать структурированные имплантаты. Авторами предложены конструкции, состоящие из гранецентрированной кубической решетки кристалла, и разработана технологическая карта. Морфологические исследования, проведенные через 1, 3, 4 и 9 месяцев после пересадки имплантата с ячейками размером 250, 550 и 850 мкм, показали, что в эти сроки все ячейки содержали пластинчатую костную ткань с тем лишь отличием, что около ряда более мелких перемычек в 4 месяца еще встречаются отдельные островки грубоволокнистой кости. Это свидетельствует о перспективном направлении в реконструктивной хирургии. Ретроспективное исследование за период 15-летнего наблюдения после проведенных пластических операций показало их малоэффективность. Из 85 проведенных пластических операций осложнения выявили у 9 (37,5%) пациентов, что свидетельствует о необходимости поиска новых изменений в структуре материалов. В последнее время в тех или иных клинических случаях уже достигнуты определенные успехи. Тем не менее большее количество исследований находится пока на стадии теоретических разработок без проведения доклинических экспериментальных и клинических испытаний.

Ключевые слова: костные дефекты, цифровые технологии, технологическая карта, минерализованные костные структуры, перемычки имплантата.

ВВЕДЕНИЕ

Все виды имплантологии, в том числе и в челюстно-лицевой области, как любое развивающееся направление в медицине, имеет тенденцию к постоянному развитию.

Меняется спектр имплантационных материалов – одни совершенствуются, появляются новые, однако их структура остается неизменной [4, 13]. Известно немалое количество направлений, связанных с использованием имплантационных материалов, обладающих высокой инертностью, однако они обладают пока недостаточными интегрирующими свойствами. В целом этот показатель относится к спектру свойств

© Четвертных В.А., Василюк В.П., Ерискина Е.В., 2021

Четвертных Виктор Алексеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии, Пермь

Василюк Владимир Павлович, к.м.н., доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Пермь

Ерискина Екатерина Викторовна, ассистент кафедры информационных технологий и автоматизированных систем, Пермь

материалов, используемых в имплантологии [11, 15]. Над данной проблемой работают ученые как в нашей стране, так и за рубежом [14, 16]. Проведение системного анализа разнообразия дефектов и деформаций челюстей с учетом факторов, негативно влияющих на организм больного, является необходимым звеном в усовершенствовании лечебно-профилактических мероприятий, относительно определенного контингента пациентов [6, 10]. Следовательно, актуальность проблемы связана с изучением особенностей возникновения дефектов и деформаций челюстей после удаления, в частности опухолевидных образований, доброкачественных и злокачественных опухолей, с одновременной разработкой и применением эффективных методов лечения в пластической хирургии [1, 3, 5]. В данной работе, с одной стороны, представлено ретроспективное исследование, включающее анализ клинических случаев использования пластических материалов за 15-летний период, с другой – приведены результаты собственных экспериментальных исследований, связанных с изучением интеграционных свойств новых структурированных имплантатов и особенностей их изготовления, с обоснованием концептуальной стратегии костной пластики.

Цель исследования: на основании морфологических исследований установить уровень интеграционных свойств структурированных имплантационных материалов, изготовленных на основе цифровых технологий, и сформулировать концептуальные подходы в лечении больных с различными дефектами челюстей.

В задачу исследования входило изучение возможности использования цифровых технологий при моделировании и изготовлении структурированных имплантационных материалов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное исследование историй болезни пациентов, находившихся на лечении в клинике хирургической стоматологии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера в период 2004–2018 гг.

В работе использованы имплантаты с гранецентрированной кубической решеткой кристалла, являющейся основой исследуемого материала, изучены остеоинтеграционные их свойства и разработана концепция пластики костных дефектов челюстей. Гранецентрированная кубическая решетка кристалла включает в себя ограниченную плоскостями наименьшего объема ячейку Вигнера–Зейтца (рис. 1). При создании новых структурированных имплантационных материалов был изучен и применен мультиспиральный тип компьютерной томографии, который позволяет получить необходимое качество моделей будущих имплантатов с гранецентрированной кубической решеткой кристалла [12]. Внедрение технологии стереолитографии (*Stereolithography-SLA*) значительно упростило процесс изготовления имплантата с различными формами и размерами (исследование проведено на кафедре конструирования машин и сопротивления материалов Пермского национального исследовательского политехнического университета) [8–10].

С целью внедрения методов лучевого исследования костей лицевого скелета на кафедре информационных технологий и автоматизированных систем Пермского национального исследовательского политехнического университета разработали программу визуализации и трансформации трехмерной модели челюстно-лицевого имплантата на основе гибридного нейросетевого алгоритма распознавания томограммы челюсти. В данном исследовании основной задачей для искомой нейросетевой технологии является интеграция нескольких направлений: определение границ объекта, разделение изображения на отдельные составляющие и получение из массива двумерных изображений трехмерной модели.

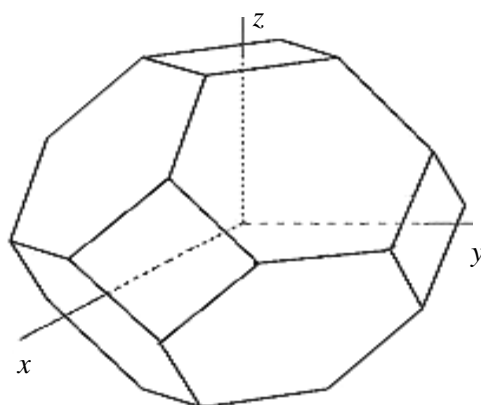


Рис. 1. Ячейка Вигнера–Зейтца гранецентрированной кубической решетки кристалла

При моделировании, в дополнение к стандартным средствам *Blender*, было принято решение создать гранецентрированную кубическую решетку кристалла, для которой необходимо построить не просто математическую модель ячейки, а модель, которая допускает собственное многократное автоматическое дублирование алгоритмическим путем с передачей в качестве параметра координату в пространстве и размер. Полученная ячейка называется воксель (от *'Voxel' mesh* – воксель ячейки = *bpy. data. Meshes*). Каждый цикл формируется по серии срезов, массив складывается из слоев; каждый слой включает воксели и соответствует срезу имплантата. Таким образом, в результате многочисленных комбинаций слоев, включающих воксели, была создана ячеистая структура имплантата с заданными параметрами, а также ячеистая модель имплантата в соответствии с дефектом нижней челюсти (рис. 2).

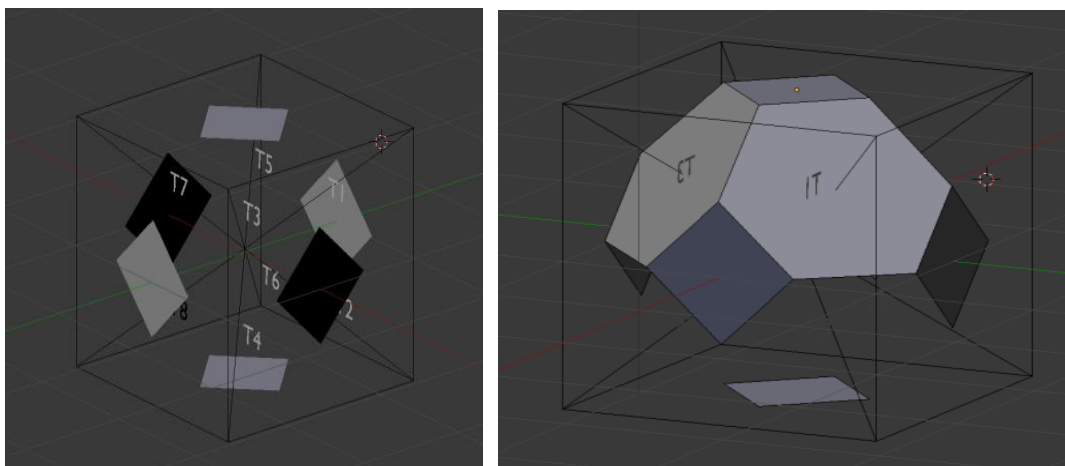


Рис. 2. Соединение плоскостей, позволяющее получить гранецентрированную кубическую решетку кристалла (основа модели имплантата)

На последующем этапе технологического процесса будет применен комплекс лазерной технологии синтеза объемных изделий, которые позволят создать из титана марки ВТ-5 имплантационный материал с гранецентрированной кубической решеткой кристалла, являющийся точным прототипом костного дефекта челюсти, который образуется при хирургическом вмешательстве [2] (рис. 3).

Ретроспективное исследование пластики дефектов и деформаций челюстей у жителей Прикамья в динамике 15-летнего наблюдения (2004–2018) включало:

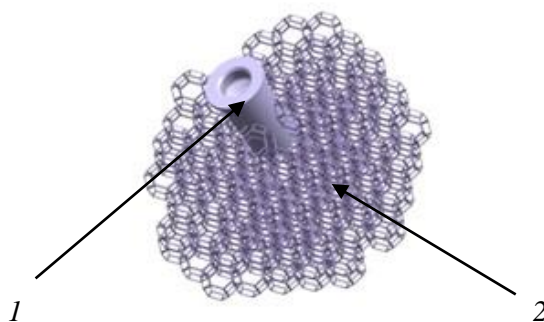


Рис. 3. Имплантационный материал из титана марки ВТ-5 (1) с опорным элементом (2), полученный на основе модели в разных разрешениях по индивидуально-разработанной программе

изучение качества оказания стоматологической помощи пациентам при использовании тех или иных лечебно-диагностических и реабилитационных технологий при околокорневых кистах челюстей, доброкачественных и злокачественных опухолях. Учитывались: возраст, пол, место проживания, локализация кист, доброкачественных и злокачественных опухолей, методы хирургического лечения, способы замещения послеоперационных костных дефектов и фиксации имплантационного материала. Особое внимание уделялось отдаленным осложнениям с учетом методов хирургического лечения и материала, замещающего костные дефекты.

В эксперименте нами была проведена имплантация ячеистых имплантатов 18 беспородным крысам-самцам, возрастом от 2 до 3 месяцев. Сроки наблюдений – 2 недели, 1, 3, 4, 9 месяцев. Имплантаты, основу которых составляли гранецентрированная кубическая решетка кристалла с размером ячеек 250, 550 и 850 мкм, вводились в область основания хвоста животного, являющегося продолжением позвоночного столба. При этом имплантаты с обеих сторон контактировали с обнаженной костной тканью позвонков, так как межпозвонковый хрящ удалялся вместе с шарпеевскими волокнами, проникающими в кость. Надкостница, окружающая позвонки, отсепаровывалась, а затем имплантируемый образец ею накрывался, проводилось ушивание надкостницы вместе с кожей. Структура позвонков имеет компактное и пористое вещество (*Ruimerman R.*, 2010), это соответствует в общих чертах структуре кости нижней и верхней челюсти. После выведения животных из эксперимента имплантаты извлекали для макро- и микроскопического исследования. При этом образовавшиеся вокруг имплантата и в его ячейках мягкие ткани в соответствии с гистологической техникой заливали в парафин, а сформировавшиеся костные ткани предварительно в течение нескольких недель выдерживали в соляной кислоте для извлечения из них минерального компонента. С парафиновых блоков получили срезы мягких и твердых тканей толщиной до 7 мкм, окрашивали их гематоксилин–эозином и по Ван Гизону (*Ромейс А.*, 1953). Препараты просматривали при различных увеличениях микроскопа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ретроспективный анализ историй болезни за 2004–2018 гг. проведен у 1787 больных: мужчин – 791 (44,3%), женщин – 996 (55,7%). У них осуществлено 1420 хирургических вмешательств, среди которых удаление доброкачественных новообразований челюстей составило 85 (5,9%), околокорневых кист – 1335 (94,1%). Направлены на дообследование – 346 (19,7%) пациентов. Злокачественные опухоли челюстей выявлены у 21 (1,2%) больного, в дальнейшем они были направлены в Пермский краевой онкологический диспансер.

После удаления кист у 16 (1,2%) больных имелись повторные образования кист. Из 85 (5,9%) проведенных операций по поводу удаления доброкачественных опухолей челюстей лишь у 24 (28,2%) пациентов осуществлялось замещение дефектов имплантационными материалами (Углекон-М, ауторебро, реконструктивная пластина) с блок-резекцией и частичной резекцией челюстей. У остальных применяли ортопедические конструкции. После пластики осложнения выявлены у 9 (37,5%) исследуемых. При проведении им операций по замещению дефектов челюстей имплантатами из Углекона-М у 3 больных установлены перелом челюсти и отторжение имплантата, в дальнейшем у одного из них была проведена замена отрезком ребра с реконструктивной пластинкой. У 2 других больных возник дефект слизистой оболочки над имплантатом, что потребовало дополнительной пластики слизистой, а в последующем – замены конструкции. Замещенный дефект комбинированным имплантатом из Углекона-М с титановой головкой вследствие воспалительного процесса у одного пациента был заменен на реконструктивную пластину. При удалении опухоли и замещении дефекта трансплантатом из ребра у 2 человек возникло отторжение аутоотрансплантата. Среди 5 больных этой группы, у которых использовали реконструктивную пластину, несостоятельность выявлена у одного пациента, а у 2 были выполнены повторные операции; у одного больного после частичной резекции челюсти операцию с реконструктивным вмешательством проводили дважды. Вышесказанное свидетельствует, что имплантационный материал нередко подбирался случайно, нередко нарушалась техника операции и, что важно, не учитывались анатомические особенности челюстных костей, на которых проводились оперативные вмешательства. Поэтому из всего объема осуществленных операций с имплантацией тех или иных материалов в 37,5% случаев возникли те или иные осложнения. Как показали наши экспериментальные исследования, одним из главных моментов в исходах таких операций является учет анатомических особенностей челюстных костей у каждого пациента.

Проведенные экспериментальные исследования на крысах показали, что через две недели в ячейках имплантата, размером 850 мкм выявляется богато васкуляризированная рыхлая соединительная ткань, содержащая фибробласты, адвентициальные, лимфоцитоподобные клетки и макрофаги. Вокруг имплантата формируется соединительнотканная капсула с крупными кровеносными сосудами, распадающимися внутри имплантата на все более мелкие. Такая сосудистая сеть была всегда более выраженной в ячейках, размером 850 мкм.

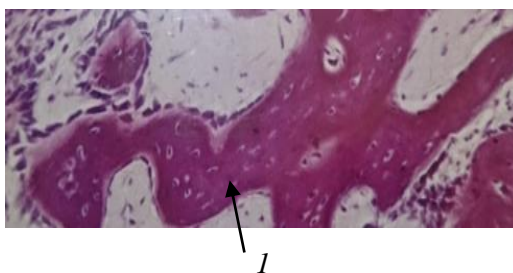


Рис. 4. Имплантат с ячейками размером 850 мкм. Грубоволокнистая костная ткань через 1 месяц после имплантации (1). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 600$

Через 1 месяц наблюдения в подобных ГКРК имелось образование грубоволокнистой костной ткани (рис. 4) и лишь иногда небольшое количество гиалинового хряща. Те и другие при участии остеокластов к 3–4 месяцам замещались пластинчатой костной тканью.

Через 3 месяца в ячейках размером 850 мкм в костной ткани в ряде случаев формировались остеоподобные структуры, чего не наблюдалось в ячейках 550 мкм и 250 мкм. В последнем случае спустя 3 месяца все еще имелись зоны неполного развития пластинчатой костной ткани (рис. 5).

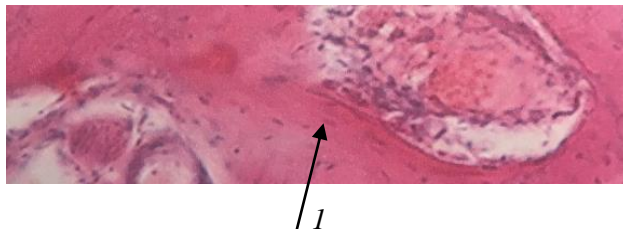


Рис. 5. Формирование пластинчатой костной ткани в ячейках размером 250 мкм спустя 3 месяца после имплантации. Окраска по Ван Гизону. Увеличение $\times 200$

В более крупных ячейках через 3–4 месяца даже макроскопически можно заметить, что имплантат содержит зрелую костную ткань, имеющую матово-белесоватый цвет (рис. 6).



Рис. 6. Костная ткань в имплантате с ячейками 850 мкм спустя 4 месяца после имплантации гранецентрированной кубической решетки кристалла. Макроскопия

Таким образом, экспериментальные исследования показывают, что имплантаты с ячеистой структурой способны обеспечивать быструю и эффективную регенерацию костных структур, особенно при использовании крупноячеистых имплантатов. Обилие образующихся сосудов в крупных ячейках наряду с детерминированными остеогенными клетками-предшественниками, мигрирующими из костей позвоночника, а также макрофагами и индуцибельными к остеогенам периваскулоцитами совместно с остеокластами постепенно приводят к замещению соединительной ткани ретикулофиброзной костной тканью. Это становится выраженным уже к концу 1-го месяца после имплантации. В процессе дальнейшего восстановления костной ткани развивается сочетанное взаимодействие резорбции ретикулофиброзной (грубоволокнистой) кости остеокластами с активизацией остеобластов, формирующих к 3–4 месяцам пластинчатую костную ткань. На активизацию детерминированных и индуцибельных периваскулярных клеток и остеобластов, синтезирующих матрикс костной ткани, оказывают физически сильное воздействие такие факторы, как высокоподвижность хвоста крыс. Выявлено, что с уменьшением размера ячеек (250 мкм) процессы регенерации костной ткани протекают подобным же образом. Однако в силу менее обильного образования кровеносных сосудов, особенно в более глубоко расположенных ячейках, образуется первоначально гиалиновый хрящ. Поэтому процесс образования пластинчатой кости здесь значительно отстает по времени относительно других образцов с большим размером ячеек.

Подводя итог проведенных исследований, следует особо отметить, что в настоящее время при использовании имплантатов для лечения больных с дефектами челюстных костей необходим обязательный учет их анатомо-физиологических особенностей. С другой стороны, изготовление имплантатов целесообразно проводить на основе цифровых технологий (компьютерная томография, Оверхаузер-усиленная магнитно-резонансная томография и др.). Поэтому концептуально это является не только целесообразным, но и обязательным. Иные подходы часто приводят к тем осложнениям при операциях, которые указаны в данной статье. Лишь решение задач позиционирования объектов в трехмерном пространстве позволяет создать персонально для каждого больного модели имплантатов точной анатомической формы и размеров, включая и кубические объекты с центром координат. При этом использование технологии стереолитографии дает возможность создать имплантат со сложной, пространственной конфигурацией (гранцентрированная кубическая решетка кристалла), что позволяет челюстно-лицевому хирургу значительно повысить качество оказываемой медицинской помощи больным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Ретроспективный анализ историй болезни за 2004–2018 гг. показал, что у 1,2% больных произошло повторное образование кист.
2. После пластики дефектов челюстей при удалении доброкачественных опухолей осложнения выявлены у 37,5% исследуемых.
3. Морфологические исследования на крысах показали, что через две недели в ячейках имплантата размером 850 мкм выявляется богато васкуляризованная рыхлая соединительная ткань, содержащая фибробласты, адвентициальные, лимфоцитоподобные клетки и макрофаги, а через 1 месяц в подобных гранцентрированных кубических решетках кристалла уже имелось образование грубоволокнистой костной ткани и лишь иногда небольшое количество гиалинового хряща.
4. В ячейках размером 850 мкм в костной ткани в ряде случаев (3 мес.) формировались остеоподобные структуры, чего не наблюдалось в ячейках 550 и 250 мкм, однако все еще имелись зоны неполного развития пластинчатой костной ткани.
5. Лишь решение задач позиционирования объектов в трехмерном пространстве позволяет создать модели имплантатов и создать имплантат со сложной, пространственной конфигурацией (гранцентрированная кубическая решетка кристалла), что позволяет челюстно-лицевому хирургу значительно повысить качество оказываемой медицинской помощи больным. Выбор граничных условий при биомеханическом моделировании сонных артерий зависит и от цели моделирования, и от применяемой модели, и от возможностей исследователя в получении исходных данных пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белиевская Р.Р., Мингазева А.З. Влияние оссеин-гидроксиапатитного комплекса на метаболизм костной ткани при дентальной имплантации // Проблемы стоматологии. – 2012. – № 5. – С. 38–42.
2. Василюк В.П., Штраубе Г.И., Четвертных В.А. Оптимизация хирургического лечения частичных и полных дефектов челюстей с применением ячеистых структур из титана в эксперименте // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 24–24.
3. Галонский В.Г., Радкевич А.А. Проблемы замещения нижнечелюстных дефектов в ортопедической стоматологии // Сибирское медицинское обозрение. – 2009. – Т. 3, № 57. – С. 18–23.
4. Ирьянов Ю.М., Ирьянова Т.Ю. Замещение дефекта кости в условиях чрезкостного остеосинтеза и применения имплантата из никелида титана // Морфология. – 2012. – Т. 142, № 4. – С. 83–86.

5. Кузнецова Д.С., Тимашев С.П., Баграташвили В.Н., Загайнова Е.В. Костные имплантаты на основе скаффолдов и клеточных систем в тканевой инженерии (обзор) // Современные технологии в области медицины. – 2014. – Т. 6, № 4. – С. 201–212.
6. Нагиева С.Э., Исмаилова Ф.Э., Нагиев Э.Р. Перспективы трансплантации костной ткани при замещении дефектов нижней челюсти (обзор литературы) // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – № 4. – С. 69–77.
7. Назаров А.П., Окунькова А.А. Типовые образцы изделий, полученных методом селективного лазерного спекания // Вестник Саратовского государственного технического университета. – 2012. – Т. 67, № 3. – С. 76–83.
8. Пат. 2469682 Российская Федерация, МПК А61F 2/28, А61С 8/00 Имплантат для замещения дефектов нижней челюсти / Василук В.П., Штраубе Г.И., Самусев И.В. заявл. 14.04.2011; опубл. 20.12.2012. Бюл. № 35.
9. Пат. 2612123 Российская Федерация, МПК А61С 8/00 Имплантат для замещения дефектов челюстей после удаления околокорневых кист / Василук В.П., Штраубе Г.И., Четвертных В.А., Килина П.Н., Кочержук С.А. заявл. 09.12.2015; опубл. 02.03.2017. Бюл. № 7.
10. Пат. 2720167 Российская Федерация, МПК А61С 8/00 Способ визуализации индивидуализированной модели имплантата для замещения костных дефектов челюстей / Василук В.П., Штраубе Г.И., Четвертных В.А., Файзрахманов Р.А., Долгова Е.В. заявл. 18.10.2019; 09.12.2015; опубл. 24.04.2020. Бюл. № 12.
11. Рогожников А.Г., Гилева О.С., Ханов А.М., Шулятникова О.А., Рогожников Г.И., Пьянкова Е.С. Применение цифровых технологий для изготовления диоксидциркониевых зубных протезов с учетом индивидуальных параметров зубочелюстной системы пациента // Российский стоматологический журнал. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 46–51.
12. Тверской М.М., Петрова Л.Н., Аладин С.А., Сулацкая Е.Ю., Жаринова А.С. Компьютерные технологии для производства с использованием имплантатов методом послойного лазерного спекания // Вестник Южно-Уральского государственного университета. – 2012. – Т. 23, № 16. – С. 64–69.
13. Mazzoli A. Selective laser sintering in biomedical engineering // Medical & Biological Engineering & Computing. – 2013. – Vol. 51, no. 3. – P.245–256.
14. Mullen L., Stamp R.C., Fox P., Jones E., Ngo C., Sutcliffe C.J. Selective laser melting: a unit cell approach for the manufacture of porous, titanium, bone in-growth constructs, suitable for orthopedic applications. II. Randomized structures // Journal of Biomedical Materials Research. Part B: Applied Biomaterials. – 2010. – Vol. 92, no 1. – P. 178–188. DOI: 10.1002/jbm.b.31504.
15. Tilaveridis I., Lazaridou M., Zouloumis L., Dimitrakopoulos I., Tilaveridis V., Tilaveridou S. The use of mineralized bone allograft as a single grafting material in maxillary sinus lifting with severely atrophied alveolar ridge (1-3 mm) and immediately inserted dental implants. A 3-up to 8-year retrospective study // Oral and Maxillofacial Surgery. –2018. –Vol. 22, no. 3 – P. 267–273. DOI: 10.1007/s10006-018-0698-6
16. Xu Y., Zhang D., Zhou Y., Wang W., Cao X. Study on topology optimization design, manufacturability, and performance evaluation of Ti-6Al-4V porous structures fabricated by selective laser melting (SLM) // Materials. – 2017. – Vol. 10, no. 9. – P. 1048. DOI: 10.3390/ma10091048.

RESULTS OF MORPHOLOGICAL STUDIES OF BONE TISSUE REGENERATION BASED ON CONCEPTUAL APPROACHES IN SURGICAL DENTISTRY

V.A. Chetvernykh, V.P. Vasilyuk, E.V. Eriskina (Perm, Russian Federation)

Oral and maxillofacial implantology has a trend towards continuous improvement. The problem being developed lies in the plane of restoration of defects in the jaw bone formed for various reasons. The range of implantation materials is constantly changing, but their structure remains unchanged – monolithic. Digital technology allows us the creation of structured implants. We have proposed designs consisting of a face-centered cubic crystal lattice and developed a technological map. Morphological studies carried out after 1, 3, 4 and 9 months after transplantation of an implant with cells of 250, 550, and 850 microns in size, showed that during these periods all cells contained lamellar bone tissue with the only

difference that about a number of smaller bridges at 4 months still there are separate islands of coarse fibrous bone. This indicates a promising direction in reconstructive surgery. A retrospective study over a 15-year follow-up period after plastic surgery showed their ineffectiveness. Out of 85 plastic surgeries performed, complications were detected in 9 (37.5%) patients, which indicates the need to search for new changes in the structure of materials. Recently, in certain clinical cases, certain successes have already been achieved. However, more research is still at the theoretical development stage without the use of preclinical experimental and clinical trials.

Key words: bone defects, digital technologies, technological map, mineralized bone structures, implant bridges.

Получено 5 февраля 2021