

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ) МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гапонов Михаил Евгеньевич

**Методика реконструкции нижней челюсти композитными
биокерамическими конструкциями с применением аддитивных
технологий. Экспериментальное исследование.**

14.01.14 - Стоматология

14.01.31 - Пластическая хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

академик РАН, д.м.н., профессор

Решетов Игорь Владимирович

Москва - 2020

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.	
1.1. Критерии биоматериала для костного замещения дефектов и деформаций челюстно-лицевой области	11
1.2. Материалы и методы для устранения протяженных дефектов и деформаций челюстно-лицевой области.....	12
1.3. Применение биосовместимых композитных материалов с остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами для устранения дефектов костной ткани челюстно - лицевой области	17
1.4. Особенности хирургического лечения при устранении дефектов костной ткани челюстно-лицевой области.....	25
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1 Экспериментальные исследования.....	36
2.1.1 Биомеханическое исследование: Объект исследования и методика проведения эксперимента.....	36
2.1.2 Методика моделирования реконструктивных операций при замещении дефектов нижней челюсти с использованием аддитивных технологий.....	43
2.1.3 Исследование in vivo: Объект исследования и методика проведения эксперимента.....	55
2.2. Гистологическое и лучевое исследования	62
2.3 Топографо-анатомическое исследование	63
2.4 Статистическая обработка данных.....	65
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУЧЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	
3.1 Результаты экспериментального исследования	66
3.1.1. Результаты биомеханического исследования.....	66
3.2. Результаты исследования in vivo.....	73
3.2.1. Результаты гистологического исследования.....	73
3.3. Результаты топографо-анатомического исследования.....	83
3.3.1 Результаты лучевого исследования.....	96

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

4.1 Обсуждение и заключение.....	100
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

Актуальность темы исследования

Во все времена и эпохи, лицо человека, является одним из ведущих факторов в формировании целостного облика человека. Ведь именно благодаря мимике, мы в большей части можем передать свои эмоции, вызывая к эмпатии окружающих нас людей. Не оспорима персонифицированная значимость нашего лица, и именно в этом заключается трагедия, когда человек его теряет.

Тем не менее, если рассматривать анатомо-функциональную значимость челюстно-лицевой области, то она являет собой одну из особо сложных областей человеческого организма. При столь изящных размерах (голова в целом составляет 1\5 часть от всего тела), область лица обеспечивают не только жизненно важные функции, такие как дыхание, жевание, глотание, но и в свою очередь, обеспечивают выражение чувств и эмоций человека посредством мимики, что обеспечивает социальную адаптацию человека в целом [47, 95].

Таки образом, сложно соизмерить степень ущерба не только здоровью, но и качеству жизни пациента, причиняемые дефектами и деформациями лица, что придает повышенную значимость реконструктивно-пластическим операциям позволяющим восстановить функциональные и эстетические параметры лица. [57, 88, 89, 96, 140].

Примечательно, что в последнее десятилетие существенно возросла потребность в реконструктивно-пластических операциях челюстно-лицевой области, связанная с возникновением протяженных дефектов нижней челюсти скелета у онкологических пациентов. Несмотря на успехи современной медицины, число опухолевых заболеваний головы и шеи, все еще продолжает неуклонно расти. Несвоевременное обращение пациентов за медицинской помощью, а также основные принципы радикальности онкохирургических тактик лечения, продолжают увеличивать число пациентов с дефектами лица.

[12, 53, 65, 89, 84].

В свою очередь, анализ работ последнего десятилетия выявил ряд серьезных недостатков в оказании помощи данной группе пациентов, а именно: не согласованность в планировании лечения и статистическом учете, не своевременность и не согласованность этапов лечения, отсутствие подготовки медицинского персонала учитывая специфику реабилитации пациентов с приобретенными дефектами челюстно-лицевой области. [20, 45, 80, 82].

Особенно стоит отметить специфичность нарушений в области лица, ведущих к частичной или полной инвалидизации пациента. Так, ряд авторов в своих работах [163, 150] придерживается мнения, что размер и местоположение дефекта напрямую влияет на степень функциональных нарушений. Возникающие в следствии онкохирургического лечения дефекты, учитывая множественные сопутствующие факторы, ставят перед хирургом непростой вопрос не только спасения жизни человека, но и его дальнейшей социализации в обществе [65, 76, 96, 125, 129, 134, 151, 163, 165]. Именно этот аспект хирургического лечения, характеризует важность качественного, и адекватного лечения, проводимого челюстно-лицевыми хирургами с последующей преемственностью между специалистами, осуществляющими реабилитацию пациента в послеоперационном периоде в целом. [3, 27, 81, 82, 90, 102, 113, 135].

Открытым остается вопрос о пресловутом «золотом стандарте». Хорошо зарекомендовавшими себя методами устранения дефектов челюстно-лицевой области, остаются микрохирургические аутотрансплантации. [12, 14, 15, 29, 46]. Однако, в силу комплексности онкохирургического подхода, а также при проведении неоднократного хирургического лечения пациентов, зачастую, неприемлемо выполнение полноценной одномоментной реконструкции, что заставляет задуматься о возможности проведения хирургического лечения, позволяющее заменить или отсрочить реконструктивное лечение за счет полноценного аутотрансплантата не потеряв при этом объемных характеристик тканей [136, 122]. Подобные задачи, открывают широкий

простор для применения различных материалов синтетического происхождения с заданными свойствами, что позволяет снизить применение ауто- и алломатериалов в хирургической практике, и как следствие, – дополнительную травматизацию тела пациента.

Другой проблемой для достижения оптимальных результатов реконструкции лицевого скелета с протяженными дефектами костной ткани – сложность в объективной оценке протяженных костных дефектов и, как следствие, в планировании операции. В связи с этим, последующая реабилитация пациентов приобретает длительный и слабо прогнозируемый характер.

Стоит отметить, что среди имеющихся в настоящее время синтетических биоматериалов, мы не нашли материал, который бы полностью удовлетворил параметры одновременной остеокондукции и остеоиндукции, с возможностью коррекции протяженного костного дефекта, позволяющий объективно планировать как оперативное вмешательство, так и послеоперационную реабилитацию, [7, 102, 122, 146, 157], что побудило нас к собственному исследованию.

Исходя из вышеизложенного, мы считаем поиск нового биоматериала, позволяющего восстанавливать протяженные костные дефекты лицевого скелета, совмещающего в себе остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства с возможностью его индивидуального моделирования при помощи аддитивных технологий, актуальным и перспективным направлением, на пути совершенствования методик реконструкций лицевого скелета.

Цель исследования: разработать методику замещения дефектов и деформаций нижней челюсти композитом на основе гидроксиапатита с метилметакрилатом с использованием аддитивных технологий.

Задачи исследования:

1. Разработать композит на основе ГАП и ММА при их различном соотношении в составе и изучить его биомеханические свойства.

2. Провести анализ osteoconductive и osteoinductive свойств в непосредственных и отдаленных результатах применения биокомпозита на основе ГАП и ММА полученных методами аддитивных технологий в эксперименте.
3. Разработать и усовершенствовать методику оперативного лечения с применением биокомпозитных имплантатов совместно с мягкотканым артериализованным трансплантатом, для замещения дефектов и деформаций нижней челюсти у больных с патологией челюстно-лицевой области.
4. Обосновать применение в клинике и противопоказания к применению материала биокомпозита гидроксиапатита и метилметакрилата у больных с дефектами нижней челюсти.

Научная новизна исследования:

Впервые разработан и изучен новый биокомпозитный материал на основе гидроксиапатита и метилметакрилата для замещения протяженных дефектов и деформаций нижней челюсти. Впервые изучена реакция костной и окружающих тканей на имплантируемый биокомпозитный материал на основе ГАП и ММА в эксперименте. Впервые выявлено влияние данного биокомпозитного материала на сроки и характер заживления костных ран, а также сроки перестройки материала в зависимости от величины костного дефекта и размеров имплантата, его osteoconductive и osteoinductive свойства. Разработана новая методика реконструкции нижней челюсти. Впервые разработан анатомически обоснованный алгоритм выбора хирургической методики с применением индивидуального имплантата на основе ГАП и ММА в реконструктивно-пластической хирургии челюстно-лицевой области.

Теоретическая и практическая значимость:

На основе проведенных экспериментальных и анатомических исследований в клиническую практику предлагается внедрить индивидуально

изготавливаемые имплантаты на основе биокompозитного материала с ГАП и ММА, обладающие высокими остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами, позволяющие формировать полноценный костный регенерат на месте имплантации в отдаленные сроки наблюдения. Благодаря использованию аддитивных технологий моделирования, разработанный материал позволяет воспроизводить сложную форму протяженного костного дефекта. Определены показания и противопоказания к использованию данного биокompозита на основе ГАП и ММА для замещения протяженных дефектов и деформаций нижней челюсти. Выявлены анатомические условия для формирования и моделирования индивидуального имплантата. Разработан метод индивидуального моделирования с использованием аддитивных технологий.

Научные положения, выносимые на защиту:

1. Возмещение дефекта нижней челюсти, при протяженных костных дефектах, биокompозитным материалом на основе ГАП и ММА, является в ряде случаев необходимой мерой для устранения функциональных и эстетических нарушений у больных с дефектами нижней челюсти.
2. Восполнение костных дефектов нижней челюсти, в зависимости от их локализации и протяженности, требует применения индивидуальных форм имплантатов из биокompозиционного материала, на основе ГАП и ММА с применением аддитивных технологий изготовления, для достижения оптимальных клинических результатов.
3. Предложенный нами для клинической практики новый биокompозиционный материал на основе ГАП и ММП и методика реконструкции, позволяет улучшить результаты лечения больных с костными дефектами лицевого черепа при ограничении возможностей использования аутоотрансплантатов.

Внедрение результатов исследования:

Результаты настоящего исследования находятся на стадии экспериментально-клинического внедрения в клиническую практику клиники онкологии, реконструктивно-пластической хирургии и радиологии.

Методики аддитивных технологий используются в преподавании для студентов и врачей в ПМГМУ им. И.М.Сеченова, МГСМУ им. Евдокимова и РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

Личный вклад автора:

Автор лично участвовал в планировании и проведении исследований на всех его этапах: поиск и анализ научной литературы; организация и выполнение материаловедческого, экспериментального и анатомического исследований, в том числе на трупном материале; разработка техники моделирования индивидуального имплантата; алгоритмов клинического применения индивидуального имплантата. Кроме того, автор самостоятельно проводил сбор и анализ данных; интерпретировал результаты исследований; публиковал научные статьи и тезисы; выступал с докладами на научных конференциях и симпозиумах; подготавливал и оформлял патентное свидетельство.

Публикации:

По теме работы опубликовано 2 статьи. Основные положения доложены на 5 научно-практических конференциях с международным участием в 2015, 2016, 2017, 2018 годах.

Получен «Патент» № 2665147 на изобретение «Способ реконструкции нижней челюсти» от 28 августа 2018 года.

Объем и структура диссертации:

Диссертация написана на 124 страницах машинописного текста; состоит из четырех глав: обзора литературы, материалов и методов, результатов собственного исследования, обсуждения полученных результатов,

заклучения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация содержит 49 рисунков и 4 таблицы. Список литературы состоит из 165 источников, из которых 99 – отечественных авторов и 66 - зарубежных.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Критерии биоматериала для костного замещения дефектов и деформаций челюстно-лицевой области.

В современном сообществе реконструктивных и восстановительных хирургов, доныне не теряет своей актуальности вопрос о поиске биосовместимых материалов для замещения дефектов костной ткани.

Идея создания идеального биоматериала, способного замещать дефекты и восполнять деформации костной ткани челюстно-лицевой области различного генеза и локализации, остается насущным вопросом, не нашедшим своего исчерпывающего ответа на современном этапе развития медицины. [42, 43, 63, 75].

Существует несколько требований, которые должен удовлетворять реконструктивно-пластический материал. А именно:

1. Обладать высокими остеоиндуктивными свойствами, оказывая стимулирующее действие на неоостеогенез костной ткани реципиента.
2. Проявлять остеокондуктивные свойства, способствуя прикреплению, пролиферации и дифференцировке малодифференцированных клеток в остеобласты таким образом, играя роль матрицы для формирования нео-костной ткани.
3. Материал должен обладать основными параметрами биосовместимости, то есть: не вызывать тератогенные и мутагенные реакции в организме, не обладать токсичностью по отношению к окружающим тканям, не вызывать иммуноконфликтных реакций в организме которые могут привести к его отторжению.
4. Материал должен быть устойчив к инфекционному поражению.
5. Материал должен быть пористым, близким по составу и архитектонике к костной ткани.
6. Материал должен иметь прочностные характеристики (твёрдость,

прочность, модуль упругости, прочность на излом и разрыв) максимально приближенные к костной ткани.

7. Материал должен индуцировать «ползущее замещение» постепенно и полностью подвергаясь резорбции и замещаясь новой костной тканью, при этом не теряя объемных характеристик ткани.

8. Материал должен легко подвергаться обработке для последующей фиксации в зоне дефекта.

К сожалению, ни один из существующих на современном этапе биоматериалов, не удовлетворяет всем заданным свойствам [10, 11, 143]

1.2. Материалы и методы для устранения протяженных дефектов и деформаций челюстно-лицевой области.

Хорошо известно, что протяженные костные дефекты и деформации челюстно-лицевой области – это аномальные состояния, которые не могут быть компенсированы благодаря физиологической регенерации или хирургическому вмешательству. В данных ситуациях, для восполнения дефекта, в зависимости от заданных условий, могут быть использованы как биоматериалы, так и их синтетические аналоги. Последние в свою очередь могут выполнять функцию костной ткани механически или оказывать остеоиндуцирующее действие на процессы регенерации [31, 52, 54, 119].

В современной реконструктивно-пластической практике часто применяются различные замещающие материалы для восстановления костной ткани.

Восполняющие остеопатические материалы можно разделить по материалу на:

1. аутогенные
2. аллогенные
3. ксеногенные
4. синтетические

Не стоит забывать, что хорошо зарекомендовали себя методы восполнения протяженных дефектов костной ткани аутотрансплантатами с применением микрохирургической техники при оперативном лечении [42, 43]. Эти аутотрансплантаты, в своем большинстве способны полностью возместить костный дефект, с последующим новообразованием костной ткани. Неоспоримым преимуществом аутотрансплантатов является их устойчивость к инфекциям, при должной степени реваскуляризации как на ранних, так и на отдаленных сроках послеоперационной реабилитации; их пластичность, с возможностью моделирования трансплантата во время операционного этапа и полная имуносовместимость с реципиентной зоной [17, 58].

Обращает внимание ряд работ посвященный, изучению способов реконструкции лицевого скелета с помощью свободных костных аутотрансплантатов с последующей или одномоментной дентальной имплантацией [111, 115, 116, 121], а также с костными блоками и предварительно интегрированными в них дентальными имплантатами [13, 39, 69, 23, 24, 25, 26]. В исследованиях данной группы, основной упор делается на хирургический аспект работы, в то время как при изготовлении зубочелюстных конструкций с опорой на имплантаты [22] зачастую возникают сложные технические задачи, требующие индивидуальных конструктивных решений. Однако, этот вопрос освещен гораздо в меньшем объеме.

Перестройка костной части аутотрансплантата в нео-кость, происходит за счет прорастания в него клеточных структур реципиентного ложа. Так, М.П. Водолацкий [16] в своих работах делает упор, что пересадка костного аутотрансплантата в область дефекта костной ткани должна преследовать две основных цели: возместить дефект и стимулировать остеонеогенез. Таким образом, сутью подобного аутотрансплантата является стимулирование репаративного остеонеогенеза, который должен осуществляться за счет реципиентного ложа при включении в реципиентную зону жизнеспособной остеобластной ткани.

К недостаткам методик аутопластики, обычно относят [15, 17, 30, 55, 43, 57, 83]:

1. Дополнительную травматизацию донорской области у пациента.
2. Удлинение времени проведения операции.
3. Усадка аутотрансплантата в процессе его перестройки.
4. Трудности при моделировании протяженных и сложных по форме костных дефектов.
5. Ограничения при невозможности проведения реваскуляризации, после неоднократного лечения данной регионарной области.

Таким образом, возникла необходимость в поиске иных трансплантатов, которые могли бы использоваться, как альтернатива, при невозможности применения аутотрансплантатов [146].

Так, свое активное применение нашли костнопластические материалы в виде ксено – и аллотрансплантатов [100, 107].

Аллотрансплантаты позволили проводить реконструктивно-пластическое замещение костной ткани без донорского ущерба для пациента и восстанавливать всю полноту и сложность конфигурации тканей [40, 41, 80]. В своих работах, И.А. Плотников [67, 68] неоднократно упоминал, что для возмещения костного дефекта челюстно-лицевой области, наиболее оптимальным является применение консервированных костных аллотрансплантатов. Подобные трансплантаты, после операции, подвергаются перестройке, что приводит к формированию костного регенерата и позволяет восстановить анатомическую форму сложных костных дефектов челюстно-лицевой области. Тем не менее, не стоит забывать, что применение данной группы трансплантатов, может вызывать реакцию отторжения с осложнениями гнойно-воспалительного характера, что может приводить к неблагоприятному исходу хирургического лечения в целом. Также, невозможность применения данной группы трансплантатов может быть сопряжена с религиозными убеждениями и по эстетическим

соображениям [4, 6, 84, 85, 120, 155].

В отдельную группу стоит выделить применение ауто и аллохрящей, для восполнения дефекта и деформации костной ткани. Проводился ряд исследований, по восполнению костных полостей биоматериалом, состоящим из аллохряща и костного мозга пациента [7, 33, 48, 83, 106, 110, 139]. Однако, подобные методики возможны для восполнения небольших деформаций костной ткани. Также стоит отметить, что забор костномозгового аутооттрансплантата, ведет к дополнительной травматизации пациента. Все вышеперечисленное, делает невозможным использование данной методики для восстановления протяженных дефектов костной ткани нижней челюсти.

Для пластики небольших дефектов (до 2,5 см), ряд авторов рекомендует к применению ксенотрансплантаты в изолированном виде. По данным П.Г. Сысолятина [80], в обширном исследовании по анализу костнопластических операций, неблагоприятный исход оперативного лечения был выявлен у 17% пациентов. Основными причинами неблагоприятного исхода являлись гнойно-воспалительные осложнения и рассасывание трансплантата.

Как правило, все трансплантаты, используемые для восполнения дефицита костной ткани, претерпевая те или иные изменения, приходят к трем закономерным исходам:

1. Трансплантат подвергается резорбции с последующим его замещением нео-костью.
2. Трансплантат подвергается частичной или полной резорбции без формирования нео-кости.
3. Трансплантат не рассасывается и выполняет функцию эндопротеза.

Каждый из трех исходов лечения, напрямую зависит от происхождения трансплантата, способа его подготовки, размеров, степени кровоснабжения, структуры и регенеративных сил организма пациента. Таким образом, любой трансплантат для возмещения костной ткани, является пространственным ориентиром, проводящим направленную регенерацию костных структур,

однако некоторые виды трансплантатов имеют ярко выраженный остеоиндуктивный и остеокондуктивный эффект [1, 85, 87, 91, 118, 162].

В 70х-80х годах прошлого столетия, широкое применение для восстановления дефектов костной ткани челюстно-лицевой области, получили деминерализованные костные трансплантаты, как доступный костно-пластический материал. Независимые исследования, проводимые рядом авторов, [17, 18, 50, 62, 124, 128, 160], выявили у деминерализованной костной ткани остеоиндуктивные свойства, что проявлялось в ускоренном восстановлении костной ткани при пластике похожих дефектов по сравнению с другими материалами из аллокости. Также обращает внимание, что при эктопической подсадке в мягкие ткани, данный материал имел выраженный эффект индукции формирования костной ткани. При исследовании, было выявлено, что за подобный эффект отвечал присутствующий в деминерализованной аллокости костный морфогенетический протеин [86, 149], оказывал влияние на дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток, что способствовало их перерождению в остеобласты, тем самым оказывая остеиндуктивное действие. Было установлено, что молекулярная масса костного морфогенетического протеина может колебаться от 14000 до 63000 дальтон [158, 159].

Деминерализованный костный трансплантат, освобождённый от костномозговых элементов, оказывает минимальное воздействие на иммунную систему реципиента, тем самым, не вызывая ее иммунологический ответ. Материал имеет ряд физических преимуществ. Он упругий, ему легко придается желаемая форма за счет изгибания и легкости при обработке скальпелем. Также стоит отметить возможность насыщать его лекарственными средствами [123, 134, 142, 145, 146, 161].

Однако подобный материал необходимо хранить в условиях специализированного костного донорского банка, что может быть доступно не всем медицинским учреждениям, в связи с высокой стоимостью технологического процесса [2, 5, 133]. Также материал имеет ограниченный

предел прочности, что делает его малоприменимым для протяженных дефектов костной ткани. [41, 128, 131, 138, 148].

В свете развития новых технологий, в последнее десятилетие, внимание ученых привлекли эмбриональные ткани - брeфотрансплантаты.

Стоит отметить, что с единичных экспериментальных работ, сейчас брeфотрансплантация развилась в самостоятельный раздел реконструктивно - пластической хирургии [83, 86].

Данные трансплантаты имеют одно неоспоримое преимущество – они обладают хорошей биологической активностью. Некоторые авторы отмечают, что [8, 32, 36] стимуляция остеонеогенеза при использовании данных трансплантатов, обусловлена повышенным содержанием в эмбриональных тканях углеродных белков, нуклеиновых и сиаловых кислот. Также, эмбриональные ткани устойчивы к инфицированию, обладают повышенной устойчивостью к нарушениям трофики и оксигенации. Особый интерес представляют собой антигенные свойства брeфотрансплантатов, так как на ранних стадиях развития эмбрион не способен вырабатывать антигены, что снижает риск отторжения при аллогенных трансплантациях [1, 21, 25].

В свою очередь, в ряде исследований [58, 83, 92], брeфотрансплантаты показали свою быструю резорбцию без формирования нео-кости, что делает их малопривлекательными для использования при протяженных дефектах костной ткани челюстно-лицевой области на данном этапе развития медицины.

1.3. Применение биосовместимых композитных материалов с остеокондуктивными и остеоиндуктивными свойствами для устранения дефектов костной ткани.

Самые ранние систематические попытки восполнения костных дефектов возникших в следствии жизнедеятельности человека с использованием искусственных материалов, можно отнести к 20-м годам XX века, тогда как

попытки восполнения костных дефектов в целом встречаются на протяжении всей истории существования человечества. Так, одним из самых ранних материалов при восполнении дефектов костей лица, стал раствор гипса в риваноле с оксидными смолами. Впрочем, прочность данного композита была невелика, и он был малоприменим для клинической практики. Однако данная историческая справка, хорошо иллюстрирует высокую потребность реконструктивных хирургов в биосовместимом пластическом материале. Все возрастающие потребности в имплантационном материале стимулировали новый поиск и его разработку. Вместе с тем, анализ отдаленных результатов проводимых исследований выявил в каждом конкретном случае те или иные недостатки материалов, которые были различны: биологическая несовместимость тканей на отдалённых этапах лечения, иммунологические реакции, реакции отторжения, коррозионные свойства материала, токсическое действие и прочее.

Отсутствие остеоиндуктивных свойств – это главный недостаток любого искусственного материала. Однако, подобная биологическая составляющая может быть достигнута при включении в состав остеозамещающего материала, «аминокислот» (PerGen-15, Россия), «сульфатированных гликозаминогликанов» (Остеопласт-К, Россия), «аминокислот» (PerGen-15, Россия), «морфогенов» и «факторов роста» (InductO, Великобритания), (Osigraft, Великобритания).

В свою очередь, активное применение достижений различных областей в медицине и их взаимная интеграция, позволяют создавать новые материалы с заданными свойствами для реконструктивной хирургии. Изменения их физических характеристик, за счет введения в их состав модификаторов, позволяют синтетическим материалам воспроизводить свойства остеокондукции и остеоиндукции. В свою очередь, данные модификации позволяют контролировать биodeградацию материала, что приближает его к физиологическим свойствам остеогенеза. [29, 56, 103, 112].

Стоит отметить, что все резорбируемые остеозаменители синтетического ряда, изначально разрабатывались как замена естественному гидроксиапатиту [21, 60, 61, 162].

К таким материалам можно отнести:

1. гидроксиапатит (ГАП) и его композиции с:
 - a. сульфатированными гликозаминогликанами-кератана и хондроитин-сульфатом
 - b. коллагеном
 - c. фосфатом кальция
2. кальций-фосфатную керамику:
 - a. биостекло
 - b. трикальцийфосфат

Наиболее эффективным материалом для возмещения костных дефектов к 70-м годам XX века, оказалась оксидная керамика. Проведенные исследования позволили выявить, что имплантаты из данного материала биосовместимы, не вызывают реакции отторжения, являются инертным материалом и позволяют создать костный контакт без соединительно-тканной капсулы. Таким образом, керамика на основе углерода, диоксид титана, циркона, корунда, имеют ряд преимуществ перед другими материалами. А именно: данная группа материала имеет высокую динамическую прочность и биосовместимость. Однако, у данных имплантатов остается существенный недостаток, для использования их при протяженных дефектах нижней челюсти – данный материал является биоинертным, но без свойств остеоинтеграции и остеоиндукции [2, 29, 37, 137, 156].

После проведенных исследований, было выявлено, что оптимальные характеристики биоинтеграции из материалов керамики, показала кальций-фосфатная керамика. Биокomпозиция данного материала содержит один из основных элементов костной ткани, ГАП, что объясняет высокие

биоинтегративные свойства. Стоит отметить, что ГАП присутствует в костной ткани не зависимо от возраста человека, и является одним из константных элементов костного состава. [77, 99, 117, 126, 130, 144, 148].

Говоря о данной группе материалов, принято считать, что применяемые из данного материала имплантаты локально повышают в области дефекта ионы кальция и фосфат ионы, за счет биорезорбции материала. Таким образом, кальций-фосфатная керамика привносит в зону дефекта строительный материал, для дальнейшего неоостеосинтеза [123, 141, 147, 152, 153].

Таким образом, были созданы две группы материалов с заданными биологическими свойствами: биорезистентные и биodeградируемые. Стоит отметить, что биodeградируемые имплантаты служат в качестве временного каркаса, резорбируемого по мере образования неокости. [21, 25, 44, 81, 111, 104, 105, 126, 162].

Основные формы выпуска кальций-фосфатной керамики, представленные на рынке, это - порошки, грануляты, блоки (пористые и компактные) и композиционные препараты, содержащие органические и неорганические добавки. Также из данного материала изготавливают заготовки имплантатов, и используют в виде покровного материала улучшающего остеоинтеграцию. [2, 70, 74, 78, 94, 119, 101, 137]. Однако, для данной группы материалов, существуют ограничения для восполнения объемных и протяженных дефектов нижней челюсти.

Широкое применение в практике реконструктивных хирургов нашли материалы на основе ГАП. На его основе создано множество различных форм материалов.

Так В.П. Зуев и соавторы [10, 49, 128, 130] в эксперименте достигли увеличения пролиферативной активности остеобластов, при применении ультрадисперсного гидроксиапатита. Результаты их работы позволили сделать заключение, что наблюдается прямая корреляция между интенсивностью пролиферативных процессов в культуре остеобластов и увеличением удельной поверхности зерен гидроксиапатита [113].

В работах Л.С. Панкратов [63] мы находим отражение вопроса об иммуотропной и аллергенной активности гидроксиапатита ультравысокой дисперсности.

Для оценки влияния ГАП на реакции клеточного иммунитета, в эксперименте авторы использовали две модели реакций гиперчувствительности замедленного типа. Это позволило подтвердить, что исследованный гидроксиапатит не способен вызывать аллергические реакции.

В хирургической практике нашли применение как порошковые формы ГАП, так [108, 148, 156] и кальций-фосфатные грануляты. Однако стоит отметить, что обе формы используются как заполняющий материал для дефекта костной ткани, без полного восполнения его структуры на всем протяжении.

В 70 годах XX века, в ходе ряда исследований были получены данные о воздействии коллагеновых имплантатов на остеорепарацию. Таким образом, было выявлено, что коллагеновые имплантаты могут потенцировать пролиферацию фибробластов и секуляризацию близлежащих тканей, что опосредованно влияет на индуцированное формирование регенерации костной ткани, что подтверждало способность данных имплантатов стимулировать регенеративные процессы в костной ткани. Стоит отметить, что работы I. Yannas [119, 141] послужили обоснованием к применению коллагена как биопластического материала. Для лечения ожоговых состояний, а также обширных поражений кожных покровов, активно применяются синтетические материалы, состоящие из растворимого коллагена и сГАГ.

В практике отечественных врачей, применение коллагена активно применяется в реконструктивно-пластической хирургии, как материал входящий в состав для создания каркасных конструкций с заданными пластическими свойствами и регенеративным потенциалом. Основными источниками нативного коллагена в медицинской практике, являются ткани с его высоким содержанием [44, 59, 132]. Целесообразно отметить, что как материала для реконструкции коллаген обладает неоспоримым преимуществом – он имеет низкую антигенность и токсичность при высокой

механической прочности. [78]. Однако, к недостаткам группы биоматериала на основе коллагена, следует отнести студопедию (способность к набуханию) при имплантации в зону восполнения. Для снижения данного свойства, в современной практике применяют к методике сшивки коллагена. В качестве «сшивателя», часто используют глутаровый альдегид. Данный метод позволил повысить биосовместимость и снизить биодеградацию материала [30].

Обращает внимание клинические исследования наших соотечественников по данному вопросу. Учитывая биосовместимость и физиологическую интеграцию материала «Коллост» на базе коллагена I типа, его механическую прочность, а также отсутствие антигенной и аллергенной активности, были предприняты попытки [78, 132] применения мембран совместно реберным аутооттрансплантатом при первичной костной пластике у пациента для замещения дефекта фронтального отдела нижней челюсти. По результатам проведенного исследования, было выявлено, что коллагеновая мембрана «Коллост», изолируя трансплантат, способствовала созданию оптимальной среды заживления раны, тем самым снижая риск возникновения осложнений гнойно-воспалительного характера. Однако более углубленных изучений данного вопроса, нами обнаружено не было.

Стоит отметить, что материалы, основным веществом которых является искусственный ГАП, превосходят по техническим характеристикам материалы с нативным ГАП. Одним из свойств, которые стоит выделить – это исключение перекрестного инфицирования. Также, существенно изменяют показатели резорбции тканей модифицирование структуры материала путем фосфорелирования или введения в структуру гидроксильных групп. Подобные исследования и полученные результаты, в свою очередь подтверждают перспективность развития синтетического ГАП как материала используемого в остеоплатике [34, 35, 77, 125, 131, 132, 136, 137].

Стоит отметить, что группа синтетических ГАП можно разделить на резорбируемые в организме человека и не резорбируемые. Также, у данных

материалов значительно различаются параметры диссоциации. К материалам с низкими показателями биоинтеграции, за счет низкой степени диссоциации можно отнести различные «биостекла» и «биоситалл». Эти препараты, за счет своей структуры, будут иметь низкие резорбтивные способности, что может являться как плюсом для данного материала, так и минусом, в зависимости от его применения [62]. Керамики, содержащие трикальций-фосфат и сульфат кальция являются резорбируемыми материалами, также их отличает высокая интегративная способность в окружающие ткани [64]. Однако основными недостатками кальций-фосфатных материалов являются низкая прочность на износ и замедленная резорбция материала.

Отдельного внимания заслуживают синтетические ГАП в структуре непористой (нерезорбируемой) и пористой (резорбируемой) керамики [103, 141, 149].

По своим физическим характеристикам, при находясь в организме, нерезорбируемая керамика (Osteograph/LD, PermaRidg, Calcitte, Interpore 200, Durapatite), слабо интегрируется в нео-кость, как бы «вмуровываясь» в нее. Это подтверждает ряд исследований, по данным которых, остеогенез отсутствует в зоне материала. Иначе обстоят дела с ГАП резорбируемой (РНА Interpore 200, Алгипор) которая проявляет остеокондуктивные свойства и позволяет прорасти регенерату в структуру имплантата.

Интеграция остеогенных элементов и соединительной ткани в межгранулярном пространстве обеспечивают биологические эффекты в тканях, которые достигаются за счет имплантации. Были проведены ряд исследовательских работ, для изучения процесса биоинтеграции гранулята в костную ткань. Полученные данные подтвердили эмпирические заключения, что активной зоной интеграции является стенка костного дефекта и поверхность материала [117, 127]. Подобные исследования, позволили начать активное применение структуры гранулята как биоинтегрируемого покрытия для разного рода имплантатов, используемых в костной хирургии.

Еще одним направлением в разработке ГАП материалов, являются нанотехнологии. Это направление является логичным продолжением, так как в костной ткани живого организма, именно в нанокристаллической форме существует ГАП, поддерживая гомеостаз костной ткани сохраняя ее физические особенности и придавая ей заданные прочностные характеристики. Однако именно гомеостаз в тканях организма, позволяет живой костной ткани регенерировать, за что в свою очередь в немалой степени ответственны волокна коллагена. Интегративные свойства ГАП в данной модификации, проявляются в высокой степени адсорбции белков и избирательной активности в отношении остеобластов и фибробластов. [130, 132].

Стоит отметить, что ряд экспериментальных исследований выявил прямую корреляцию между остеоиндуктивными свойствами кальций-фосфатных материалов и их физической структурой. [144, 145].

Также обращают на себя исследования ряда авторов, что прояснили свойства к неоостеогенезу высокотемпературной и низкотемпературной керамики. Было установлено, что высокотемпературная керамика обладала более низкими свойствами стимуляции неоостеогенеза, в сравнении низкотемпературными нанокристаллами ГАП. [117, 164].

Каждая структура используемого материала диктует свои особенности к применению. Мелкодисперсные формы одна из структур, которую крайне тяжело использовать для хирургии открытых дефектов, так как высок риск миграции материала из зоны дефекта. В виду полного отсутствия пластичности и наличия сыпучести данного материала, данная форма нашла свое применение для закрытых дефектов, имеющих форму полости, при условии возможности полного изолирования дефекта.

Однако идея применения ГАП для закрытия открытых дефектов, нашла свое исполнение в композитах с матричной структурой (на основе полиоксибутирата, полилактида, полигликолевой кислоты и их производных) и нано-ГАП в качестве наполнителя. Полимерно-матричная основа, позволила

существенно расширить список вводимых в состав биоактивных компонентов, подстраиваясь под нужды различных патологических процессов и их коррекции [28, 29, 37, 66, 77, 127, 128, 130, 133, 148, 155].

В представленном исследовании И.В. Решетова с соавт. [71], был проведен анализ результатов замещения костных дефектов у группы больных с кранио-фациальной локализацией опухолевого процесса. В основу данного анализа, было включено проведенное ранее экспериментальное исследование цитотоксичности и биосовместимости различных материалов на основе КФК, в ходе которого были определены оптимальные и безопасные для использования в клинической практике биоконпозиты (ГАП (60%) и трикальций фосфат (40%)) как добавочный материал также был включен карбонатзамещенный ГАП. По данным авторов, в проведенном анализе, после проведенного лечения с использованием предложенного материала, была выявлена высокая степень социальной адаптации (у 86,9% пациентов), что косвенно служило ориентиром оценки качества проведенного лечения. Таким образом, авторы разработали ряд рекомендаций, для использования КФК, как материал для реконструктивно-пластического возмещения костных дефектов челюстно-лицевой области.

1.4. Особенности хирургического лечения при устранении дефектов костной ткани челюстно-лицевой области.

Применение того или иного метода, материала или конструкции для устранения протяженных дефектов нижней челюсти различной этиологии всегда определяется локализацией дефекта, его формой, параметрами, близостью к важным анатомическим структурам. Любой этап планирования хирургического лечения, начинается с определения критериев дефекта. Для этого применяются общепринятые классификации дефектов челюстно-лицевой области.

Разделение классификаций по анатомической локализации: дефекты верхней челюсти включающие в себя дефекты средней и верхней трети лицевого скелета и нижней челюсти, как нижней трети лицевого скелета, дают четкое понимание не только возможного объема хирургического вмешательства, но и о сложности подхода к выбору метода восстановления с последующей реабилитацией пациента, так как в специфике онкологической хирургии, зачастую локализация опухолевого процесса может затрагивать смежные области, стирая условные рамки предложенного разделения. В связи с чем, считаем целесообразным, рассмотреть этот вопрос разносторонне.

Первой общепризнанной классификацией дефектов верхней челюсти являлась классификация М.А. Aramany (1978 год). Объем резекции верхней челюсти, обуславливал формирование 6 типов дефектов [104, 105]:

1. дефект твердого неба и альвеолярного отростка без пересечения средней линии;
2. более ограниченный дефект;
3. дефект только твердого неба;
4. дефект твердого неба с распространением за среднюю линию;
5. дефект твердого неба после резекции задних отделов нижней стенки верхней челюсти;
6. дефект передних отделов твердого неба.

Стоит отметить, что предложенная классификация характеризовала горизонтальный компонент дефекта верхней челюсти. В ней не нашла отражение информация о резекции орбиты и мягкотканый компонент резекции. Вполне закономерно, что с учетом развития новых технологий, были разработаны новые классификации, обобщающие данные о хирургическом дефекте.

J.S. Brown и соавт. в 2000 году, предложили классификацию, учитывающую горизонтальный и вертикальный компоненты дефектов [108].

В результате, по вертикальному компоненту авторы выделяли 4 класса максиллэктомии:

1. максиллэктомия без ороантрального сообщения;
2. нижняя максиллэктомия;
3. верхняя максиллэктомия;
4. радикальная максиллэктомия.

Для каждого из 4 классов характерны свои особенности. Так, в первом классе проводится резекция альвеолярного отростка, но не формируется ороназальное или ороантральное соустья. Также в этом классе возможно проведение резекции решетчатого лабиринта, лобного синуса и/или латеральной стенки носа. Для второго класса характерно проведение резекции альвеолярного отростка с антральной стенкой. В данном случае формируется ороназальное или ороантральное соустья, однако резекция нижней стенки орбиты не выполняется. При проведении третьего класса резекции верхней челюсти, дополнительно проводят резекцию стенок орбиты с включением периорбитальной ткани или без нее. Также в данный объем резекции может быть включено основание черепа. В четвертом классе резекция верхней челюсти проводится с экзентерацией орбиты. Основание черепа может быть вариабельно включено в зону резекции.

Тогда как по горизонтальному компоненту авторы предложили резекцию альвеолярного отростка верхней челюсти, а также твердого неба в тех вариантах:

- А. с одной стороны с сохранением противоположной стороны и перегородки носа,
- В. с одной стороны и частично с контралатеральной стороны,
- С. с обеих сторон.

Авторы также давали рекомендации о вариантах реконструкции сформированного дефекта верхней челюсти в зависимости от классификации. Так, в классах 1 и 2 «а» необходимо использовать местные и перемещенные лоскуты. Обтураторы малоэффективны в классах 3 и 4 при «b» и «с» классах. При крупных дефектах рекомендовалось использовать мягкотканые лоскуты, однако при выборе между мягкотканом и кожно-костном лоскутах предпочтение необходимо отдать последнему, поскольку васкуляризированную кость в дальнейшем будет использована для остеointегрированных имплантатов и стоматологической реабилитации. Данная классификация описывала как горизонтальный, так и вертикальный дефекты, что позволяло хирургу выбрать наиболее оптимальный способ реконструктивно-пластической операции.

Несколько позднее, в 2010 г. J.S. Brown и R.J. Shaw модифицировали разработанную ранее классификацию и предложили проводить оценку по вертикальному (классы 1–4) и горизонтальному (классы «а»–«d») компонентам дефектов, добавив в нее еще 2 класса:

5. максиллэктомия с резекцией содержимого орбиты,
6. резекция центральной зоны лица.

Стоит отметить, что добавленные 2 класса рассматривались отдельно [109]. Также корректировке подверглась предложенная ранее классификация по горизонтальному компоненту:

- А. центральная резекция твердого неба без резекции альвеолярного отростка,
- В. резекция твердого неба по одну сторону от средней линии без вовлечения перегородки носа,

- С. резекция твердого неба с вовлечением средней линии или перегородки носа,
- Д. резекция более половины твердого неба.

Классификация R.J. Shaw и J.S. Brown, в модификации 2010 года, является наиболее оптимальной и используемой в настоящее время. Однако в ней отражен недостаток всех объединенных классификаций данной области – основной упор создается на костную структуру, но не учитываются мягкие ткани лица и основание черепа, что зачастую играют ключевую роль при выборе метода реконструктивного лечения с учетом особенностей дефекта.

Стоит также отметить классификацию предложенную Z. Durrani и соавт. в 2013 г. [114,118].

Авторы выделили:

1. альвеоэктомию (резекцию только альвеолярного отростка)
2. максиллэктомию
 - a. субтотальную;
 - b. тотальную;
 - c. радикальную;
 - d. сочетанную).

Данные дефекты классифицировались в зависимости от клинической картины как одно- и\или двусторонние.

При альвелэктомии авторы рекомендуют проводить резекцию только альвеолярного отростка. При субтотальной максиллэктомии формируется ораназальное или ороантральное соустье, однако резекция стенок орбиты не производится. Для тотальной резекции характерна максилэктомия с резекцией нижней стенки орбиты, но с сохранением ее содержимого, тогда как при радикальной резекции – содержимое орбиты удаляется вместе с зоной

резекции. Сочетанная максилэктомия позволяет проводить резекцию заданной зоны с включением мягких тканей и любой сопутствующей зоны полости рта.

Первая классификация дефектов нижней челюсти, была предложена R. Cantor и N.A. Curtis в 1971 г. [110]. Авторы предложили 6 классов хирургических манипуляций по устранению дефектов:

1. радикальная альвеолэктомия с сохранением контура нижней челюсти,
2. латеральная резекция дистальных отделов нижней челюсти,
3. латеральная резекция нижней челюсти от средней линии,
4. предполагается хирургическая реконструкция боковых отделов нижней челюсти костным трансплантатом,
5. предполагается хирургическая реконструкция переднего отдела нижней челюсти костным трансплантатом,
6. резекция передних отделов нижней челюсти без хирургической реконструкции.

Позднее, в 1991 г. M.L. Urken и соавт. Предложил классификацию, которая активно применяется на сегодняшний день [160]. Стоит отметить, что данная классификация дает четкое представление о размерах дефекта.

Резецируемые структуры имели следующие обозначения:

- С – мышцелок,
- R – ветвь,
- В – тело,
- S – тотально симфиз,
- Н – половина симфиза.

Отдельное внимание необходимо уделить вопросу планирования восстановления протяженных костных дефектов челюстно-лицевой области и моделирования замещающего материала. При возможном формировании

обширных дефектов лица после проведенной хирургической операции, уже на этапе предоперационного планирования хирург сталкивается с проблемой выбора оптимальной реконструктивной методики [112, 114, 124, 147].

Несомненно, развитие компьютерных технологий видоизменяет все отрасли жизнедеятельности человека, и медицина – не исключение. Компиляция компьютерных и лазерных технологий, позволила создавать физические трехмерные модели, на основе компьютерного моделирования. За данный раздел ответственно направление аддитивных технологий. На сегодняшний день, воссоздание индивидуальных трехмерных моделей путем стереолитографии очень востребовано, так как позволяет не только оценить масштаб и структуру дефекта, что не всегда возможно в полной мере ощутить при трехмерном восстановлении модели на экране, но и воссоздать сам дефект за счет индивидуально смоделированного и изготовленного имплантата [38, 51, 72, 73, 79].

Предоперационное планирование заключается не только в оценке характера, вида и размеров дефектов, но и состояния окружающих его тканей в целом, что позволяет выполнить лазерная стереолитограмма. При наличии дефекта или деформации лицевых костей, вокруг дефекта проводят припасовку конгруэнтного ему имплантата. Данное моделирование позволяет достигнуть симметричности контуров черепа, относительно неповрежденных костных структур с противоположной стороны [19, 93, 97, 98, 154].

С появлением данного метода, появилась возможность не только моделировать имплантат восполняющий дефект, но и формировать зону реконструкции лицевого черепа в целом. При формировании трехмерной модели, на предоперационном этапе подготовки, врач может самостоятельно задавать зону необходимой резекции тканей, исключая остаточные компоненты резорбируемых костных участков или расширение зоны резекции при интраоперационном контроле, что существенно повышает конгруэнтность поверхностей имплантата и краев костного дефекта. Это позволяет не просто повысить качество оказываемой помощи, но и сократить

как время самой операции, так как формируются шаблоны для резекции, так и реабилитационного периода в целом, так как не производится сопутствующая травматизация тканей при операционной визуализации. Стоит отметить, что созданная трехмерная стереолитографическая модель полностью идентична индивидуальным МСКТ данным конкретного пациента.

Представляют интерес работа Р.Г. Надршин и Ю.А.Азарьев [51], которые разработали методику, позволяющую изготовление индивидуальной каркасной конструкции для направленной регенерации на основе аддитивных технологий из титановой сетки. Индивидуальная направленность разработанной методики проявляет себя на каждом этапе операционного планирования. Данная методика, по данным авторов, позволила снизить травматичность хирургических вмешательств и повысить эффективность лечения.

Таким образом, важность предоперационного планирования неоспорима, так как, позволяет не только прогнозируемо улучшить результаты хирургического лечения, но и сократить сроки послеоперационной реабилитации пациентов [56].

Обратимся к хирургическим особенностям проводимого лечения. Стоит отметить, что для предотвращения послеоперационной атрофии реконструктивных лоскутов рекомендуется применять техники, использующие хорошо реваскуляризируемые лоскуты, такие как: лопаточный, лучевой, переднебоковой поверхности бедра или мышечно-кожный лоскут в области прямой мышцы живота. Также возможно применение подвздошной кости в области внутренней кривой линии [108]. Применение одних лишь мягко-тканых лоскутов не всегда успешно из-за возможной атрофии мышц, что, однако, еще широко обсуждается.

Использование костных трансплантатов и/или сетки требует размещения в хорошо васкуляризированных тканях (таких, как лоскут из прямой мышцы живота) при устранении сквозных дефектов. Альтернативой данным дефектам может служить васкуляризированный лоскут из подвздошного гребня и

костного трансплантата при необходимости, а также ткани из области внутренней косой линии живота [135].

Стоит отметить, что зачастую, поделанная хирургическая работа, набавленная на восстановление дефекта, является лишь восполнением объемных характеристик анатомической области, однако вопрос функции и эстетики в ряде случаев остается открытым. Частичное же восполнение анатомической целостности реконструируемой зоны или возникающие осложнения, только усугубляют проблему функциональной реабилитации, в следствии которой так же не будет проведена и эстетическая реабилитация, так как в зоне лица, эстетика имеет прямую взаимосвязь с функцией интересующей зоны. [1, 10, 30].

Большой интерес представляет использование биологически инертных материалов в медицинских целях при использовании перспективных технологий. Так, углеродно-композиционный материал “Углекон – М” и сплав титана марки ВТ-5Л, которые относятся к биоинтернтным материалам, были использованы В.Н. Анциферов и соавт. [2] как материал выбора, при восполнении дефектов челюстно-лицевой области [28, 70, 74]. Использование имплантатов из моно-углеродных материалов имел ряд неоспоримых преимуществ, о которых уже говорилось ранее [34, 35].

Стоит отметить, что оперативный этап устранения дефектов и деформаций лицевого скелета, зачастую предполагает использование не только костнопластических материалов, но и изолирующих каркасных конструкций, которые могли бы обеспечить барьерную функцию, выравнивая потенциалы как мягкотканого, так и костного заживления [87].

Так, ряд экспериментально-клиических исследований, показали высокую биосовместимость тканей челюстно-лицевой области с титановыми имплантатами, на основе чистого материала без примесей и присадок в виде пористых сеток. Однако, остался целый ряд нерешенных вопросов, а именно: адаптация краю дефекта, остаточное напряжение, острые края, при винтовой фиксации наблюдалась резорбция костной ткани, подвижность и

прорезывание. Все эти вопросы, существенно ограничивают применение данного материала при обширных дефектах и оставляют его материалом выбора. Однако использование индивидуально смоделированной титановой сетки, по мнению Р.Г. Надршина [51], не требует чрезмерно широкого скелетирования, оптимизирует количество фиксирующих винтов, снижает вероятность подвижности с последующим прорезыванием каркаса, что значительно снижает количество случаев неполноценной репаративной регенерации костной ткани.

В работах А.С. Филатова с соавт. [87], проведен анализ использования титановых сеток толщиной 0,1-0,2 мм наряду с резорбируемыми и нерезорбируемыми мембранами при применении малоинвазивной хирургической техники. По данным авторов, это позволило создать условия для репаративной регенерации костной ткани челюстей и улучшить общие результаты лечения за счет расширения показаний и увеличения ожидаемого прироста вертикального объема костной ткани.

Ю.А. Медведев и Е.М. Басин [9] в своих работах, проводили лечение пациентов с наркотической зависимостью от дезоморфина у которых был выставлен диагноз токсического остеонекроза костного отдела лицевого скелета. На основании проведенного исследования было выявлено, что для оптимального результата при устранении дефектов костей челюстно-лицевой области возможно применение никелид титановых имплантатов различной конфигурации в комбинации с титановыми реконструктивными пластинами для отсроченного лечения. Особое внимание данной работе, уделяется возможности применения сетчатых имплантатов в зоне резекции, как ориентира.

Резюмируя вышеизложенное, стоит отметить, что дефекты челюстно-лицевой области в большинстве случаев сопровождаются выраженными функциональными и эстетическими нарушениями, что приводит к социальной дезадаптации и ограничениям жизнедеятельности, что влечет социально-психологическим проблемы существования пациента. Важным фактором в

системе оказания профильной помощи пациентам с дефектами лицевого скелета является проведение комплексного лечения на основе хирургических методик не только с применением различных материалов и конструкций, но и адекватного предоперационного планирования. При этом, они должны соответствовать ряду вышеозначенных свойств. Сегодня, хирургу доступны новые компьютеризированные технологии, которые позволяют не просто создать индивидуальные модели черепа с дефектом костных структур, но полностью и воспроизводить этап индивидуального моделирования будущего имплантата. Несомненно, проведение подобных манипуляций на дооперационном этапе, не только значительно сокращает время операции, но и повышает результаты лечения в целом, создавая благоприятные условия для реабилитации.

Таким образом, разработка новой методики с применением нового биокompозита при применении аддитивных технологий, и его всестороннее исследование для последующего использования в качестве индивидуального имплантата при восстановлении костной ткани лицевого скелета, является перспективным направлением, и его дальнейшее применение требует детального изучения с последующим внедрением в клиническую практику.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включало три этапа:

- I. На первом этапе была выполнена разработка биокompозита из ГАП 99г и ММА, исследование его физических характеристик в различной концентрации основных материалов.
- II. На втором этапе проведено экспериментальное исследование протяженных дефектов нижней челюсти у крыс с применением биокompозита.
- III. На третьем этапе, были модифицированы методики оперативных вмешательств, для закрытия протяженных дефектов нижней челюсти, как с использованием биокompозита самостоятельно, так и при совместном применении БГМ.

2.1 Экспериментальные исследования.

Для определения возможности применения разработанного композита на основе ГАП и ММА в хирургической практике, для лечения пациентов с протяженными дефектами нижней челюсти, было проведено экспериментально-клиническое исследование. Его целью явилась разработка биосовместимого композиционного материала с заданными свойствами, изучение его биофизических свойств в лаборатории и эксперименте на животных (крысах) и усовершенствование имеющихся методик хирургического лечения в топографо-анатомическом исследовании.

2.1.1 Биомеханическое исследование: Объект исследования и методика проведения эксперимента.

Для изготовления биосовместимого композита, с заданными свойствами, в лабораторных условиях на базе «Научно-Исследовательского Института

Механики «МГУ имени М.В. Ломоносова»», была проведена разработка композитного материала на основе ГАП 99 г и ММА, которые отвечали заявленным свойствам и усиливали действие друг друга, в различных соотношениях. Выбор веществ для формирования композита был обусловлен отдельными свойствами каждого из них – гидроксиапатит входит в состав минерального состава костной ткани и обеспечивает остеокондукцию остеогенеза; метилметакрилат обладая способностью к моделированию, позволяет создать заданную форму, что необходимо в реконструктивно-пластической хирургии.

В ходе исследования применялись такие методы, как:

1) силовое испытание материала на степень деструкции при моделировании напряжения\деформации в эксперименте на стандартной установке Zwick-Z100.

2) фотосъёмка.

Обратимся к характеристике материалов, применяемых для изготовления биокомпозита:

1. Гидроксиапатит.

В своем исследовании мы использовали гидроксиапатит ГАП 99г производителя ООО «Полистом»: ГАП 1мм 1грамм партия 28021716 и ГАП 2мм 1грамм. Материал представляет собой гранулы круглой или неправильной формы, размером 0,25-2 мм, белого или почти белого цвета. Состав: гидроксиапатит – 50% + трикальцийфосфат – 50%. Гранулы - пористые керамические фрагменты. При необходимости - стерилизация материала возможна в сухожаровом шкафу.

2. Метилметакрилат

Мы использовали костный цемент CMW 3/40 с гентамицином производителя DePuу. Материал является двухосновным, и состоит из жидкостной и порошковой части. Порошковая часть состоит из:

- полиметилметакрилата - 83,88%,
- гентамицина - 4,22%,
- перекиси бензоила – 1,9%,
- сульфата бария- 10,0%.

Состав жидкостной части:

- метилметакрилат – 97,5%,
- N – диметил-р-толуидин – 2,5%,
- гидрохинон.

Материал является рентгеноконтрастным материалом. Поставляется стерильным.

Данная композиция обладает высокими адгезивными и пластическими свойствами, а также не обладает токсичным воздействием на окружающие ткани.

Необходимо отметить ограниченное время для индивидуального моделирования материала. Затверждение костного цемента средней вязкости при температуре в операционной комнате 23°C должно происходить за 80 секунд при условии, что на смешивание тратится 40 секунд, время ожидания составляет 95 секунд. Общее время от начала приготовления композита до полного затверждения не должно превышать 540 секунд при указанной выше температуре в операционной комнате.

Используя имеющиеся данные, о биофизических свойствах композитов в отдельности, эмпирическим путем, было выявлено три основных пропорциональных соотношения ГАП 99г и ММА, которые подверглись дальнейшему исследованию.

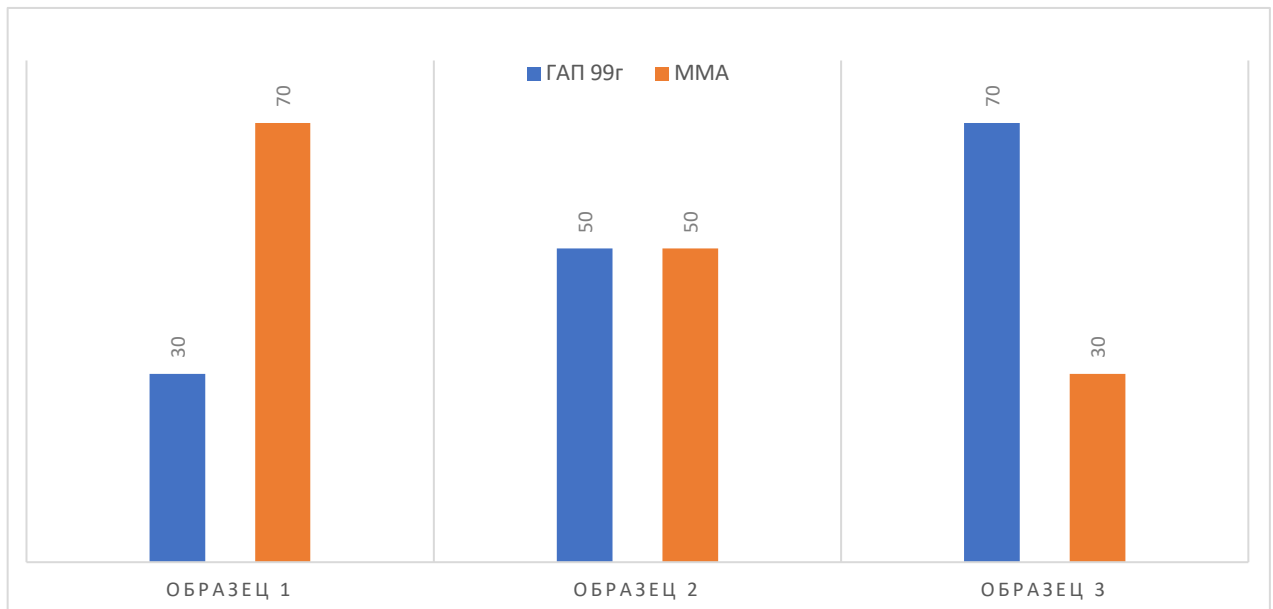


Рисунок 1. Процентное взаимоотношение распределения материала в образцах.

MMA в данном композите, выполнял роль кракосообразующего вещества, в структуру которого были встроены гранулы ГАП 99г. Объемная масса имплантата полностью воспроизводила характеристики нативной кости и составляла $1000 \pm 100 \text{ кг/м}^3$. Общая пористость материала составляла от 30% до 70%, в зависимости от исследуемого образца, что позволяло провести инфильтрацию его тканевой жидкостью, для реализации возможности процесса регенеративного неоостеогенеза на поверхности и в структуре имплантата, по мере перестройки и резорбции ГАП 99г.

В биофизическом исследовании нами была изучена деградация при силовой нагрузке, нового композиционного материала на основе ГАП 99г и метилметакрилата с ячеистой матрицей максимально приближенной к структурным характеристикам костной ткани, в различных пропорциональных взаимоотношениях.

Для осуществления экспериментальной части исследования, были изготовлены стандартные блоки из композитного материала, которые представляли собой сплошные цилиндры с эллиптическим сечением. Изготовление образцов проводилось в лаборатории, они представляли собой

цилиндры, размером 1.5x0.5x0.8 см каждый. Это позволило стандартизировать эксперимент. В качестве эталонной модели, были использованы костные блоки различных участков нижней челюсти, сопоставимые с размерами стандартизированных блоков.

Для каждого образца было изготовлено по 10 блоков, что являлось минимальной величиной для статистической обработки материала исследования.

Экспериментальное исследование проводили с использованием стандартной установки Zwick-Z100. Данная установка предназначена для измерений силы, изменения траверсы и деформаций исследуемого материала при испытании на растяжение, сжатие и изгиб.

Методика подготовки эталонного материала костной ткани нижней челюсти.

С нижней челюсти у 5 нефиксированных человеческих трупов от 25 до 35 лет, с обеих сторон челюсти, нами были забраны фрагменты следующих сегментов нижней челюсти: ветвь, тело и угол (Рисунок 2). Данные локализации были выбраны в соответствии с зонами для наиболее частого замещения протяженных дефектов нижней челюсти. Повреждения челюстно-лицевой области не являлись причиной смерти или прижизненной травмой исследуемых тел. Также при патологоанатомическом исследовании, проводимом ранее, ткани челюстно-лицевой области не обследовались.

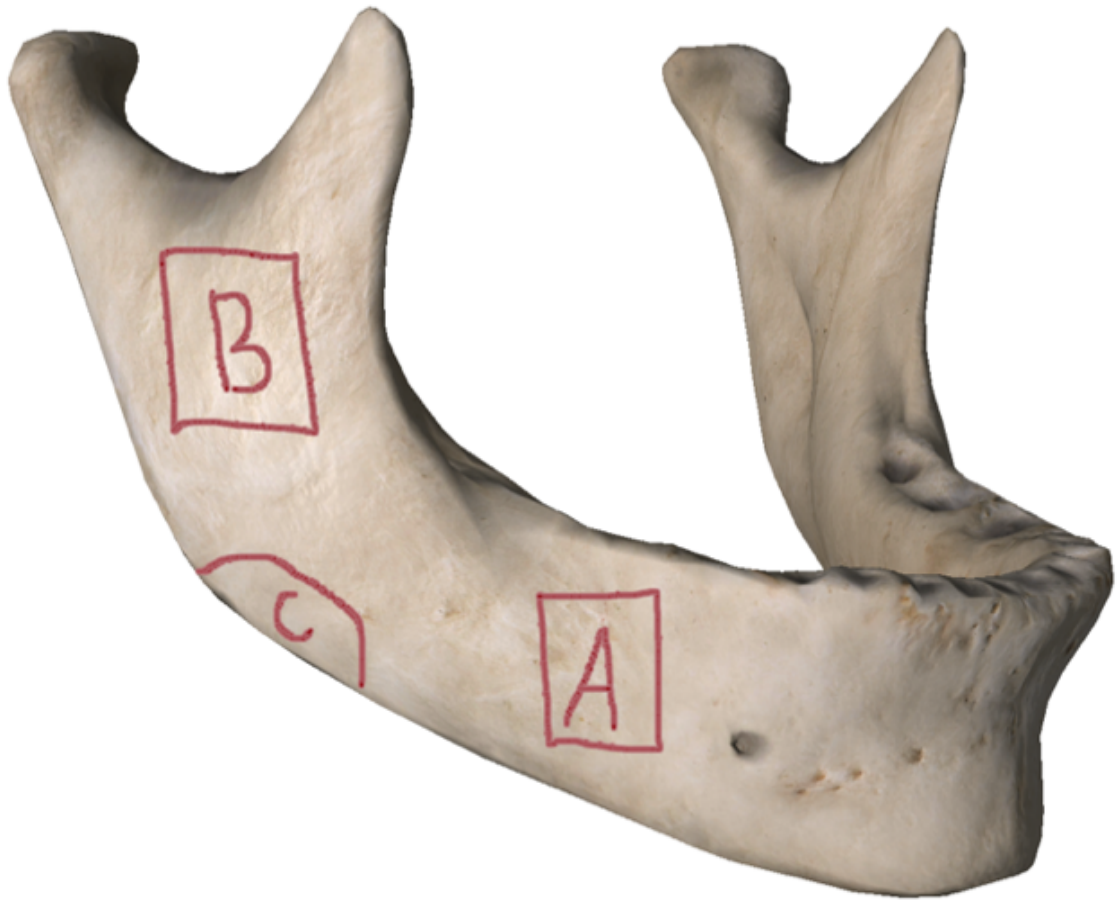


Рисунок 2. Сегменты нижней челюсти, из которых осуществляли забор костной ткани для изготовления экспериментальных блоков: А- Тело; В- Ветвь; С- Угол.

Из полученного костного материала, были изготовлены образцы цилиндров, размером 1.5x0.5x0.8 см каждый, с сохранением вектора физиологической нагрузки тканей.

Таким образом, всего было исследовано 4 группы и 3 подгруппы образцов:

- 1 группа – 30% ГАП 99Г и 70% ММА – 10 шт
- 2 группа- 50% ГАП 99Г и 50% ММА – 10 шт
- 3 группа- 70% ГАП 99Г и 30% ММА – 10 шт
- 4 группа – костные блоки – подгруппы с зонами: А – 10 шт, В – 10 шт, С- 10 шт.

Все изготовленные образцы композитов и сегменты человеческой кости лицевого скелета были подвергнуты исследованию с использованием стандартной установки Zwick-Z100 (Рисунок 3).

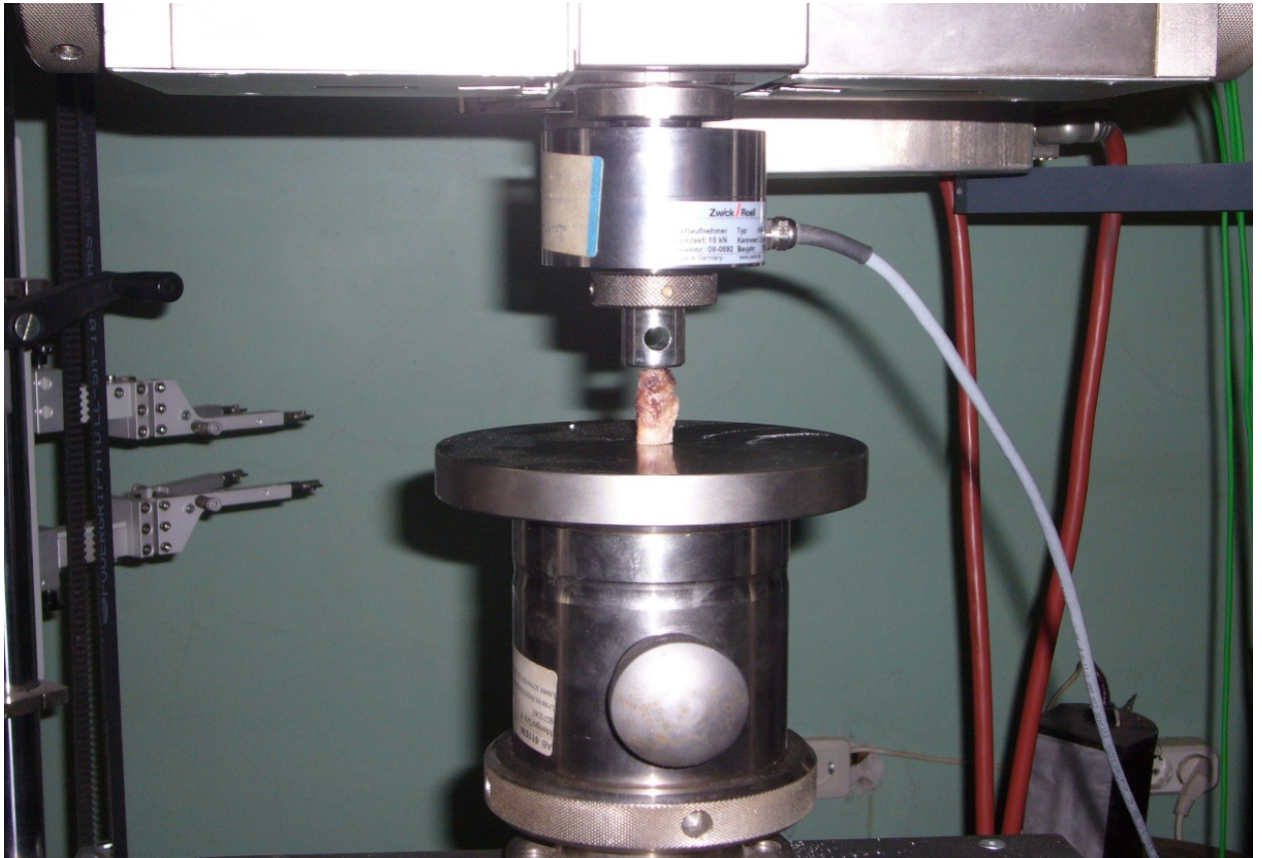


Рисунок 3. Исследование «напряжения-деформации» полученных образцов костной ткани на аппарате Zwick-Z100.

Испытания проводили при постоянной скорости относительного перемещения захватов 0,002 мм/с, что обеспечивало постоянный уровень скорости деформации при испытаниях 0,001 1/с. Всего было проведено 60 испытаний.

Каждый испытываемый образец, по стандартной методике исследования устанавливался в захватах между траверсами. Нагрузка, прикладываемая к испытываемому образцу, преобразовывалась тензорезисторным датчиком силы

в электрический сигнал, который обрабатывается в электронном блоке и отображался в единицах силы на дисплее ЭВМ.

Напряжение в области изучаемых образцов определяли как отношение сжимающей силы к площади поперечного сечения, деформацию образцов - по относительному перемещению захватов установки. В процессе испытания регистрировалась диаграмма напряжение-деформация испытываемых образцов.

2.1.2 Методика моделирования реконструктивных операций при замещении дефектов нижней челюсти с использованием аддитивных технологий.

Для возможности проведения этапа индивидуального изготовления имплантата из разработанного биокompозитного материала, необходимо точное планирование операции, для этого нами широко использовались аддитивные технологии.

В настоящее время хорошо зарекомендовала себя методика предоперационного изготовления стереолитографических моделей, которая включает:

1. МСКТ исследование пациента;
2. получение аксиальных срезов в формате DICOM;
3. предварительную обработку МСКТ исследования, для моделирования предполагаемого воздействия;
4. построение трехмерной модели и преобразование ее в STL формат;
5. изготовление стереолитографической модели с шаблонами реконструируемой области при помощи лазерной стереолитографии.

Стереолитографические модели активно используются при подготовке и планировании хирургического вмешательства в черепно–челюстно–лицевой

хирургии, связанного с любыми костными деструкциями. Наиболее часто они используются для устранения посттравматических, врожденных дефектов, а также у пациентов с онкологическим профилем в челюстно-лицевой области, так как полноценная реконструкция включает в себя не только функциональный результат хирургического лечения, но и социальную адаптацию пациента, которая заключена в эстетическом восприятии человека. Данное моделирование проводилось нами как в эксперименте *in vivo*, так и в топографо-анатомическом исследовании. Мы представим стандартный модифицированный нами протокол изготовления стереолитографической модели и шаблона, с поправками на экспериментальную часть *in vivo*, так как подобную методику мы применили для изготовления модели черепа экспериментальных животных, что бы можно было изготовить шаблон для стандартизированного имплантата в условиях проводимого эксперимента.

Для изготовления трехмерной виртуальной модели черепа пациента\экспериментального животного, проводили стандартное МСКТ исследование (Рисунок 4).

Полученные при исследовании данные в виде набора аксиальных срезов в формате DICOM, с шагом сканирования 0,45 мм, использовались для последующей обработки данных и построением трехмерного объекта. Для этого нами применялась компьютерная программа «Mimics» (Materialise, Бельгия).

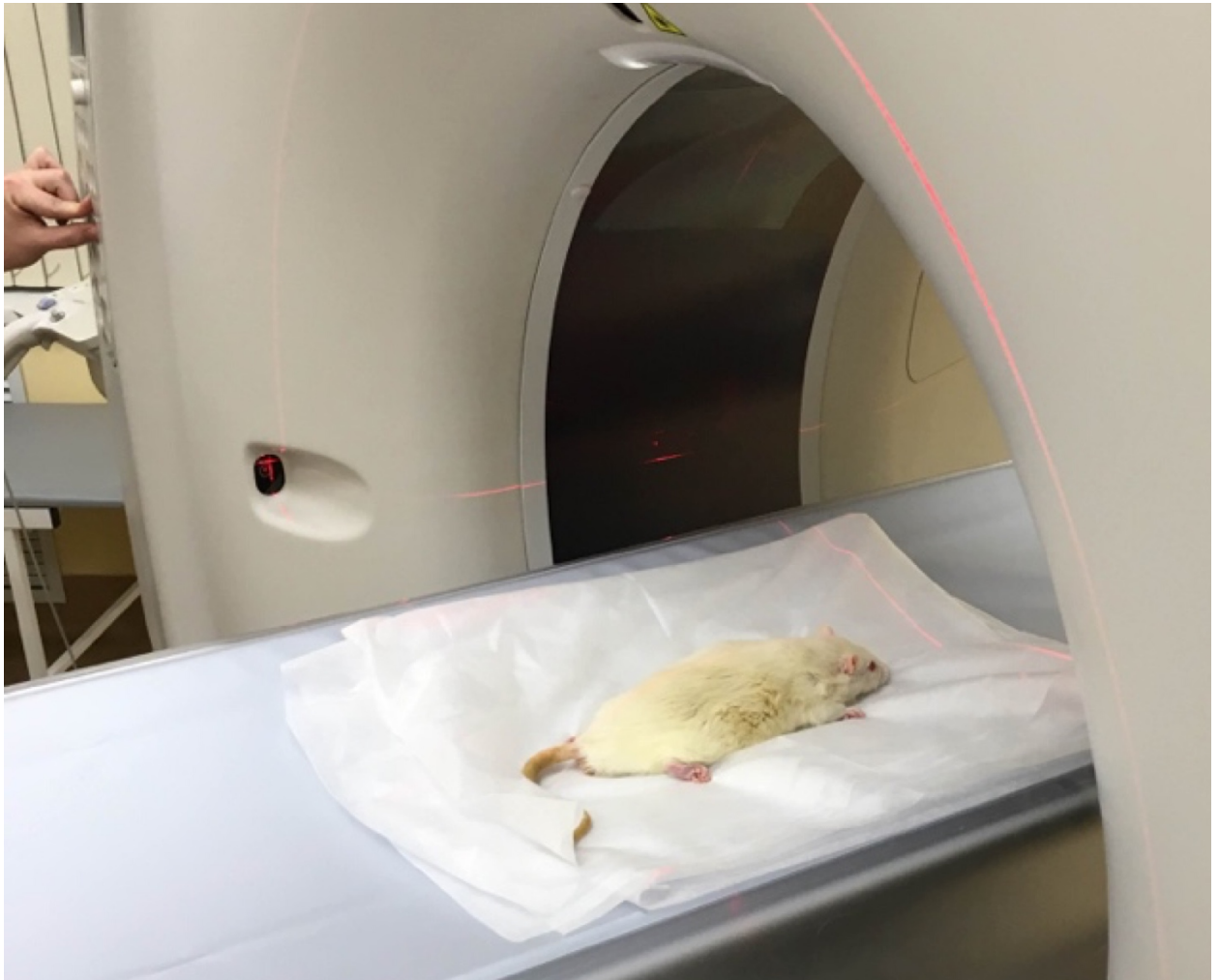


Рисунок 4. Проведение МСКТ исследования экспериментальному животному (крыса).

Изначально, все трехмерные виртуальные модели черепа подготавливались для виртуального планирования хирургической операции (Рисунок 5).

При стандартной обработке материала с использованием компьютерных программ, получаемый набор изображений содержал множеством «шумов», что было вызвано недостатками прохождения фотонов через ткань в связи с разницей в КТ-числах для тканей с однородной плотностью. В зависимости от источника возникновения, «шумы» разделяли на:

- электронные
- квантовые

- лучевые
- вычислительные



Рисунок 5. Полученное изображение МСКТ исследования экспериментального животного (крыса).

Что бы устранить «шум», в программном обеспечении «Mimics», применяли функцию «Region Growing», в ручном режиме.

Однако стоит отметить, что помимо «шумов», также затруднения в подготовке МСКТ для последующего построения стереолитографической модели, вызывали «артефакты».

«Артефактами» в компьютерной томографии называют любое несоответствие между истинными коэффициентами ослабления объекта и КТ-числами реконструированного изображения. Возникновение артефактов обусловлено самой технологией реконструкции изображения на сегодняшний день.

Возникновение «артефактов» и «шумов» неизбежно при построении, так как суть построения изображения заключается в том, что все измерения на всех детекторах суммируются.

В свою очередь, «артефакты» проявляются в виде:

- полос
- затемнений
- колец
- искажений

Часто подобные искажения возникают у пациентов, с объектами высокой плотности в зоне исследования. Ярким примером являются сделанные из металла несъемные конструкции в полости рта, что влечет за собой возникновение «артефактов» в виде полос на изображении. Так как плотность металла превышает диапазон значений, отображаемых томографом, возникали визуальные искажения изображения, в следствии неполного профиля ослабления.

Для устранения подобных «артефактов», одним из основных моментов в подготовке трехмерного моделирования, являлась последовательная редакция каждого среза в отдельности, при визуальном контроле.

На приведенном ниже рисунке (Рисунок 6) показана модель, построенная по исходным данным и после проведенного редактирования.

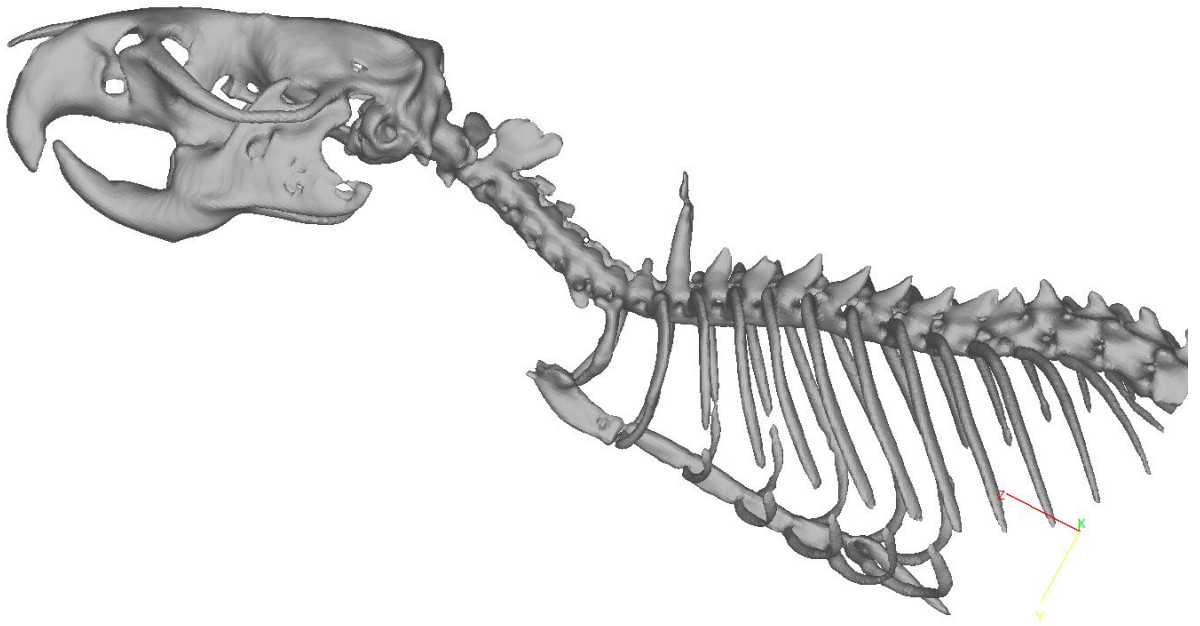


Рисунок 6. Реконструкция изображения экспериментального животного по данным МСКТ исследования.

Для того, чтобы нижняя челюсть могла двигаться, мы отделяли ее от общей модели. Для этого проводилось удаление области маски на всех срезах МСКТ, где нижняя и верхняя челюсть пересекались между собой (Рисунок 7).

Далее, на отредактированном МСКТ, без искажений изображения, проводили отделение нижней челюсти. После чего, из созданной копии МСКТ общей модели вычитали отделенную нижнюю челюсть.

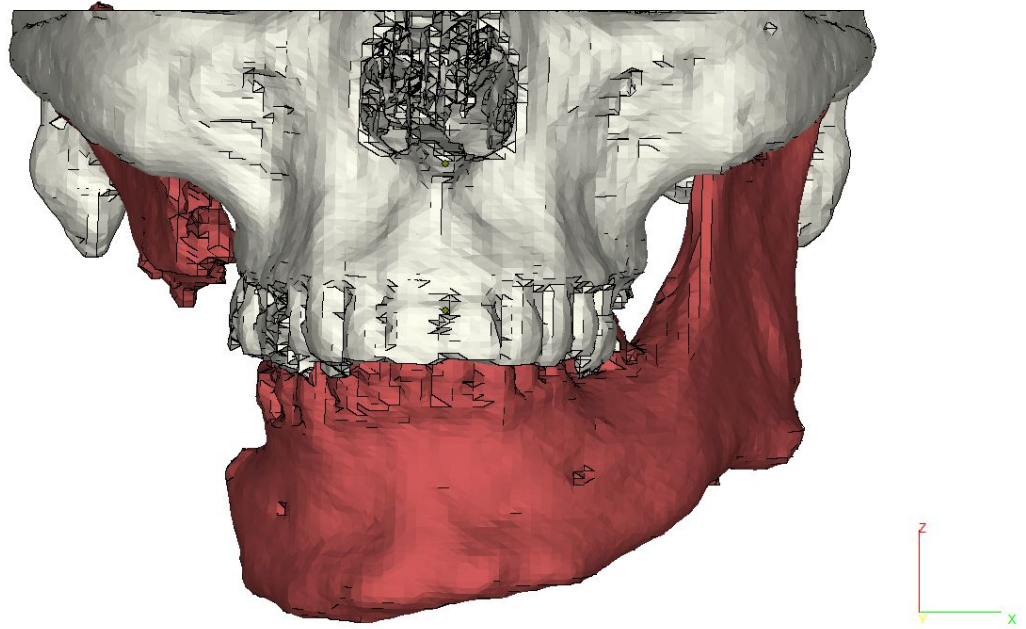


Рисунок 7. Реконструкция изображения пациента для топографо-анатомического исследования по данным МСКТ исследования с выделением зоны нижней челюсти для последующего разделения и планирования.

Набор отредактированных срезов преобразовывался в формат трехмерной модели формата STL. Дальнейшее виртуальное планирование операции проводили в программе Magics (Materialise, Бельгия) (Рисунок 8).

После создания виртуального черепа пациента\экспериментального животного, определяли границы дефекта и необходимую плоскость резекции.

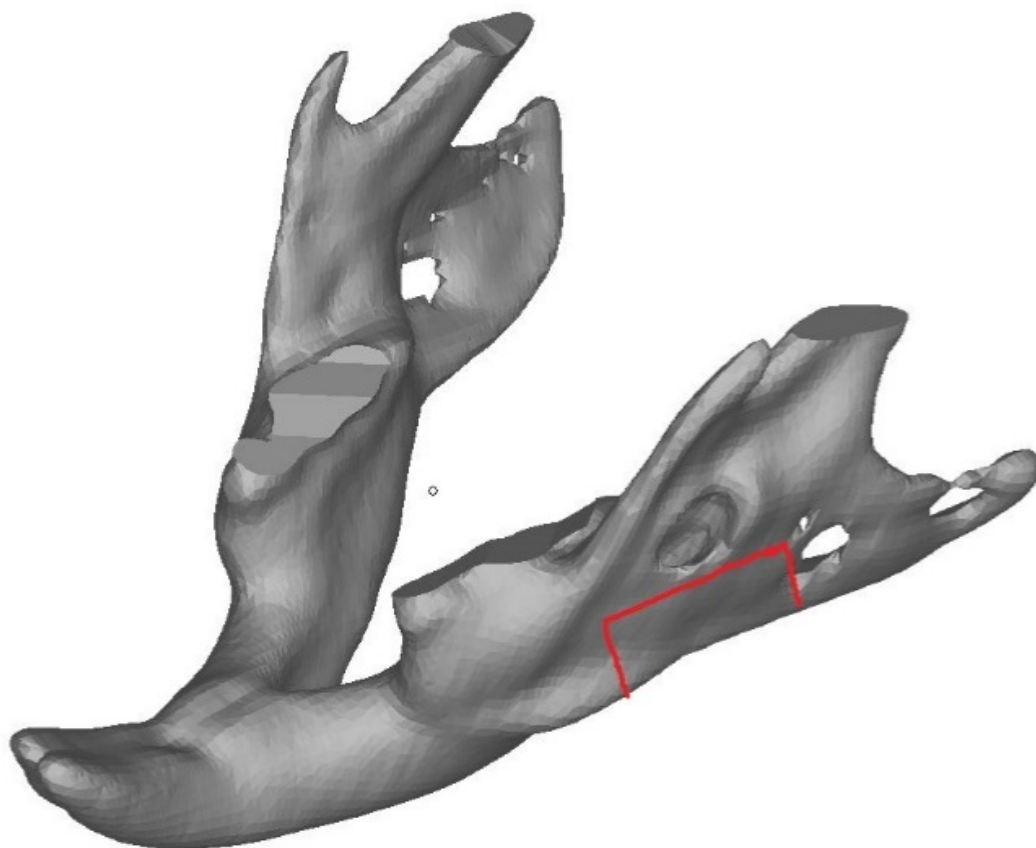


Рисунок 8. Реконструкция изображения нижней челюсти экспериментального животного по данным МСКТ исследования с формированием дефекта нижней челюсти.

После создания виртуального скелета головы пациента\экспериментального животного, определяли границы дефекта и необходимую плоскость резекции. Все этапы редактирования и моделирования, мы проводили самостоятельно, так как зачастую, инженер-программист, который мог бы осуществлять данные действия, медицинского образования не имеет, и это влекло к дублированию проводимой работы (от чего мы отказались на ранних этапах проводимой исследовательской работы).

Для восстановления резецированного участка нижней челюсти использовался индивидуально изготовленный имплантат из биокompозитного материала.

Для его изготовления, проводили симметризацию контуров нижней челюсти с пораженной и здоровой стороны, проводя «отзеркаливание» здоровой стороны, что позволяло смоделировать целостность нижней челюсти при

наличии фактического дефекта. Таким образом определялся необходимый объем трансплантата для восстановления объема и контуров нижней челюсти, а также необходимы зоны плановой резекции краев костного дефекта (Рисунок 9).

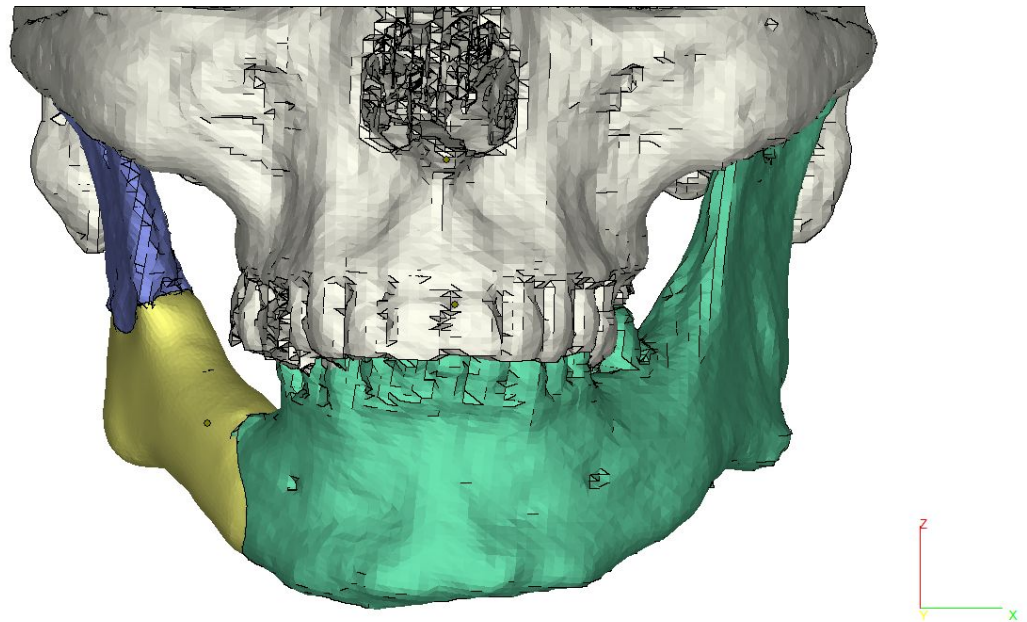


Рисунок 9. Реконструкция изображения челюсти пациента для топографо-анатомического исследования по данным МСКТ исследования с выделением зон остеотомии и сформированным трансплантатом в зоне дефекта нижней челюсти.

На этом этапе изготавливались физические модели планируемого хирургического лечения. Также стоит учитывать необходимость присутствия стоматолога-ортопеда, для определения условий последующей ортопедической реабилитации пациента.

Далее, по необходимости, осуществляли коррекцию виртуальной модели, после чего одобряли план оперативного вмешательства.

Воссозданный костный дефект, служил основой для изготовления шаблона по типу «пресс-формы», под индивидуальный имплантат на основе разработанного биокompозита, который изготавливался непосредственно во время операции (Рисунок 10).

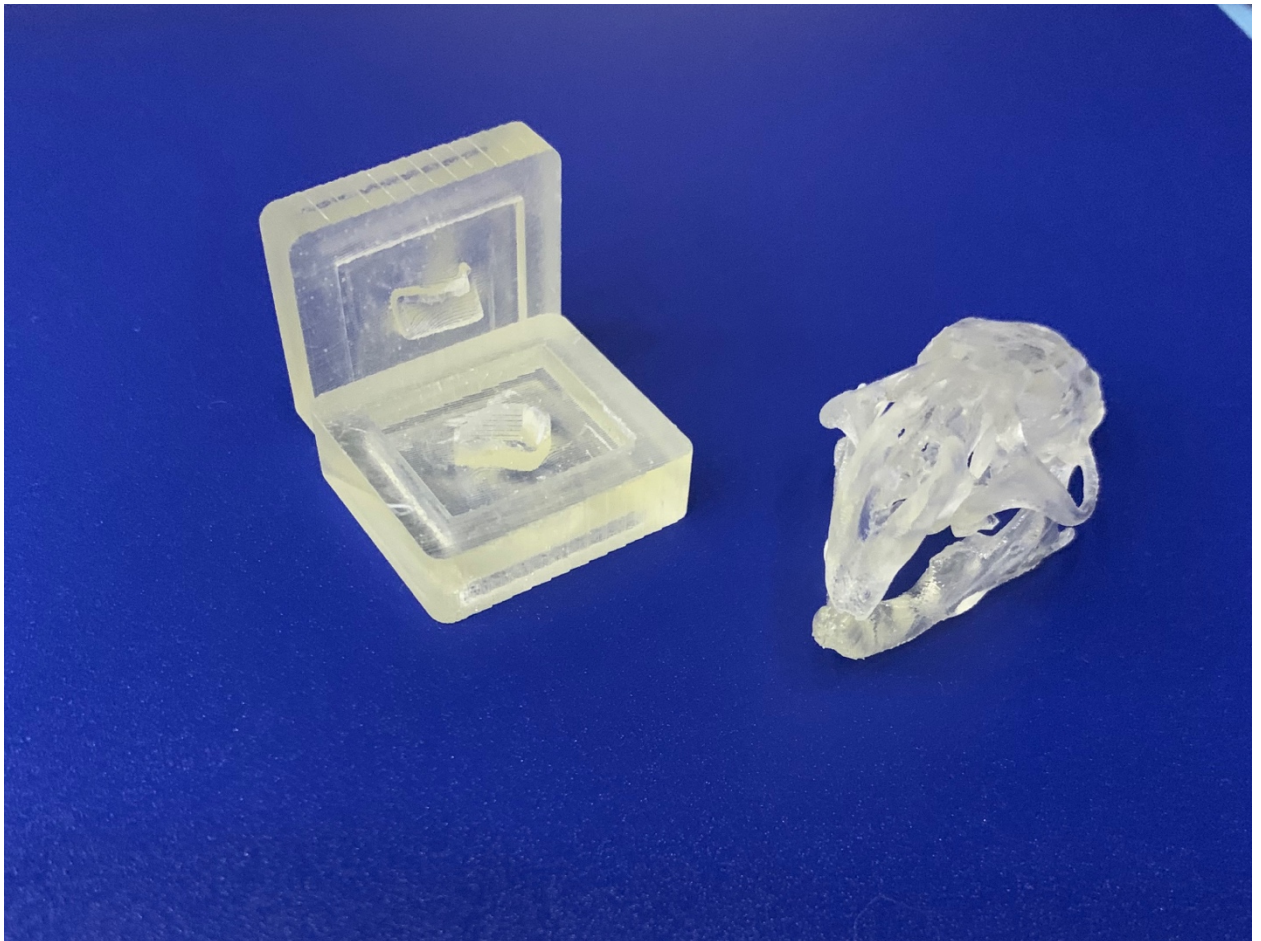


Рисунок 10. Стереолитографическая модель скелета черепа экспериментального животного (крысы) с «пресс-формой» для интраоперационного изготовления стандартизированного блока композитного материала.

Также, для максимального соответствия резецируемой поверхности костной ткани и имплантата, изготавливались хирургические шаблоны-позиционеры с направляющими плоскостями. Данные шаблоны-позиционеры были спровоцированы таким образом, чтобы их внутренняя поверхность была конгруэнтна наружной поверхности костной ткани необходимого участка, на который они устанавливались (Рисунок 11).

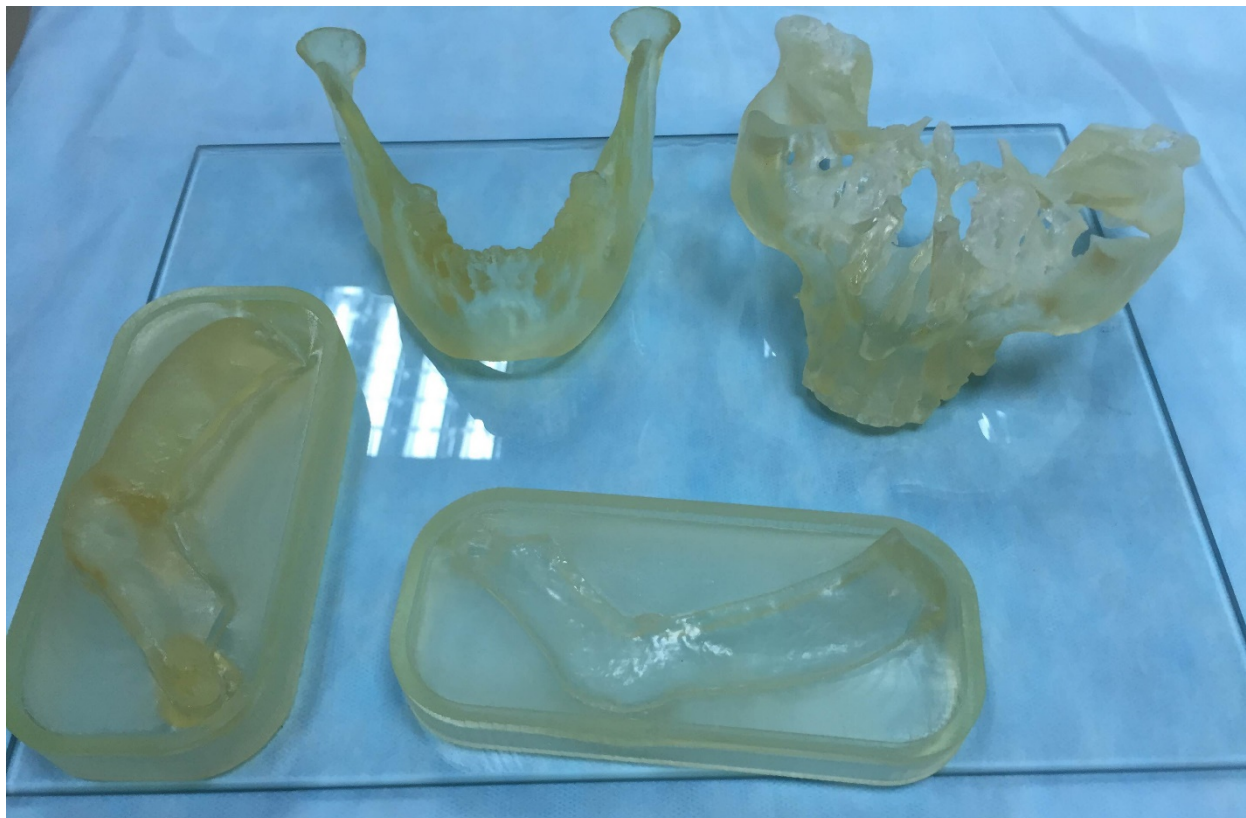


Рисунок 11. Стереолитографическая модель скелета черепа пациента для топографо-анатомического исследования с «пресс-формой» для интраоперационного изготовления индивидуального имплантата из композитного материала и восстановленной моделью нижней челюсти.

После окончательного утверждения результата виртуального планирования, мы проводили построение опорных элементов под каждую модель. Это позволяло фиксировать детали на платформе стереолитографа, обеспечивая их целостность непосредственно при стереолитографии. (Рисунок 12).

Так как в процессе изготовления модель находилась в жидкости, ее необходимо было жестко фиксировать, чтобы избежать смещений в результате движения платформы.



Рисунок 12. Процесс изготовления стереолитографической модели, закрепленной на платформе стереолитографа при помощи опорных элементов.

Немаловажным является тот факт, что опорные элементы являлись связующим звеном между несвязанными элементами модели, это позволяло избежать разрушения целостности всей структуры объекта. По окончании изготовления модели, опорные конструкции механически удаляли и смывали остатки полимера с модели.

Изготовление модели и шаблонов производилось методом послойного синтеза на стереолитографе ЛС 150 (Рисунок 13) из фотополимеризующейся композиции.

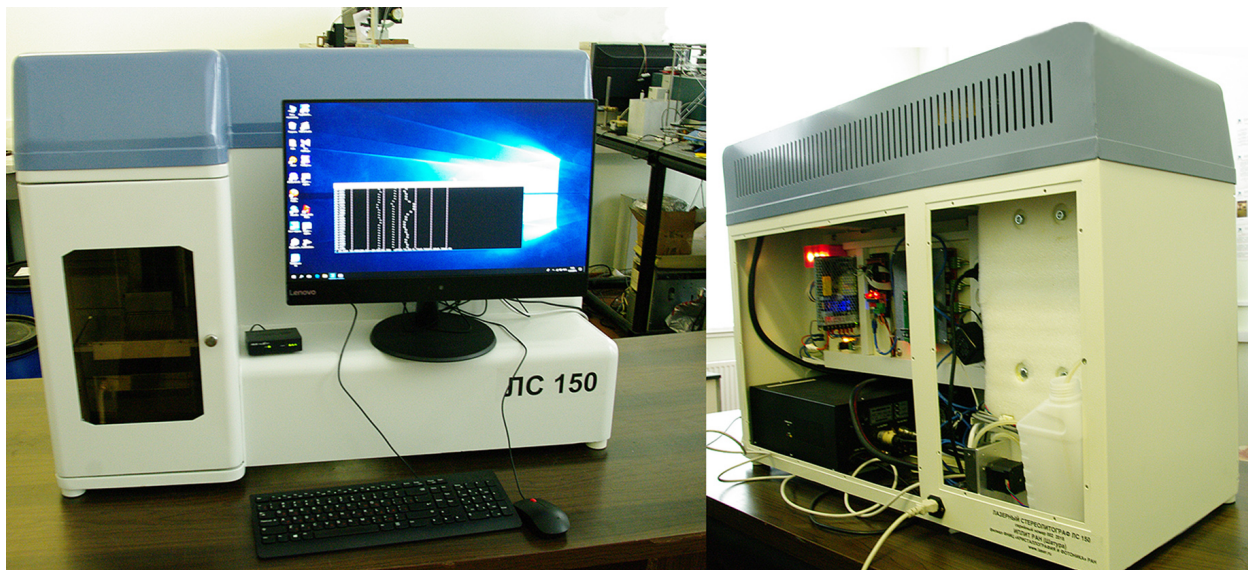


Рисунок 13. Стереолитограф ЛС 150 с блоком программного обеспечения.

После завершения печати, модель и хирургические шаблоны отправляли на стерилизацию. По заданным стандартам, для стерилизации необходимо проводить газовую стерилизацию, однако, в случае ее отсутствия, может быть применено автоклавирование при стандартных параметрах.

2.1.3 Исследование *in vivo*: Объект исследования и методика проведения эксперимента.

В экспериментальном исследовании на животных (крысах) нами была изучена эволюция нового биокompозитного материала, состоящего из ГАП 99г и ММА. Для этого, нами было проведено экспериментальное исследование, на лабораторных животных – 33х крысах-самцах породы «Wistar», средней массой тела 300 грамм, возрастом 6 месяцев (Рисунок 14).



Рисунок 14. Экспериментальное животное - крысах-самец породы «Wistar».

В эксперименте все животные были разделены на 4 группы.

1. Контрольная (3 животных) - у оперированных животных создавался контролируемый перелом в области тела нижней челюсти, проводился остеосинтез по стандартной методике, и рана наглухо ушивалась.
2. Образец 1 (10 животных) – после создания протяженного дефекта нижней челюсти, в область созданного дефекта имплантировали биокompозит образца № 1.
3. Образец 2 (10 животных) – аналогично биокompозит образца № 2.
4. Образец 3 (10 животных) – аналогично биокompозит образца № 3.

Для проведения эксперимента были изготовлены стандартизированные блоки из композитного материала в разном соотношении веществ размером 1.5x0.5x0.8 см, что позволило стандартизировать эксперимент.

Технически оперативное вмешательство проводили под внутримышечным наркозом «золетил 100» и «рометар 200» в количестве 125 мкг/кг, с местным введением 0,5 % новокаина в области операции, в качестве гидроприпаровки тканей, с соблюдением правил асептики и антисептики (Рисунок 15).



Рисунок 15. Препараты для внутримышечного наркоза у экспериментальных животных.

Операции проводились в области нижнечелюстного края справа или слева (Рисунок 16).



Рисунок 16. Инструментарий и оборудование для проведения операции у экспериментальных животных.

Животное фиксировалось на операционном столе (Рисунок 17).



Рисунок 17. Вид экспериментального животного на операционном столе под наркозом.

Предварительно волосяной покров подстригался ножницами, далее осуществлялся разрез кожи длиной до 2-3 см, в поднижнечелюстной области, тупым и острым способом проходили до края нижней челюсти (Рисунок 18). Надкостница рассекалась остро, скелетировался край нижней челюсти, на котором фиссурным бором формировался протяженный дефект согласно заранее заданным параметрам индивидуального стандартизированного имплантата (Рисунок 19). В сформированный дефект устанавливался индивидуальный имплантат таким образом, чтобы он плотно прилегал к краям костного дефекта. Проводился остеосинтез (Рисунок 20). Надкостница ушивалась над имплантатом плотно кетгутом, создавая изоляционный слой, далее рана послойно ушивалась шелком (Рисунок 21).



Рисунок 18. Операционный доступ к нижней челюсти экспериментального животного.



Рисунок 19. Операционное создание дефекта нижней челюсти.

Трем животным, был сформирован перелом нижней челюсти, с последующим остеосинтезом, для контроля естественного остеогенеза.

Животные не получали антибиотикотерапии в послеоперационном периоде, так как в разработанном биоконпозиционном материале присутствовал гентамицин.



Рисунок 20. Устранение дефекта кости нижней челюсти с помощью стандартизированного блока из разработанного композиционного материала.



Рисунок 21. Ушивание послеоперационной раны экспериментального животного.

В раннем и позднем послеоперационном периоде, воспалительных осложнений в области операционных ран не отмечалось. Гибель животных в ходе эксперимента не зафиксировано. Все животные находились на стандартном режиме и получали стандартную диету.

Сроки выведения животных из эксперимента составили 14е, 30е, 60е, 90е сутки, путем передозировки наркозного препарата. Кожные покровы и прилежащие к трансплантату ткани отсепаровывались, после чего проводили выпиливание костных блоков нижней челюсти в области интеграции образцов.

Производилась их подготовка к дальнейшему исследованию.

2.2 Гистологическое и лучевое исследования

Проводилось фиксирование полученного материала в 10%-ном нейтральном формалине с последующей декальцинацией в 8%-ном растворе муравьиной кислоты в течение пяти суток. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивались гематоксилином и эозином по методу Ван Гизона и по методу Маллори. Микропрепараты изучались с использованием поляризационного микроскопа MIKROS MC100, с увеличением x100 (Рисунок 22).

Микрофотографирование проводили с использованием фотокамеры NIKON D3100.

Всем экспериментальным животным, на 14 сутки и 30 сутки, проводили рентгенологическое исследование. Все имплантаты на серии снимков, начиная с 14 суток выглядели интегрированными в окружающие ткани.

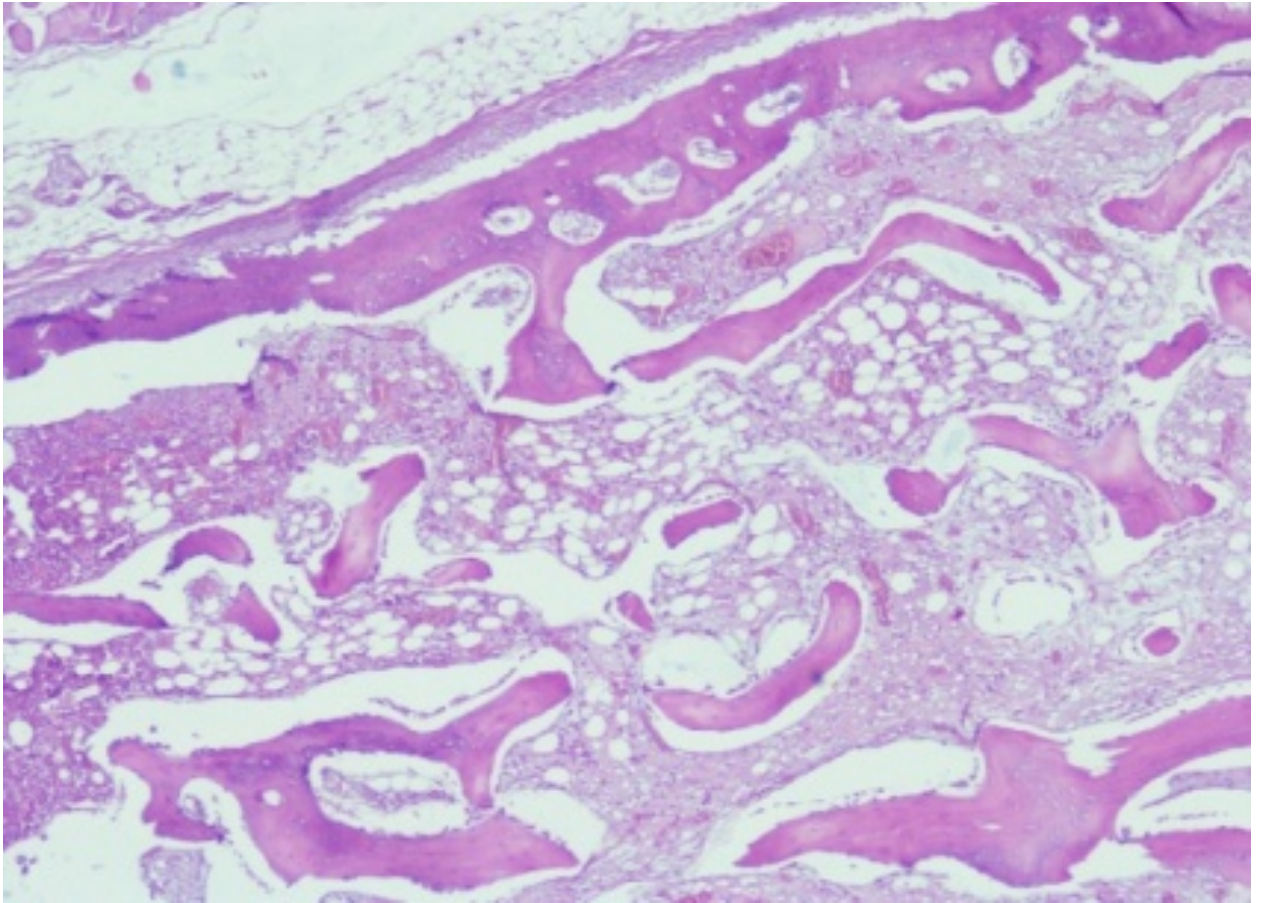


Рисунок 22. Первичная интеграция костной ткани в биокомпозитный имплантат. Ув. x100. Окраска гематоксилином и эозином.

2.3 Топографо-анатомическое исследование

Целью топографо-анатомического исследования было определение хирургической возможности использования предложенного материала для возмещения протяженных дефектов нижней челюсти в условиях клинической практики. Для этого, было проведено 22 топографо-анатомических исследования в области нижней челюсти на свежих, нефиксированных трупах. Из 22 исследуемых трупов было 16 (72.7 %) мужчин и 6 (20 %) женщин. Возрастной состав пациентов от 20 до 64 лет.

Таблица 1. Характеристика клинических пациентов по возрасту и полу.

Пол	Возрастные группы					Всего
	20-29 лет	30-39 лет	40-49 лет	50-59 лет	60-70 лет	
<i>мужчины</i>	3	5	2	4	2	16 (72,7%)
<i>женщины</i>	2	0	3	1	0	6 (27,3%)
<i>всего</i>	5 (22,7%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)	5 (22,7%)	2 (9,2%)	22 (100%)

Причины смерти исследуемых тел, не были связаны с повреждением тканей челюстно-лицевой области и проводимые ранее патологоанатомические обследования не затрагивали челюстно-лицевую область.

В ходе топографо-анатомического исследования применялись такие методы, как:

1. Исследование топографической анатомии на предмет возможности закрытия сформированного протяженного дефекта нижней челюсти с возмещением протяженного дефекта нижней челюсти путем моделирование индивидуального имплантата по стандартизированному шаблону.
2. Исследование возможности в качестве пластического материала использовать кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы и индивидуального имплантата.
3. Фотосъёмка.

Для изучения возможности применения в реконструктивно-пластических целях используемого материала, проводилась разработка оперативной методики.

В ходе исследования, трупный материал был разделен на 2 группы, по 11 в каждой.

1. Группа с формированием и установкой имплантата по стандартизированному (индивидуальному) образцу.
2. Группа с формированием методики забора и перемещения БГМ с размещенным в ней имплантате из ГАП 99г и ММА.

Методика первоначального доступа к челюстно-лицевой области для исследования была стандартной. Труп укладывался на спину, далее проводился чрез кожный доступ к тканям нижней челюсти. Все доступы выполнялись в эстетически невидимых зонах (по естественным складкам и морщинам). Для забора лоскутов использовались стандартные техники забора лоскутов на питательных сосудах. Все доступы были максимально приближены к используемым в клинической практике [42].

2.4 Статистическая обработка данных

Обработка полученных статистических данных производилась при помощи компьютерной программы STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для исследованных количественных параметров проводили вычисление средних значений и стандартной ошибки среднего. Параметры нормальности распределения показателей в группах определяли используя критерий Колмогорова–Смирнова. При выявлении отклонения распределения от показателей нормы, для анализа применяли ранговый дисперсионный анализ анализ Краскала–Уоллеса, тесты Тьюки и Данна если уровень значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ ПОЛУЧЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты экспериментального исследования

3.1.1. Результаты биомеханического исследования

Результаты исследования мы оценивали по физическим характеристикам для каждой группы исследуемых образцов.

По данным полученным в ходе исследования, было выявлено, что физическое моделирование образцов имплантатов №1 и №2 групп протекает технически проще, чем №3 группы, что связано с отсутствием пластических свойств гранул ГАП 99г без связующего компонента. Введение большего процента ММА в состав композита позволяло добиться лучшей фиксации ГАП 99г в структуре композита, а также существенно повысить его заданные физические характеристики. Однако переизбыток ММА в структуре, повышал гомогенность композита, что влекло к снижению его структурных свойств, приближенных к физиологическим характеристикам костной ткани.

Рассмотрим взаимоотношения, отражающие разницу в механических свойствах костных образцов (модуль прочности), которые также значительно различались в зависимости от зоны забора. На основании полученных данных, нами были выстроены диаграммы.

Общим свойством диаграмм «напряжение-деформация» являлся характерный локальный максимум напряжения с последующим резким его снижением и дальнейшим повышением напряжения при нарастании деформации. Этот максимум был обусловлен первичным образованием продольных микротрещин в образце при достижении критического значения напряжения. Образцы при достижении этого критического напряжения разрушались на две слабо связанные части.

При дальнейшем нагрузке происходило разрушение одной из частей образца, смятие одной из торцевых зон с последующим падением напряжения. Для

каждого из трех групп образцов критическое напряжение составляло в среднем 22.2, 19.8 и 100 МПа соответственно (Рисунок 23, 24, 25). Различия в значениях критического напряжения были связаны с различной структурой исследованных образцов костей: для них характерно различное соотношение трубчатой (более прочной) и губчатой (менее прочной) структур кости. У образцов группы «С» трубчатая часть более развита по сравнению с образцами групп «А» и «В».

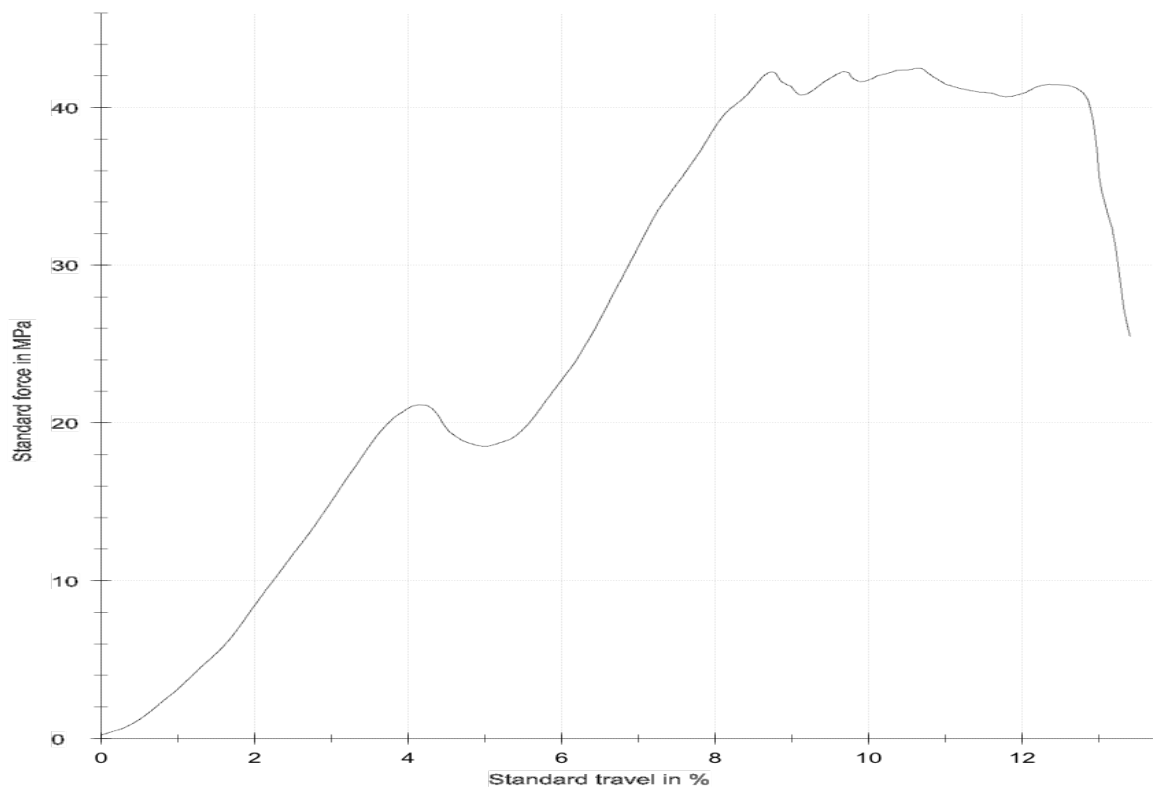


Рисунок 23. Диаграмма напряжение-деформация для образцов кости А.

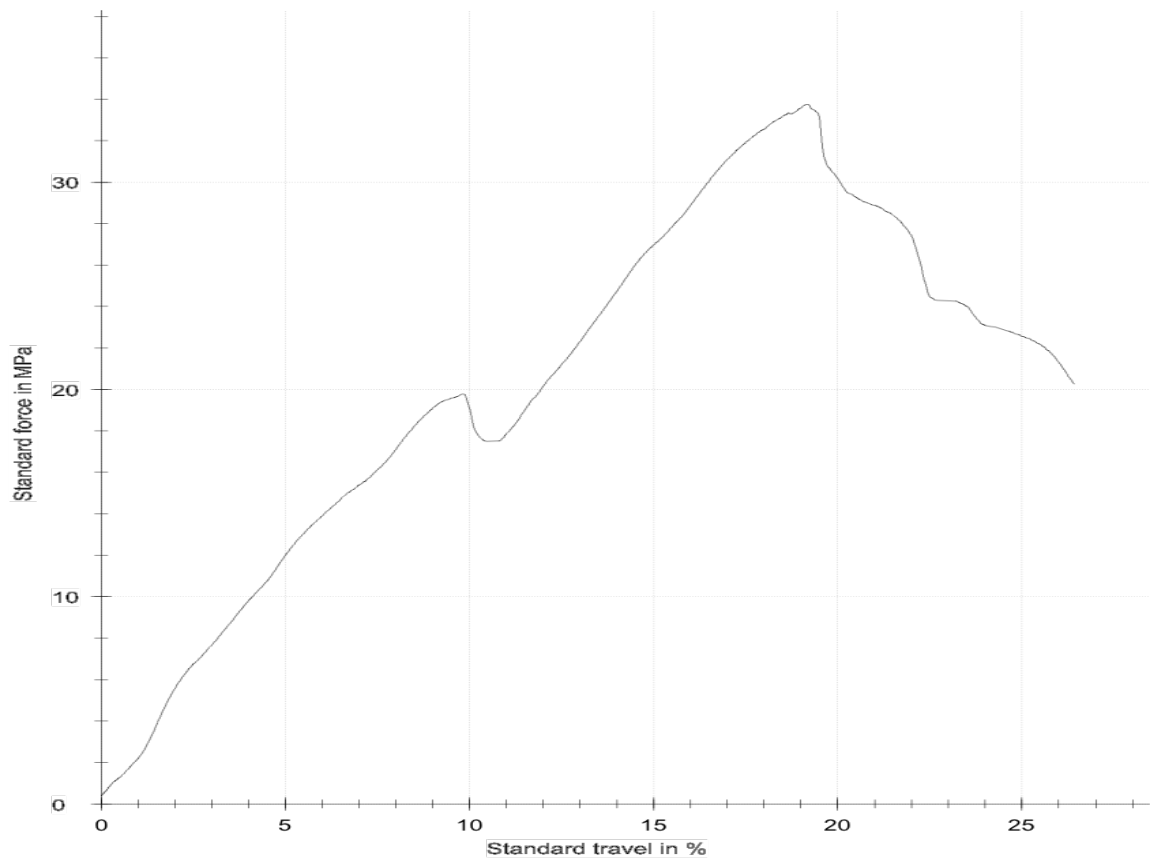


Рисунок 24. Диаграмма напряжение-деформация для образцов кости В.

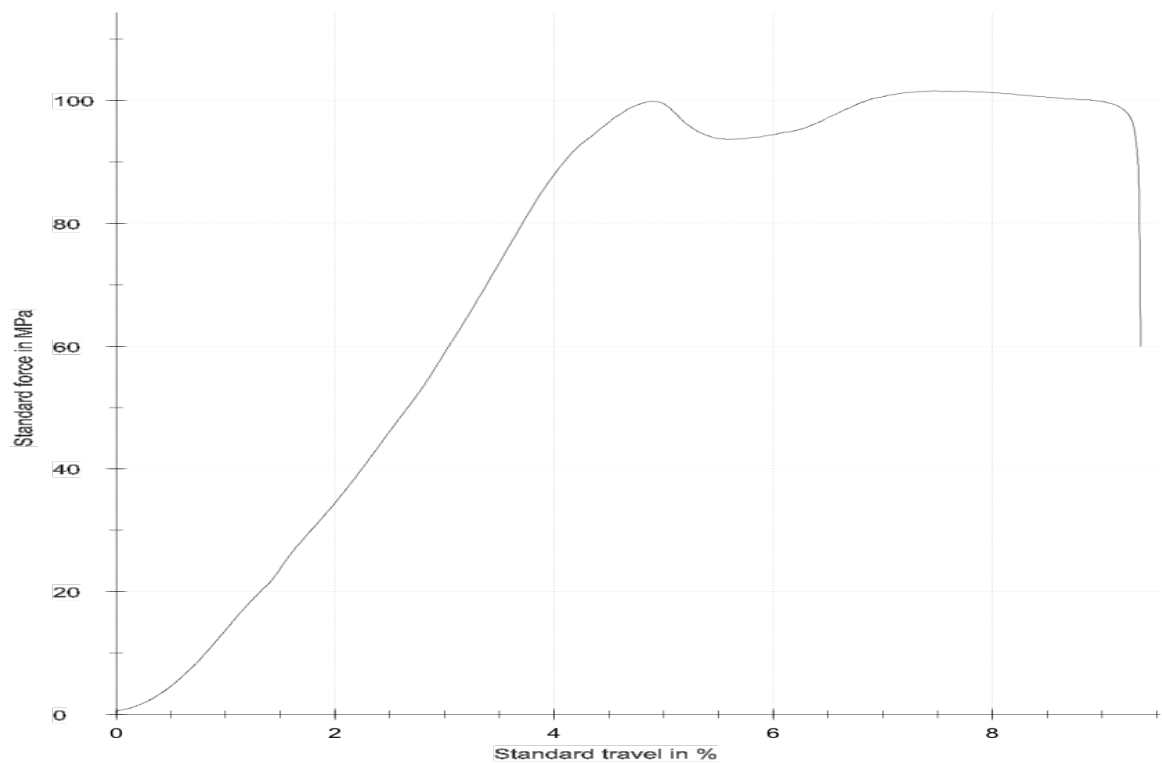


Рисунок 25. Диаграмма напряжение-деформация для образцов кости С.

При проведении исследования биокompозитных образцов были получены данные, на основе которых нами была составлена диаграмма. На первой диаграмме ниже (Рисунок 26), представлено сопоставление сжатия образцов кости с диаграммой композита 70/30 (образец 3). Из представленной ниже диаграмма, хорошо видно, что данный композит обладает повышенными характеристиками жесткости. Прочность образца А (ветвь нижней челюсти), определенная по наибольшему значению напряжения на диаграмме сжатия и сопоставима с пределом текучести композита. Жесткость образца В (тело нижней челюсти) (Рисунок 27) меньше по сравнению с образцом А. При этом предельная деформация существенно выше, тогда как прочность образцов А и В сопоставима.

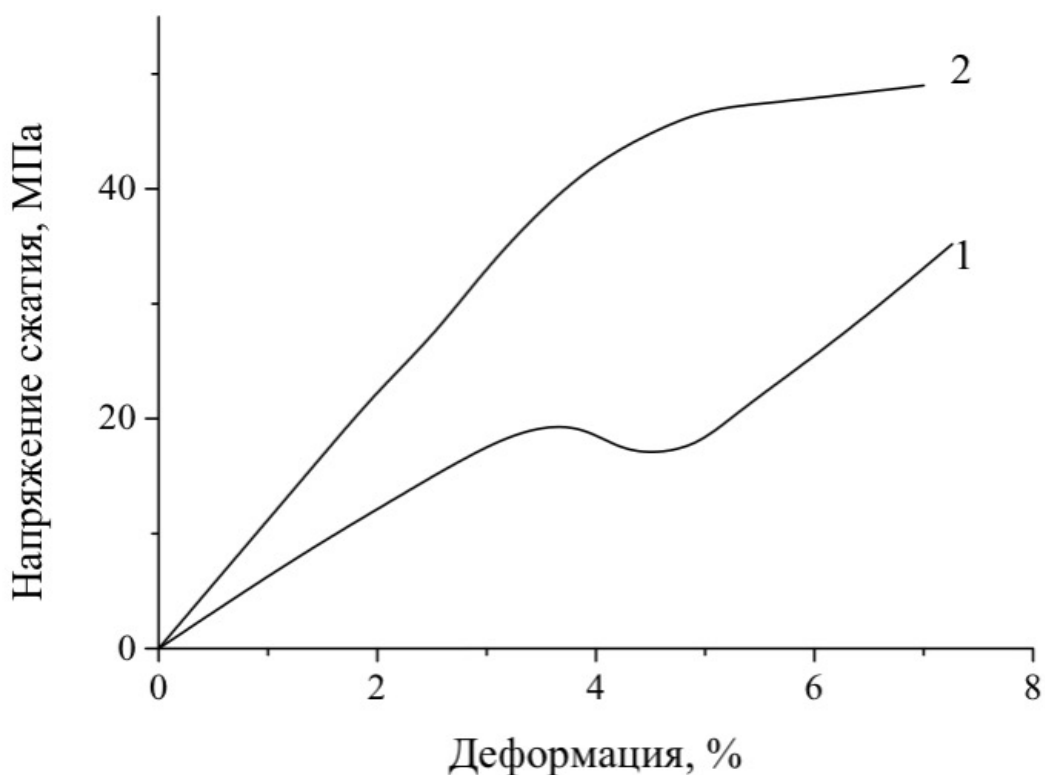


Рисунок 26. Диаграммы сжатия кости и композита: 1 - кость (образцы группы А «ветвь нижней челюсти»), 2 – композит образцов группы №3.

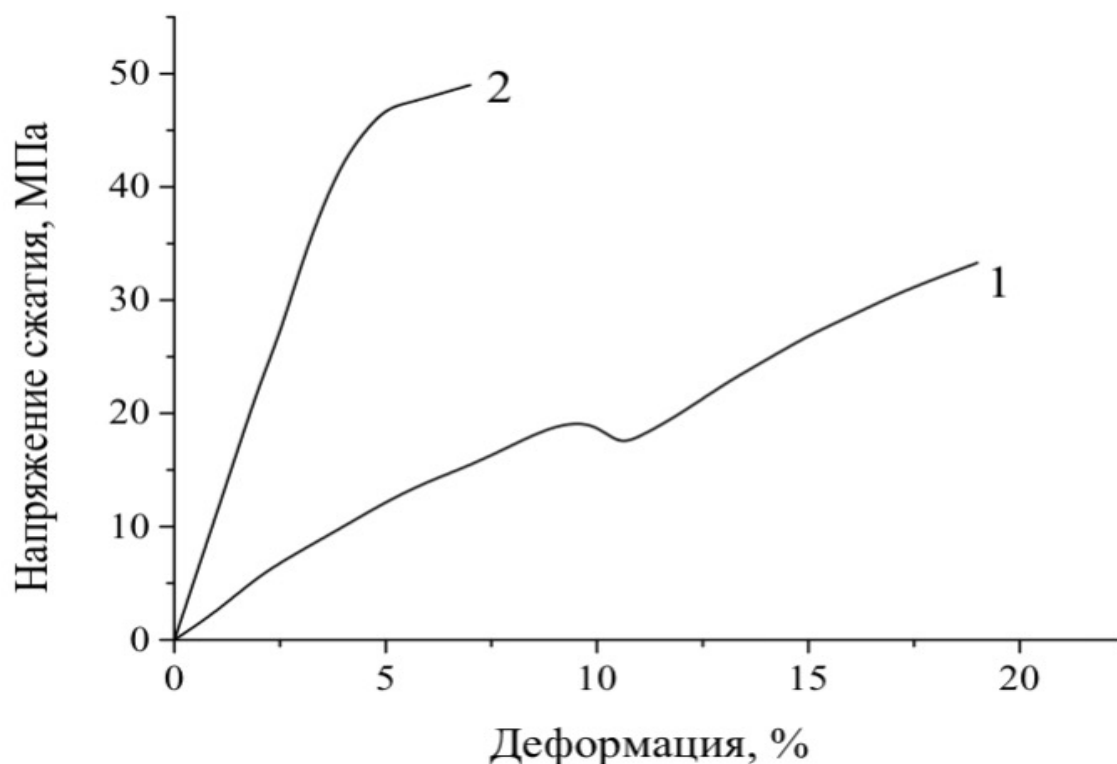


Рисунок 27. Диаграммы сжатия кости и композита: 1 - кость (образцы группы В «тело нижней челюсти»), 2 – композит образцов группы №3.

Образец группы С (угол нижней челюсти) показал прочность и жесткость, существенно превышающие характеристики композита (Рисунок 28). При этом предельная деформация незначительно превышала деформацию, соответствующую предельному напряжению композита.

Образцы также подвергались различной механической обработке, для определения возможности моделирования готового имплантата после его изготовления.

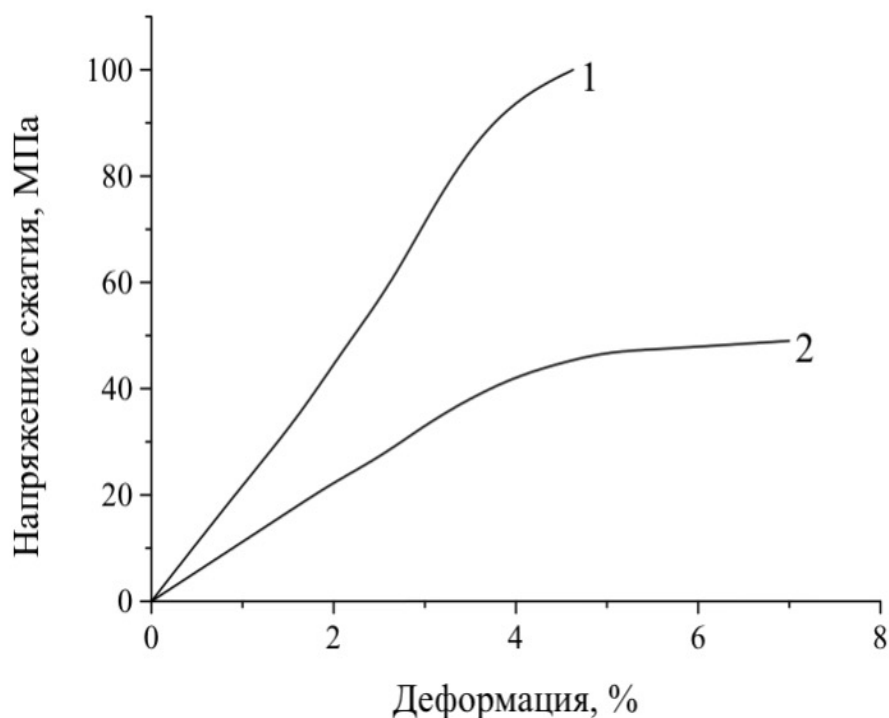


Рисунок 28. Диаграммы сжатия кости и композита: 1 - кость (образцы группы С «угол нижней челюсти»), 2 – композит образцов группы №3.

В ходе различных способов механической обработки образцов групп №1, 2 и 3 (физиодиспенсер, бор) было установлено, что лучше моделируются и меньше крошатся образцы групп №3 и №2 (Рисунок 29). Наибольшими пластическими свойствами обладал образцы группы №3, далее шли образцы №2 и минимальные свойства демонстрировал образцы №1 групп.



Рисунок 29. Механическая обработка образца №3 группы.

Результаты физического исследования по группам образцов, были сведены в единую таблицу (Таблица 2.).

Критерии оценки сравнения выставлялись как удовлетворительные при сохранении структуры (+) и не удовлетворительные при разрушении структуры (-).

Таблица 2. Сводные данные физического исследования образцов.

	Композит (ГАП 99г\ММА)			Кость нижней челюсти		
	<i>Группа №1 (30/70)</i>	<i>Группа №2 (50/50)</i>	<i>Группа №3 (70/30)</i>	<i>Группа А</i>	<i>Группа В</i>	<i>Группа С</i>
<i>Прочность</i>	-	-	+	-	-	++
<i>Механическая обработка</i>	-	-	+	-	-	-
<i>Сжатие</i>	КЗ 49.0 кПа	КЗ 11.2 кПа	КЗ 10.0 кПа	КЗ 19.8 кПа	КЗ 22.2 кПа	КЗ 100 кПа
<i>Функция</i>	-	-	+	+	+	+

3.2. Результаты исследования *in vivo*

3.2.1. Результаты гистологического исследования

Результаты гистологического исследования

Структурные изменения по типу неоостеогенеза особенно ярко были выражены у животных с имплантатами образцов группы №3. На 14 сутки, после проведенной имплантации, в окружающих тканях – мышечной, жировой, соединительной, а также в тканях, имеющих непосредственный контакт с имплантатом, то есть в зоне костного дефекта, отмечалось развитие лимфоцитарного инфильтрата. Фоном для данного процесса служила деструктивная соединительная ткань, пропитанная серозным экссудатом. Далее можно проследить наличие слоя волокнисто-соединительной ткани, заполнившей пространство между имплантатом и костным краем дефекта. Клеточный состав в данной области был представлен веретенообразными фибробластно-подобными клетками. На костной поверхности, часть клеток

подверглась трансформации – появлялись полигональные клетки, остеобластоподобного типа (Рисунок 30).

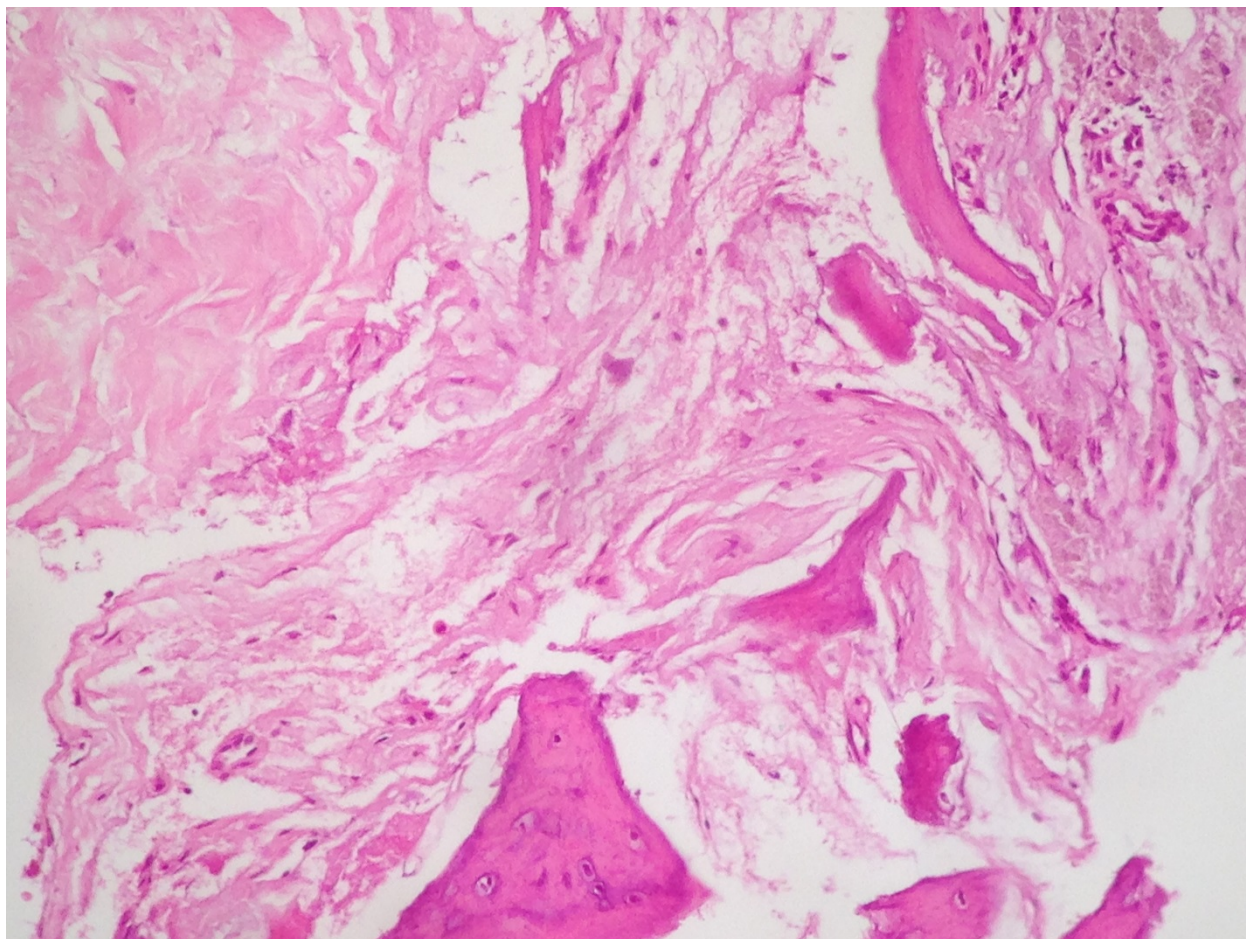


Рисунок 30. Обнаруживается наличие слоя волокнисто-соединительной ткани, заполнившей пространство между имплантатом и костным краем дефекта. Ув. x100. Окраска гематоксилином и эозином.

Также отмечалось наличие островков оксифильного гомогенного вещества - остеоида, который имеет признаки дифференцировки в новые костные балки. Особенно интенсивно этот процесс протекал в собственной кости при формировании первичной костной мозоли, менее интенсивно в надкостнице. Это позволило судить о появлении признаков неоостеогенеза (Рисунок 31).

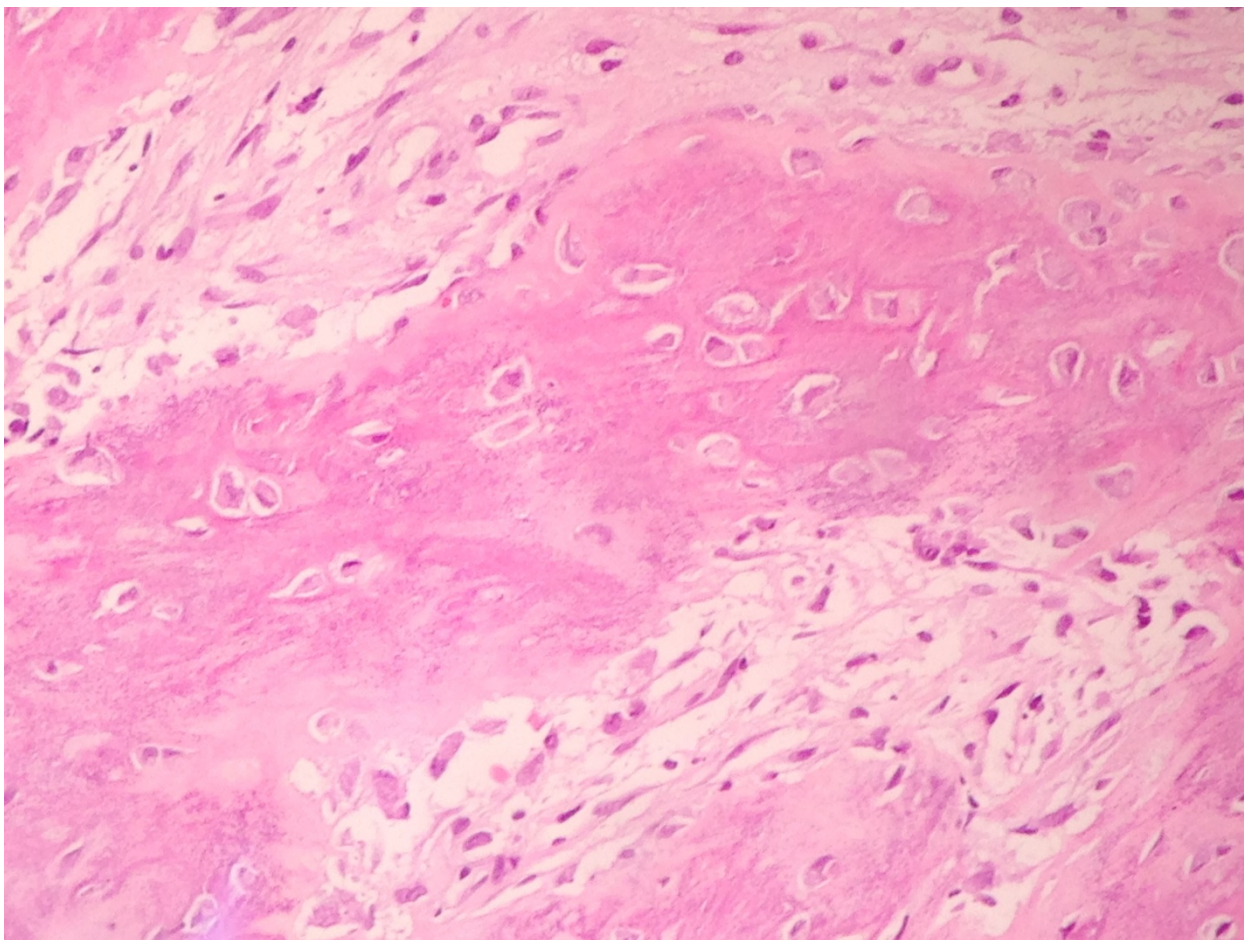


Рисунок 31. Признаки неостеогенеза с наличием масс остеоида и повышенной клеточностью окружающей волокнистой ткани. Ув. x200. Окраска гематоксилином и эозином.

На 30 сутки, после операции, наблюдалась деструкция ГАП в структуре имплантата по его периферии, с образованием микропор. Образованные поры были заполнены молодой рыхлой соединительной тканью, с ее обильной васкуляризацией и образованием молодых костных балок, что также подтверждало признаки неостеогенеза. Вдоль костного края отмечалось наличие слоя клеточно-волокнистой соединительной ткани, построенной из пучков коллагеновых волокон с примесью фибробластов (Рисунок 32).

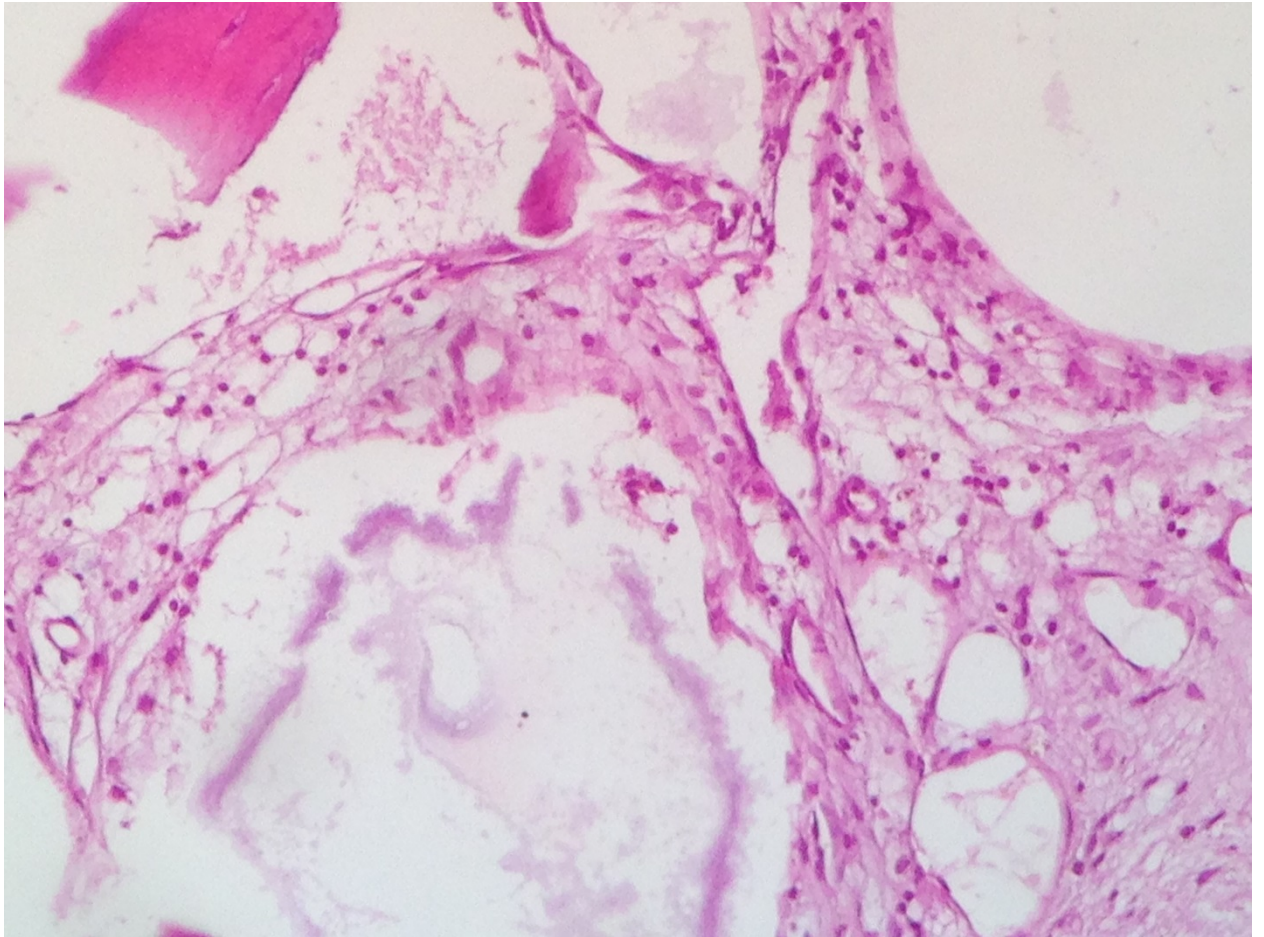


Рисунок 32. Образование микропор, окруженных рыхлой волокнистой тканью и рассеянной лимфо-гистиоцитарной инфильтрацией. Ув. x200. Окраска гематоксилином и эозином.

Через 60 дней после операции: отмечалось продолжение формирования тканевых структур с образованием пористости в местах деструкции ГАП в композите, прослеживались системы канальцев, заполненные клеточными элементами (Рисунок 33).

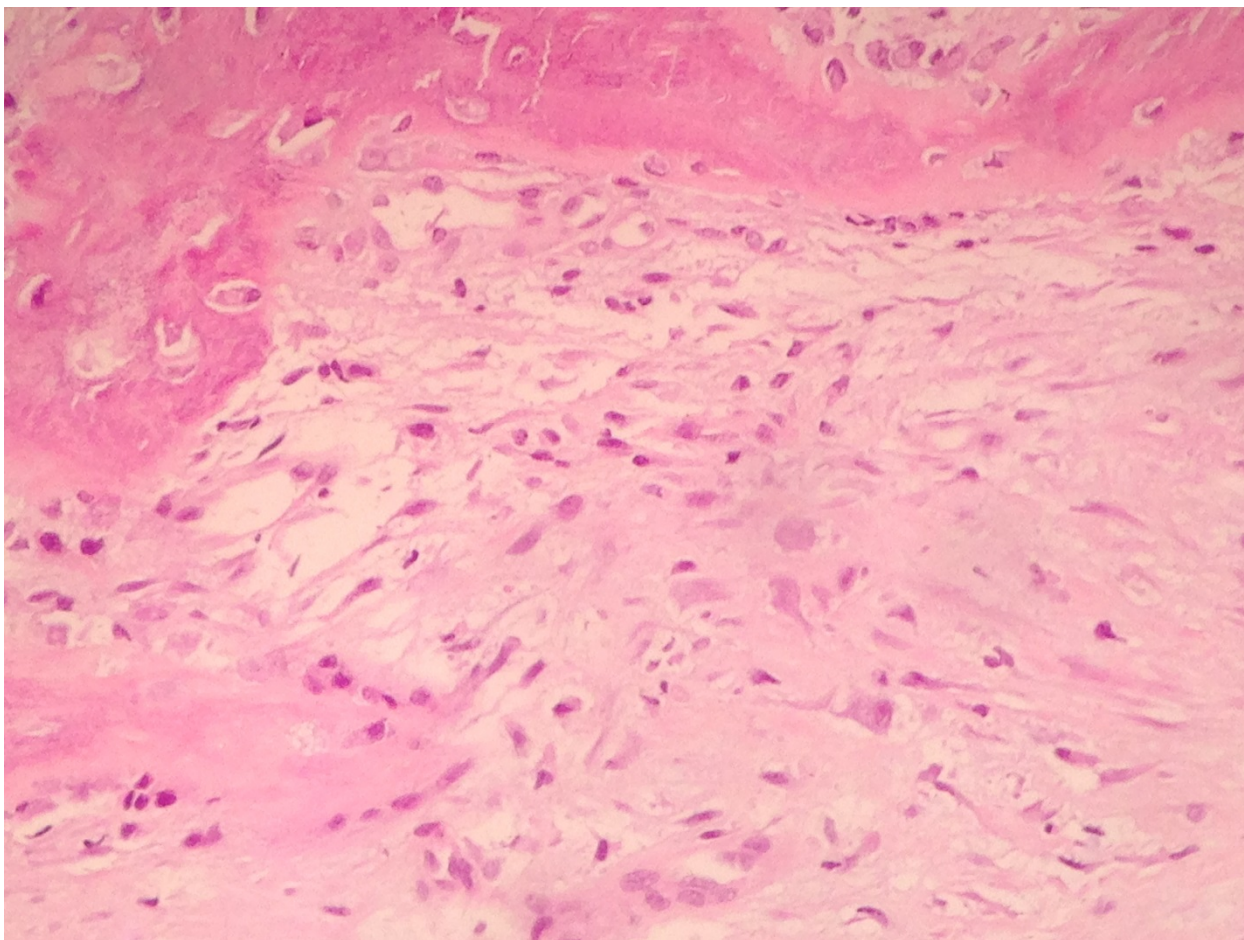


Рисунок 33. Образование молодой рыхлой соединительной с признаками неоостеогенеза и образованием молодых костных балок. Ув. x200. Окраска гематоксилином и эозином.

Между имплантатом и костью отмечалась прослойка из волокнисто-клеточной соединительной ткани с расширенными кровеносными сосудами, что можно характеризовать как сформированную костную мозоль (Рисунок 34).

По истечении 90 дней, после операции, у некоторых групп экспериментальных животных, отмечалось заполнение образованных пор имплантата рыхлой соединительной тканью, формирующей каркас разной степени выраженности. В центральных порах отмечалось достаточное количество соединительной ткани, для их плотного заполнения.

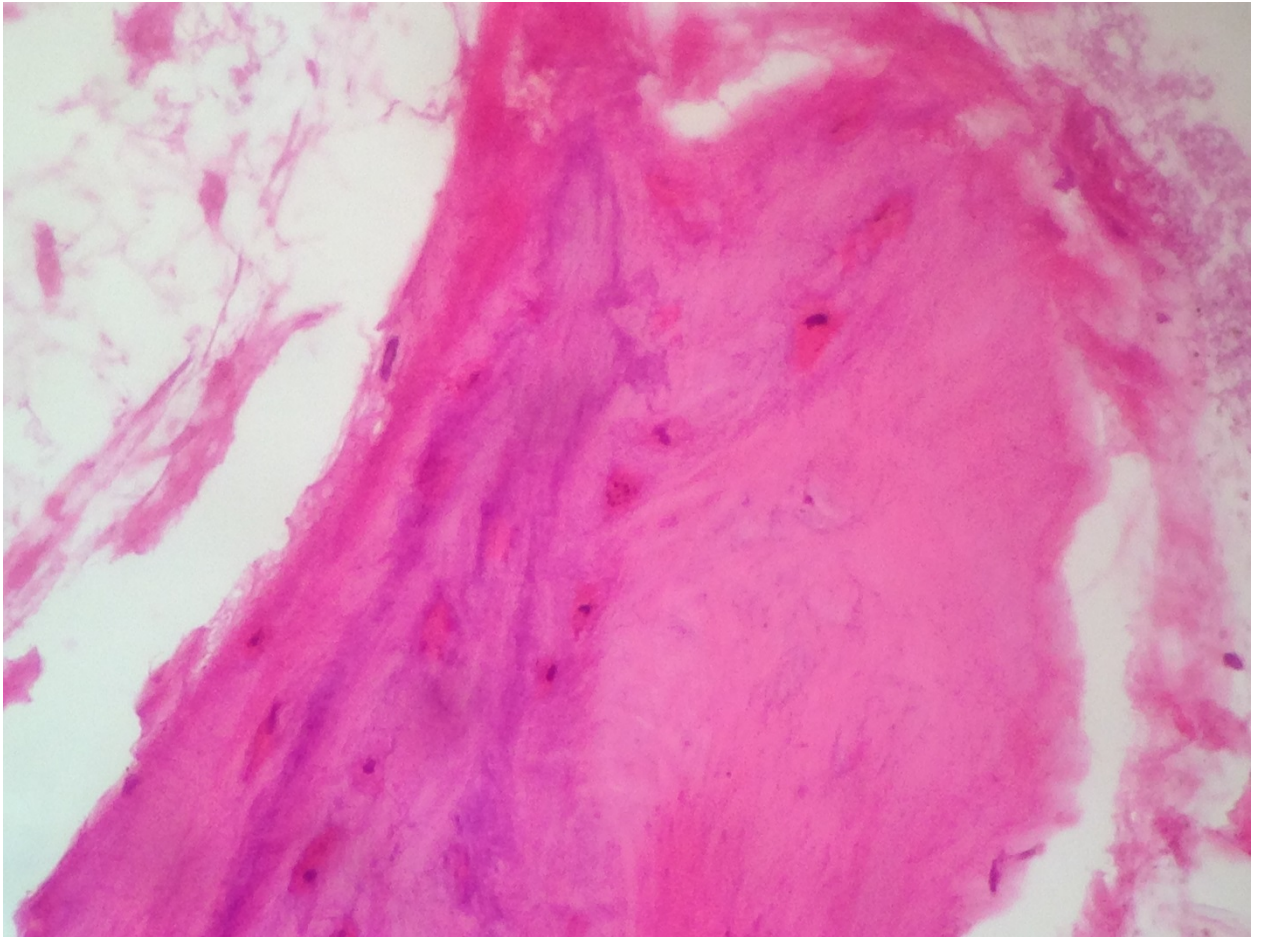


Рисунок 34. Признаки неостеогенеза в зоне введения композиционного материала. Ув. x200. Окраска гематоксилином и эозином.

Стоит отметить, что все сосуды в данной области были тонкостенными. Также определялось наличие коллагеновых структур различной степени зрелости, с примесью дифференцированных жировых и дендритных клеток. Наблюдались явления неостеогенеза в порах имплантата, с образованием соединительнотканых структур с костными балками или полноценной костной тканью (Рисунок 35). Очаги рассасывания эндооста были выражены слабо.

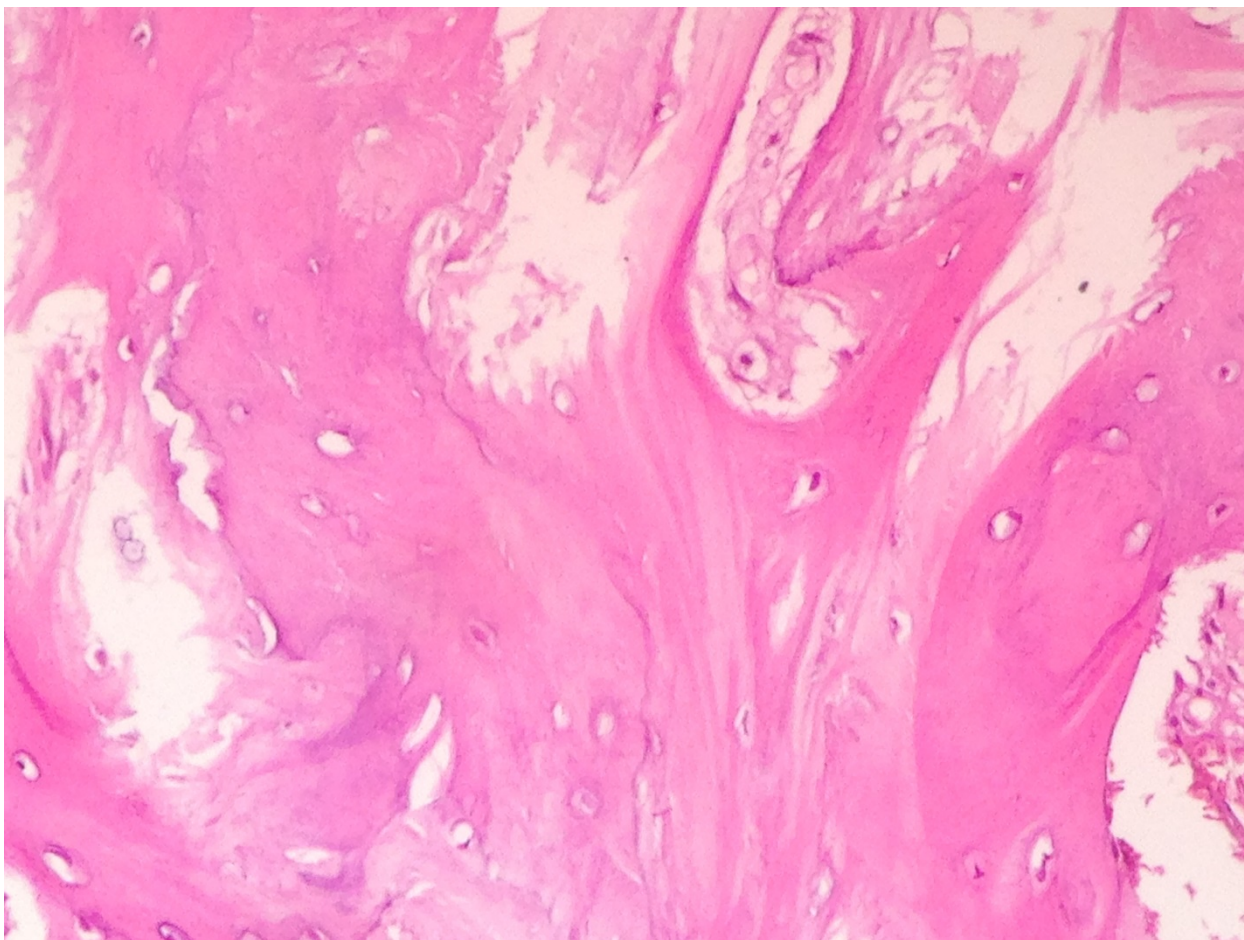


Рисунок 35. Костные балки различной формы с наличием дефектом и мелкими костно-мозговыми пространствами. Ув. x100. Окраска гематоксилином и эозином.

Регенеративные изменения образцах №1 и №2 групп были слабо выражены, так как количество пор в материале было минимальным. Основные изменения остановились на формировании соединительно-тканной капсулы. Признаки васкуляризации интегрированной соединительной ткани в имплантат определялись малозначительно или не определялись вовсе (Рисунок 36).

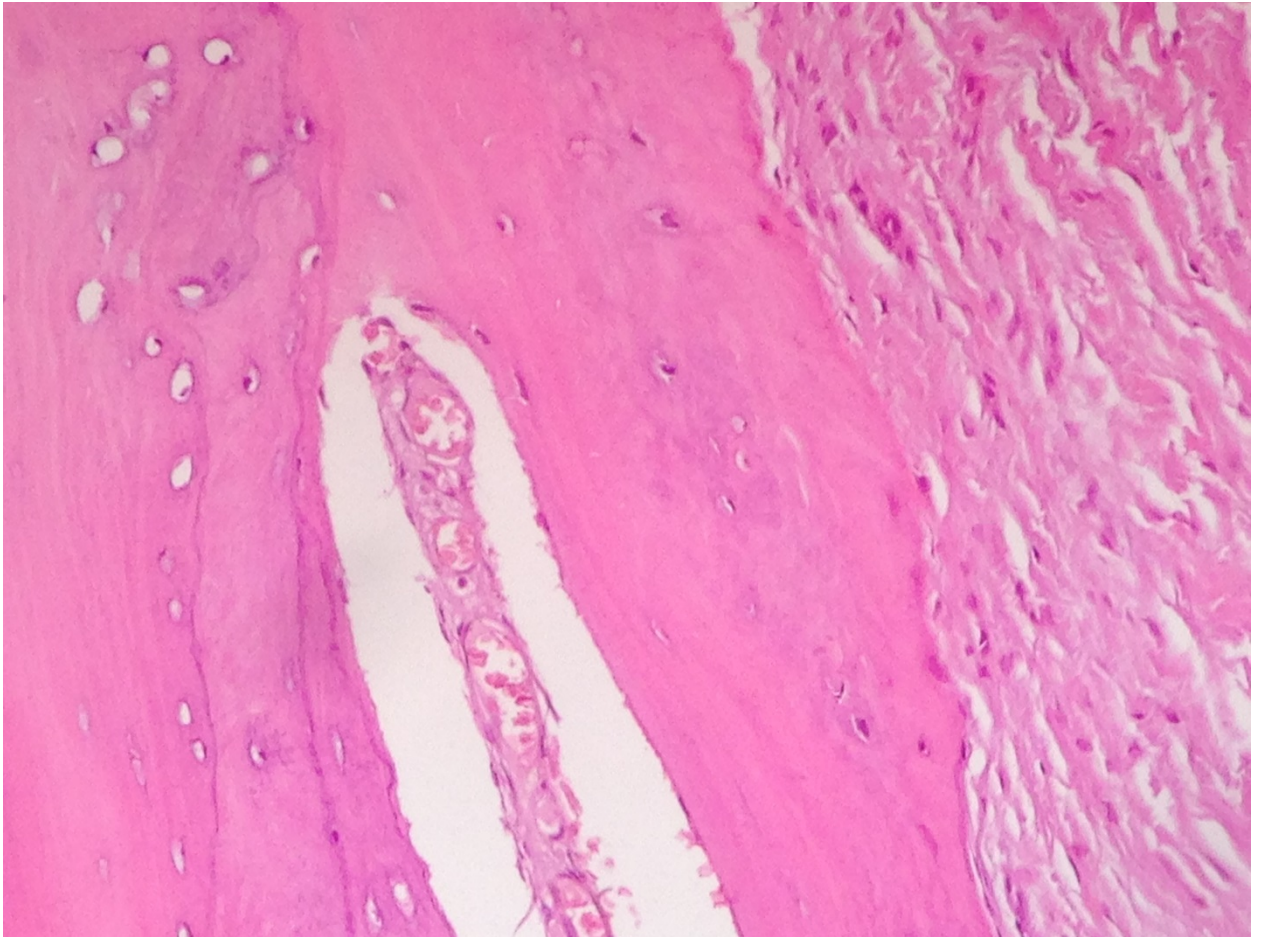


Рисунок 36. Костные балки с полнокровными капиллярами в костно-мозговых пространствах и компактным расположением окружающей коллагенизированной соединительной ткани вокруг имплантата с минимальной инвазией в его структуру. Ув. x100. Окраска гематоксилином и эозином.

В образцах №3 группы, отмечались признаки васкуляризации соединительнотканного компонента по периферии имплантата, с формированием полостей в его центральной части. Замещение центральной части соединительной тканью произошло частично. (Рисунок 37).

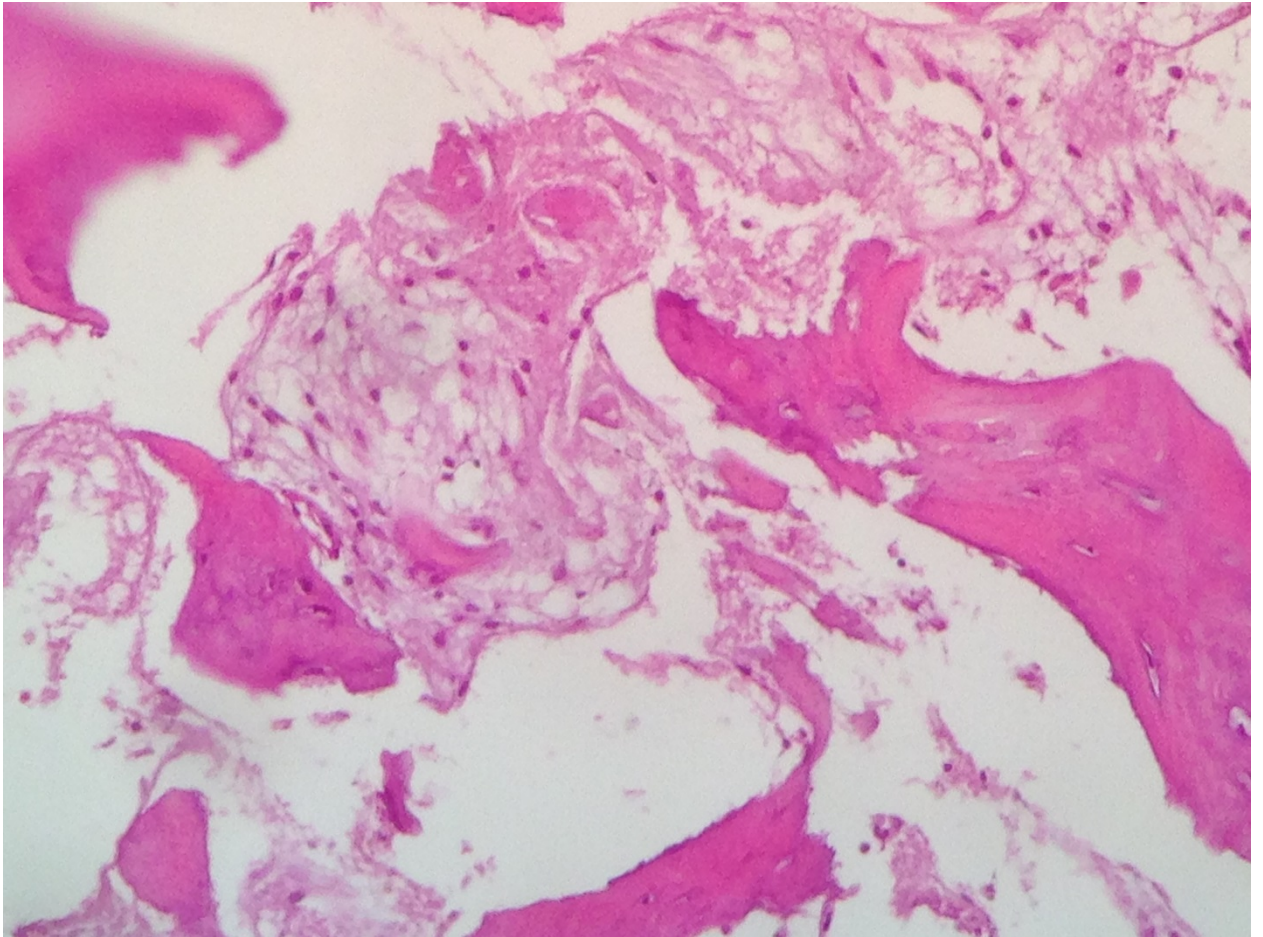


Рисунок 37. Признаки васкуляризации соединительнотканного компонента по периферии имплантата с наличием полостей в центральных отделах. Ув. x100. Окраска гематоксилином и эозином.

Стоит отметить, что в группе с физиологическим неоостеогенезом, без внедрения имплантата, после проведения остеосинтеза, отмечался физиологический процесс неоостеосинтеза. К 90 дню, отмечалась обильная васкуляризация костной мозоли, с формированием коллагеновых структур различной степени зрелости и с образованием соединительнотканых структур и костных балок (Рисунок 38).

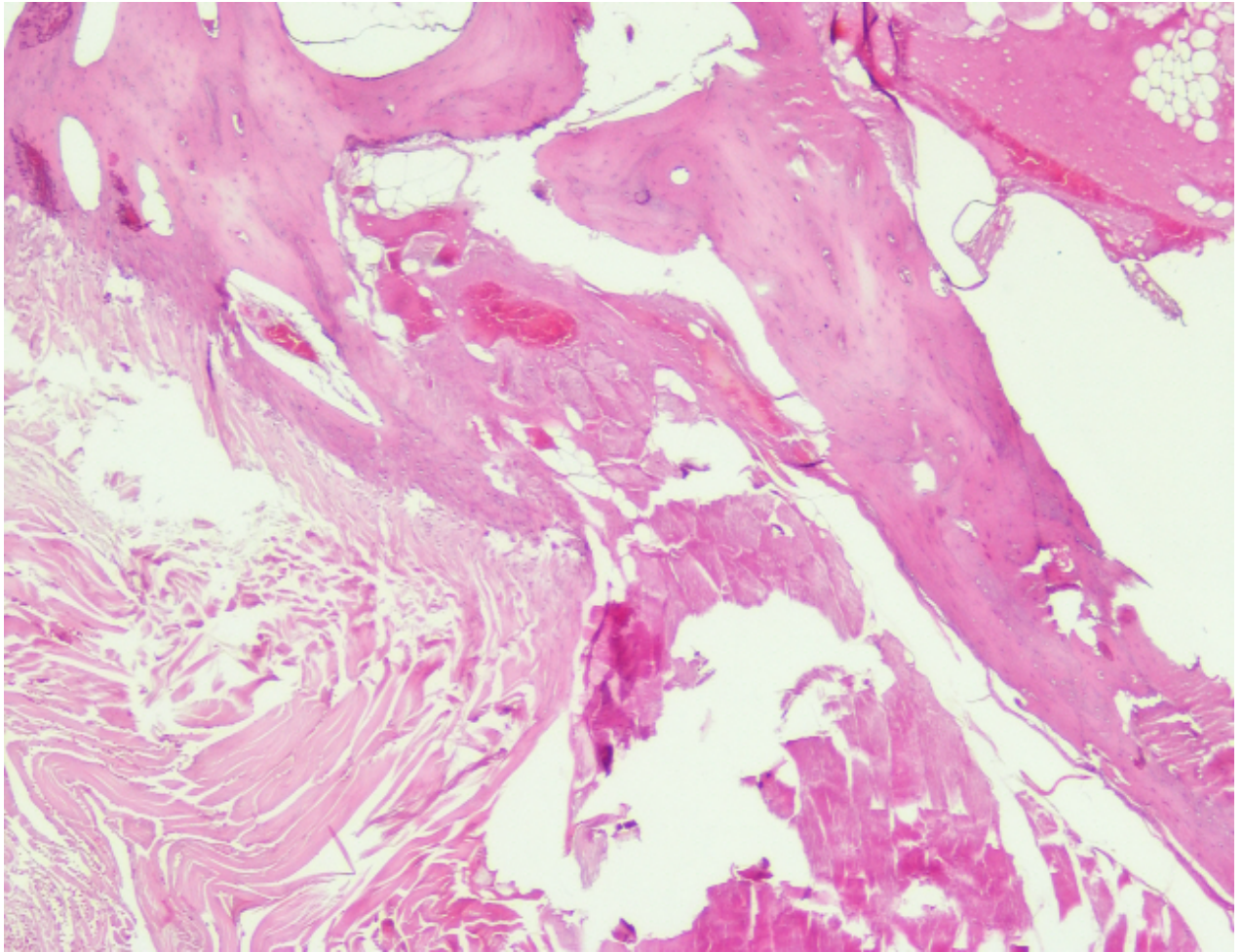


Рисунок 38. Признаки васкуляризации соединительнотканного компонента с наличием формирующихся костных бвлок. Ув. x100. Окраска гематоксилином и эозином.

Результаты гистологического исследования были сведены в единую таблицу (Таблица 3).

Для оценки результативности рассматривали такие параметры как васкуляризация имплантата, формирование костных балок и соединительнотканых элементов и замещение структуры имплантата (его ГАП 99г состоящей). Сравнение было количественным в зависимости от наличия или отсутствия того или иного элемента анализа.

Таблица 3. Сводные данные физического исследования образцов.

	Композит (ГАП 99г\ММА)			Кость нижней челюсти
	Группа №1 (30/70)	Группа №2 (50/50)	Группа №3 (70/30)	Без инородного материала
Количество	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	3 (100%)
Васкуляризация	2 (20%)	6 (60%)	10 (100%)	3 (100%)
Формирование костных балок	1 (10%)	4 (40%)	10 (100%)	3 (100%)
Замещение структуры имплантата	0 (0%)	4 (40%)	8 (80%)	3 (100%)

3.3. Результаты топографо-анатомического исследования

В условиях топографо-анатомического исследования, проводимого в морге, были разработаны и усовершенствованы методики реконструктивно-пластических операций челюстно-лицевой области с формированием методики забора и перемещения БГМ с размещенным в ней имплантате из ГАП 99г и ММА и с установкой имплантата по стандартизированному (индивидуальному) образцу.

Забор трансплантата и его размещение в реципиентной зоне производили по усовершенствованной нами методике, представленной в патенте.

Для создания формы лоскута при его фиксации в область челюстно-лицевого дефекта проводилось погружение индивидуального имплантата из

предложенного композита в сформированный «карман» трансплантата. Забор трансплантата осуществляли в области большой грудной мышцы.

Техника хирургического вмешательства при топографо-анатомическом исследовании.

Положение предполагаемого пациента лежа на спине, под лопатки подложен валик, голова повернута в область противоположную дефекту. После обработки операционного поля и полости рта растворами антисептиков, наносили предварительную разметку боковой поверхности шеи, поднижнечелюстной и подподбородочной областях. Также от верхней трети боковой поверхности шеи ключицы, а также на передней поверхности грудной клетки в проекции большой грудной мышцы с кожной площадкой.

По предварительной разметке производили разрез в поднижнечелюстной области и боковой поверхности шеи. Рассекали кожу, подкожно-жировую клетчатку, подкожную мышцу. Далее проводили сепарацию, с последующим отведением в сторону мягких тканей в области нижней челюсти. Также производили параллельный разрез по преддверию полости рта через ретромолярную область с переходом в область крыло-челюстной складки с иссечением слизистой верхнего этажа дна полости рта. Остальные ткани отводили в сторону, проводили отсечение надкостницы от костной ткани нижней челюсти по средней линии до угла нижней челюсти. Из подчелюстного доступа по средней линии намечали зону остеотомии.

Далее проводили резекцию нижней челюсти с экзартикуляцией в едином блоке с пораженной слизистой верхнего этажа дна полости рта. После удаления фрагмента проводили лимфаденэктомию I и II групп лимфатических узлов с удалением поднижнечелюстной слюнной железы.

С учетом предварительной разметки, проводили разрез в проекции большой грудной мышцы одноименной стороны. Рассекали кожу, подкожно-жировую клетчатку, лоскуты сепарировали и отводили в сторону (Рисунок 39).

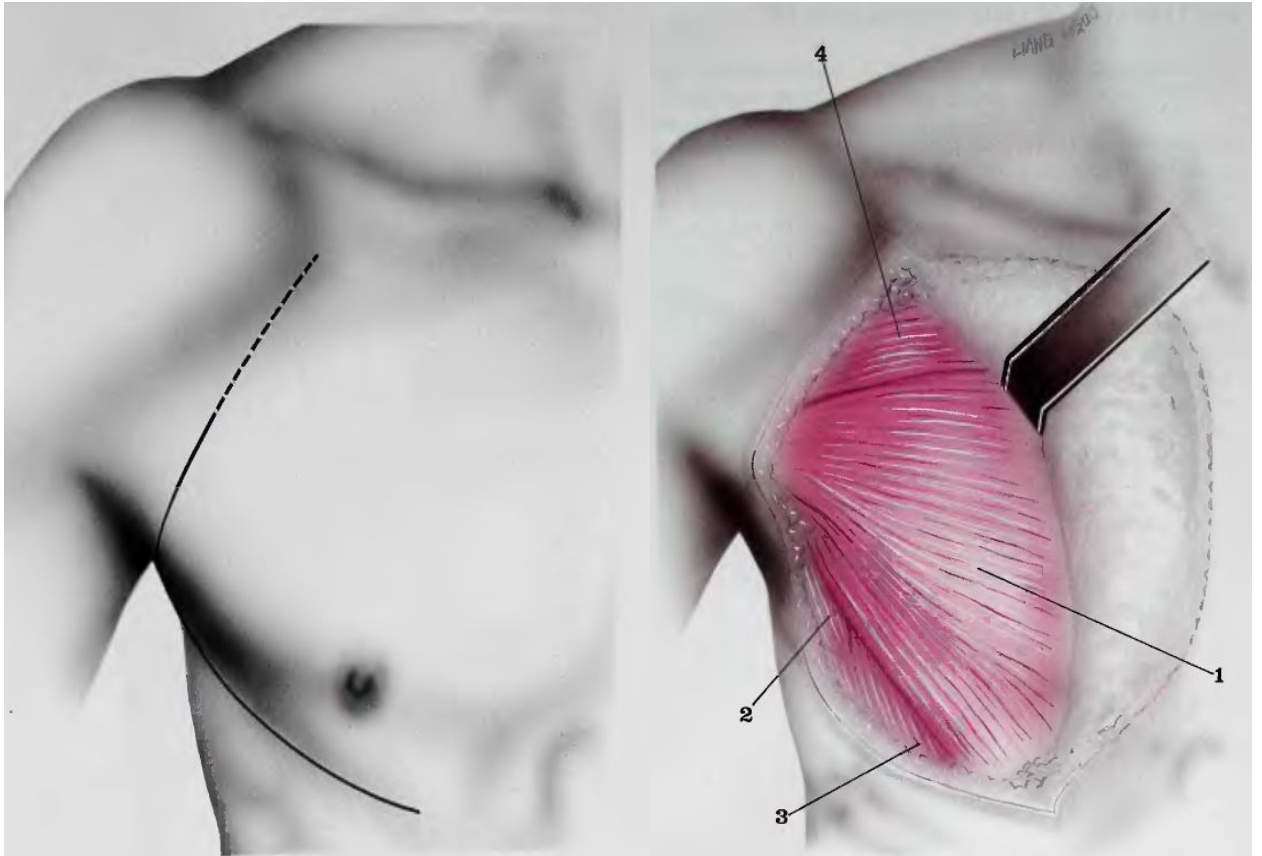


Рисунок 39. Разметка операционного поля – области забора трансплантата из большой грудной мышцы. Доступ к большой грудной мышце- дельто-пекторальному пучку: 1- большая грудная мышца; 2- передняя зубчатая мышца; 3- наружная косая мышца; 4- головка мышцы, прикрепляющаяся к ключице [65].

На мышце выполняли разметку с учетом размера дефекта. Острым дотупом формировали мышечный лоскут согласно разметке, учитывая анатомические особенности данной зоны и архитектонику сосудов, питающих большую грудную мышцу (Рисунок 40).

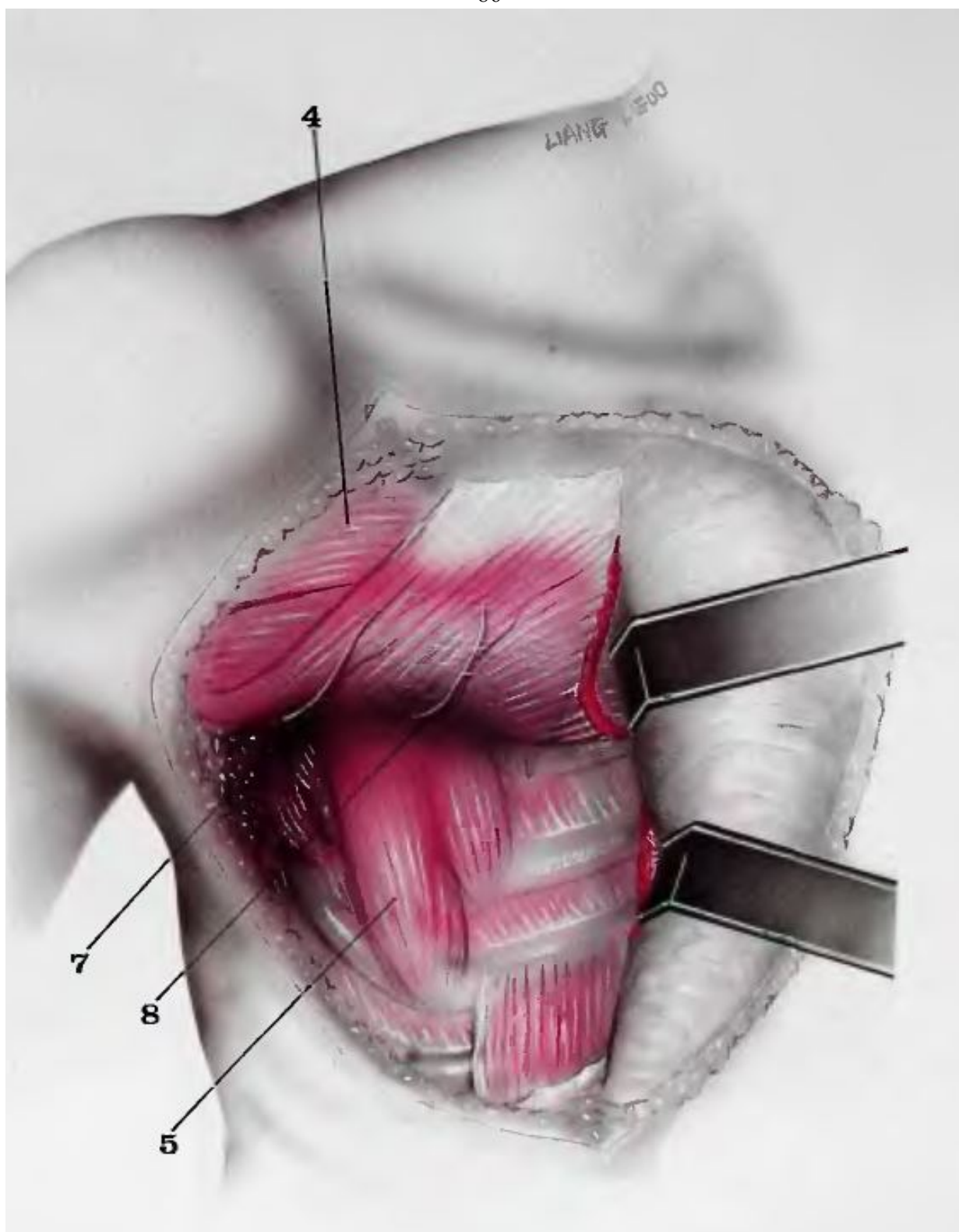


Рисунок 40. Формирование мышечного лоскута необходимого размера:

4- головка мышцы, прикрепляющаяся к ключице;

5- малая грудная мышца;

7- латеральные грудные артерия и вена, медиальный грудной нерв;

8 – грудноакромиальные артерия и вена, латеральный грудной нерв [65].

В сформированный мышечный лоскут с латерального края мышцы создавали хирургический карман, в который помещали эндопротез до проекции угла нижней челюсти с разворотом и продвижением его в толще мышцы на 110 градусов в перпендикулярной плоскости.

Далее подготовленный пластический материал перемещали от ветви к телу в область дефекта с учетом восстановления анатомических и функциональных особенностей нижней челюсти.

Одной стороной индивидуальный имплантат помещали в область суставной поверхности ВНЧС (височно-нижнечелюстного сустава), другой стороной к остаточному фрагменту нижней челюсти в область линии остеотомии в едином комплексе с большой грудной мышцей, и фиксировали костным швом с последующим наложением глухих швов на мышечные волокна. Накладывали швы на кожу.

Для демонстрации техники операции рассмотрим пример топографо-анатомического исследования.

Проводилось моделирование изображения с последующим изготовлением стереолитографической модели пациента, для замещения дефекта из биокompозита образца №3. (Рисунок 41, 42).

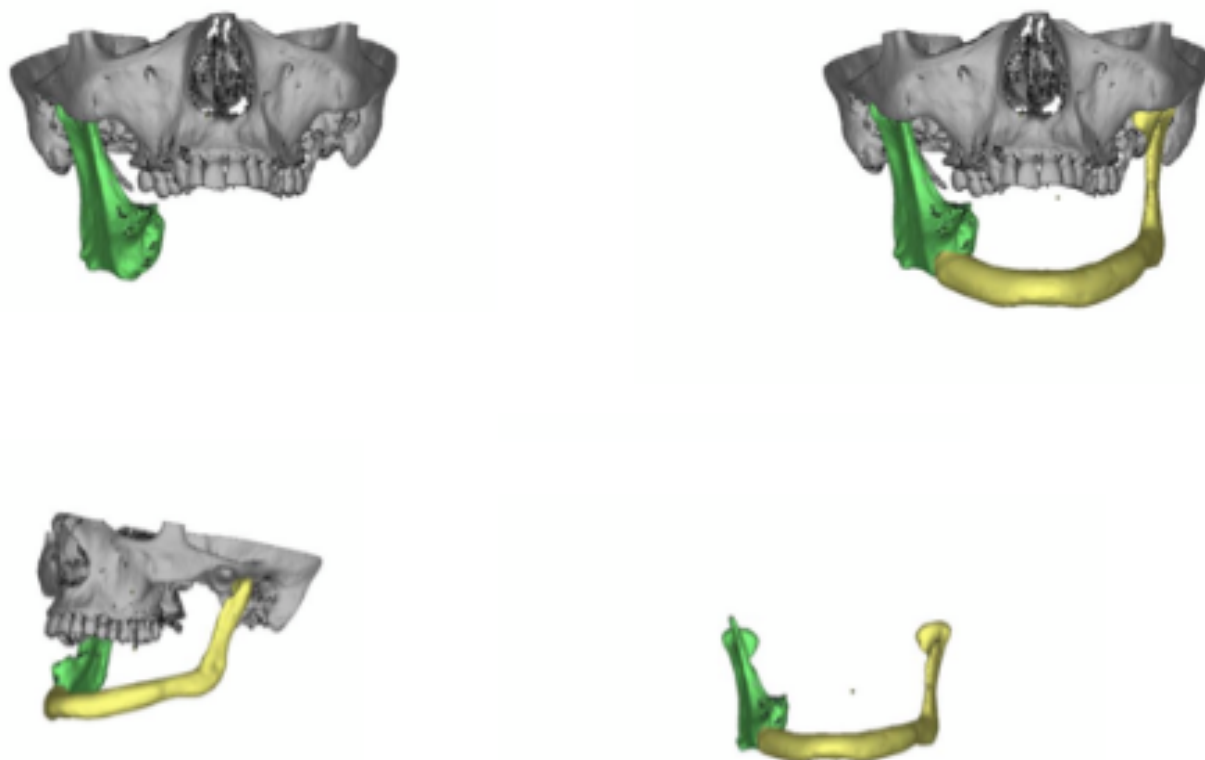


Рисунок 41. Реконструкция изображения челюсти пациента для топографо-анатомического исследования по данным МСКТ исследования с выделением зоны остеотомии и сформированным трансплантатом в зоне дефекта нижней челюсти.

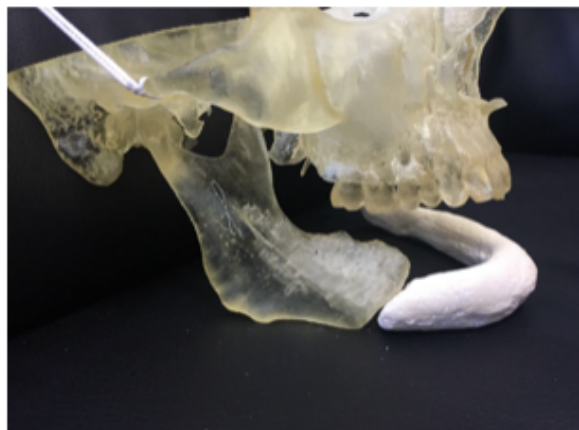
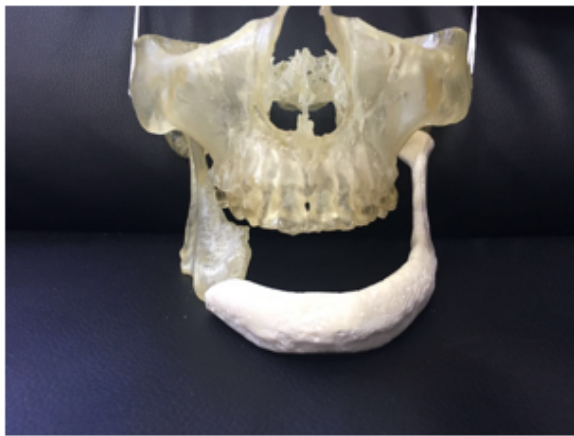


Рисунок 42. Стереолитографическая модель и изготовленным имплантатом в зоне дефекта нижней челюсти.

Далее проводили разметку операционного поля: зоны резекции и донорской зоны, в области забора кожно-мышечного трансплантата на сосудистой ножке (Рисунок 43).



Рисунок 43. Разметка области забора кожно-мышечного трансплантата.

Проводили резекцию нижней челюсти с лимфаденэктомией на «пораженной» стороне с подготовкой ложа для имплантата и перемещенного лоскута (Рисунок 44).



Рисунок 44. Резекция нижней челюсти.

Далее формировали кожно-мышечный лоскут, после чего формировали «карман» и помещали в него подготовленный имплантат из композита (Рисунок 45).



Рисунок 45. Вид выделенного торакального лоскута с погружением индивидуального имплантат в область реципиентной зоны на нижней челюсти.

Сформированный торакальный лоскут, окутывающий композитный имплантат, размещали в области резекции. Далее, проводили его фиксацию в реципиентов зоне, формировали сосудистые анастомозы (Рисунок 46). На кожу накладывались узловые швы.



Рисунок 46. Перемещение торакального лоскута и его фиксация в области нижней челюсти совместно с эндопротезом.

Также, считаем необходимым рассмотреть особенности применения имплантата в первой группе топографо-анатомического исследования, с формированием и установкой имплантата по стандартизированному (индивидуальному) образцу.

Группа с формированием методики забора и перемещения БГМ с размещенным в ней имплантате из ГАП 99г и ММА.

Моделирование стериолитографической модели с этапным планированием операции происходило по описанной ранее схеме. Наибольшие сложности вызывали так называемые ограниченные дефекты, в силу сохранности

большого массива собственных тканей, а также для перераспределения нагрузки на имплантат в послеоперационном периоде. Поэтому, нами было принято решение, о целесообразности двойного крепления, что создавало дополнительную опорную функцию.

По предварительной разметке, согласно изготовленному шаблону, осуществляли доступ к телу нижней челюсти (Рисунок 47). После чего формировали ограниченный дефект нижней челюсти по заранее изготовленным шаблонам.



Рисунок 47. Формирование поднижнечелюстного доступа к телу нижней челюсти.

В зону сформированного дефекта, помещали изготовленный имплантат, после чего проводилась его фиксация (Рисунок 48).



Рисунок 48. Фиксация имплантата в зоне сформированного ограниченного дефекта нижней челюсти.

Необходимо обратить внимание, на точность краевого прилегания костного края как имплантата при формирование двойной линии фиксации при помощи

мини пластин. Подобного рода фиксация, при использовании разработанного биокомпозита, необходима, в силу его физических характеристик.

Далее рана герметично, послойно ушивалась узловыми швами (Рисунок 49).



Рисунок 49. Герметичное ушивание раны.

3.3.1 Результаты лучевого исследования

В послеоперационном периоде лучевые методы исследования проводили на сроки 14 и 30 сутки после операции для контроля позиции индивидуального имплантата из композита, что позволяла контрастность последнего.

У всех экспериментальных животных в послеоперационном периоде отмечалось стабильное положение имплантата, без его смещения.

Зрительное восприятие контрастного не цветного изображения существенно ограничены, что позволяет выявлять изменения на снимке в структуре

исследуемой костной ткани, при исходных характеристиках деминерализации 20-30 % от нормы. Это значительно препятствовало объективной оценке репаративных процессов в послеоперационных костных дефектах.

Цветовая дешифровка снимков исследования проводилась в аналоговом режиме. Проведение данного исследования значительно повышало информативность исследования, об участках регенерирующей и уплотняющейся костной ткани в зоне дефекта и эволюцию материала, obtурирующего костный дефект (Рисунок 50).



Рисунок 50. Контрольное МСКТ экспериментального животного на 30 суток.

Сложность данного исследования заключалась в различии величины челюстей опытных животных, что не позволяет говорить о его полной стандартизации. Восприятие цветовой плотности в области замещенного дефекта на снимках исследования, в пределах топографо-анатомической зоны эксперимента, по сравнению с фрагментом неизменной костной ткани, ближайшего к дефекту, позволило судить о происходящих процессах неоостеогенеза.

Для этого мы условно выделили несколько точек отделов дефекта:

1. Костный край дефекта
2. Периферический край дефекта
3. Центральная зона дефекта

Для стандартизации, нами была принята контрольная точка, которая характеризовалась оптической плотностью неизменной костной ткани - 100 % минерализация.

На основании полученных данных, (Таблица 4), можно сделать вывод, что центральная зона практически не изменяла цветовой плотности, за счет рентгеновской плотности самого имплантата. В периферическом и краевом отделах дефекта, остеоинтеграция зависела от состава имплантата. Все изменения соответствуют данным гистологического исследования по срокам.

Таблица 4. Сводные данные лучевого исследования образцов на 30е сутки.

	<i>Композит (ГАП 99г\ММА)</i>			<i>Кость нижней челюсти</i>
	Группа №1 (30/70)	Группа №2 (50/50)	Группа №3 (70/30)	Без инородного материала
<i>Количество</i>	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	3 (100%)
<i>Костный край дефекта</i>	2 (20%)	5 (50%)	10 (100%)	3 (100%)
<i>Периферический край дефекта</i>	2 (20%)	7 (70%)	10 (100%)	3 (100%)
<i>Центральная зона дефекта</i>	10 (100%)	2 (20%)	8 (80%)	3 (100%)

Следовательно, в эксперименте было установлено, что предложенный композит обладает остеоиндуктивными и остеокондуктивными свойствами, не вызывает нагноения. реакции отторжения, легко крепится к собственной кости без зазора.

Проведенные исследования позволяют рекомендовать использовать данный биокомпозиционный материал для использования в клинической практике.

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

4.1 Обсуждение и заключение

Развитие медицинских технологий повлекло за собой и нововведения в области специализированного материаловедения, в частности, в сфере разработки и совершенствования материалов для реконструкции костных структур в челюстно-лицевой области. Данные композиты и вещества призваны воссоздавать утраченную конфигурацию и помочь восстановить функцию того или иного отдела лица, что особенно важно для такой динамической системы, как нижняя челюсть. Причины возникновения дефектов многочисленны (травма, воспалительные процессы и прочее), но материал и конструкции из него должны подчиняться определенным универсальным требованиям: быть доступными и простыми в использовании и модификации, биоинертными, не вызывать нежелательных аллергических и иных реакций со стороны организма и т.д. По данным изученной литературы, в последнее время все шире проводят разработку и усовершенствование материалов для замещения костной ткани с заданными свойствами, и широкое распространение в данной отрасли нашел ГАП в связи с его приближением к неорганической составляющей нативной кости. Однако внесенный извне чистый ГАП не обладает рядом недостатков, основным из которых является его ограниченное локальное применение для не больших дефектов, поэтому все чаще его включают в состав композитов, что существенно расширяет спектр его действия. Таким образом, вопрос разработки и внедрения универсального материала для устранения дефектов костных структур челюстно-лицевой области остается актуальным по сегодняшний день.

С целью приблизиться к решению данного вопроса мы и провели свою научную работу.

Совместно с сотрудниками «Институт механики «МГУ имени М.В. Ломоносова» нами разработан композиционный материал на основе гидроксиапатита и метилметакрилата. Мы изучали физические свойства разрабатываемого композита (деформация, сжатие и прочие) на примере образцов с различным соотношением ГАП 99г и ММА (30/70, 50/50, 70/30). Необходимость изучения образцов данного состава была обусловлена индивидуальными свойствами каждого вещества в композите - так, повышенное содержание ГАП снижало деформацию образца, но также повышало его пластичность и возможность механической модификации образца. Изучение полученных материалов проводилось параллельно с изучением образцов кости, полученных из различных отделов нижней челюсти трупного материала.

Полученные данные продемонстрировали хорошие результаты для всех 3 предлагаемых по количественному составу композитом, но наиболее приближенными к натуральной кости и оптимальными для применения в клинической практике были образцы с соотношением ГАП 99г и ММА 70/30. Далее мы проверили поведение данных композитов в условиях *in vivo*: было прооперировано 33 лабораторных крыс-самцов породы «Вистар» – в условиях наркоза создавали дефект в области нижней челюсти, который восстанавливали с предложенным ГАП 99г и ММА композитом. Сроки выведения крыс из эксперимента составили 14, 30, 60 и 90 дней. Результаты оценивали по данным лучевых методов и гистологического исследования образцов, полученных во время операции при выведении животных из экспериментов: на сроках от 30 дней отмечались активные процессы неоостеогенеза по периферии композита с формированием фиброзно-костной ткани, к 90 дню массив костной ткани увеличивался. Таким образом, в условиях живого организма, предложенный нами композит демонстрировал стойкий остеокондуктивный эффект.

Также, было проведено 42 топографо-анатомических исследования, с разработкой и модификацией метода оперативного лечения с применением

различных лоскутов с вовлечением методик математического моделирования и быстрого прототипирования. По результатам наших исследований был получен патент на изобретение №2665147 от 28 августа 2018г. «Способ реконструкции нижней челюсти».

ВЫВОДЫ

1. Разработан и изучены физические и механические свойства биокompозитного материала на основе ГАП 99г и ММА, и установлено, что наиболее оптимальным соотношением, проявляющим свойства, соответствующие характеристикам костной ткани, является соотношение 30\70% при размере частиц ГАП 99г 1 мм.
2. Были получены достоверные данные, что ГАП 99г и ММА в соотношение 30\70, проявляет свойства остеоиндукции и остеокондукции на 30 сутки после имплантации материала.
3. Разработанный композитный материал на основе аддитивных технологий позволяет воспроизводить структуры лицевого скелета с восполнением его ортотопических характеристик и свойств с точностью 1-5 мкм.
4. Разработана оригинальная методика реконструктивно-пластической операции на основе аддитивных технологий с использованием биосовместимого композиционного материала который позволяет восстанавливать тотальные и субтотальные дефекты нижней челюсти.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для точного воссоздания утраченных костных структур необходимо изготавливать индивидуальный имплантат из композита с применением аддитивных технологий.
2. При необходимости объемных резекций тканей челюстно-лицевой области необходимо проводить дооперационное планирование реконструктивного этапа с привлечением математического моделирования.
3. При проведении планирования по ортотопической реконструкции нижней челюсти, целесообразно использовать данные о различной плотности отделов нижней челюсти.
4. Для устранения дефектов костных структур нижней челюсти с протяженными дефектами костей, целесообразно применять композитные материалы на основе ГАП 99г и ММА в соотношении материала 30/70 по массе для восстановления мягких тканей как самостоятельно, так и используя трансплантат из большой грудной мышцы в клинике.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВМР- морфогенетический белок

ГАП – гидроксипатит

ММА – метилметакрилат

сГАГ – сульфатированный глюкозаминогликан

ЧЛД – челюстно-лицевые дефекты

КФК – кальций-фосфатная керамика

нано-Гап – Нанокристаллический ГАП

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томограмма

БГМ – большая грудная мышца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амхадова М.А., Мохов А.В., Микоян А.С. Концепция коротких имплантатов: за и против // Российский вестник дентальной имплантологии.– 2017.– №2.– С.35-38
2. Азарин Г.С. Оптимизация исходов непосредственного имплантационного зубного протезирования протяженными замещающими конструкциями в ближайшие и отдаленные сроки // Автореф... дисс. канд. мед. наук.– Великий Новгород.– 2017.– 18с.
3. Арипов Р.А., Романов М.М., Хафизов Р.Г. Сравнительный анализ напряженно-деформированного состояния опорных тканей при использовании различной конструкции дентальных имплантатов // Сборник статей международной научно-практической конференции «Качество оказания медицинской стоматологической помощи: способы достижения, критерии и методы оценки».– 2016.– С. 50-54.
4. Асиятилов А.Х., Ордашев Х.А., Шахбанова А.К., Минкаилова С.Р. Особенности травматизма челюстно-лицевой области в Республике Дагестан// В кн.: Актуальные вопросы челюстно-лицевой хирургии и стоматологии: Сборник научных трудов. - Санкт-Петербург, 2004. С.15—16.
5. Асташина Н.Б. Комплексное лечение и реабилитация пациентов с приобретенными дефектами челюстей. Экспериментально-клиническое исследование: Автореф. дис. ...д-ра.мед.наук.- Пермь, 2009.- 45 с.
6. Базилян Э.А., Аришкова В.В., Воложин Г.А. Особенности дентальной имплантации у пациентов после лучевой и химиотерапии: обзорная статья // Российский вестник дентальной имплантологии.– 2017.– С.49-54
7. Байриков И.М., Монаков Д.В., Савельев А.Л., Логинов О.А. Обоснование оптимальной конструкции дентального имплантата на основе анализа напряжений челюсти при атрофии костной ткани // Российский вестник дентальной имплантологии.– 2017.– №1.– С.7-12

8. Балин В.Н., Иорданишвили А.К., Мадай Д.Ю. Клинико-рентгенологические результаты применения ксеногенного материала на основе животного полисахарида// В сб.: Материалы. 2 Съезда Стоматологической. ассоциации.- Екатеринбург.1995.-с.150-151
9. Басин Е.М., Медведев Ю.А. Реконструктивно- восстановительные операции у лиц с наркотической зависимостью от дезморфина/ Е.М. Басин [и др.]// Тезисы 3 Национального конгресса «Пластическая хирургия»- 11-13 декабря 2013 г., Москва. - С.132-133
10. Безруков В.М. Оперативное лечение кист челюстей с использованием гидроксиапатита ультравысокой дисперсности / В.М. Безруков, Л.А. Григорьянц, В.П. Зуев, А.С. Панкратов // Стоматология. - 1998. - №1.- С.31-35
11. Берсанов Р.У., Миргазизов М.З., Ремизова А.А., Бронштейн Д.А., Тихонов А.И., Шумаков Ф.Г., Юффа Е.П. Функциональная эффективность современных методов ортопедической реабилитации больных с частичной и полной адентией // Российский вестник дентальной имплантологии.– 2015.– №2.– С.39-42
12. Берсанов Р.У. Функциональная и экономическая эффективность современных методов ортопедической реабилитации больных с частичной и полной адентией // Автореф. дисс... докт.мед.наук.– Москва.– 2016.– 48с.
13. Блок, М.С. Дентальная имплантология. Хирургические аспекты. / М.С.Блок. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 448 с.
14. Бонарцев А. П. Биосинтез поли (3-гидроксibuтиратных) сополимеров *Azotobacter chroococcum* 7В: стратегия кормления предшественников / А.П. Бонарцев [и др.] // Препаративная биохимия и биотехнология. – 2017. – Т. 47, № 2. – С. 173-184.
15. Бонарцев А. П. Адгезия и рост мезенхимальных стволовых клеток костного мозга на трехмерных каркасах из поли (3-гидроксibuтирата) -поли (этиленгликоля) сополимера / А.П. Бонарцев [и др.] // Journal of Biomaterials and Tissue Engineering. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 42-52.
16. Бронштейн Д.А. Несъемное протезирование при полном отсутствии зубов с

использованием внутрикостных имплантатов в фронтальном отделе челюстей (клинические, биомеханические и экономические аспекты) // Автореф. дисс... докт. мед. наук.– Москва.– 2018.– 48с

17. Бычков А. И. Изучение остеоиндуктивной активности рекомбинантного морфогенетического белка кости (rhBMP-2) в составе остеопластического материала на основе деминерализованного матрикса в эксперименте / А.И. Бычков, М.Э. Долинер, А.И. Ситдикова // Российская стоматология. – 2015. – Т. 8, № 1. – С. 15-17
18. Вербо Е.В. и др. Сфера применения реваскуляризированного кожно-фасциального локтевого лоскута при устранении дефектов и деформаций челюстно-лицевой области //Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2015. – №. 4. – С. 9-20.
19. Винников Л.И., Савранский Ф.З., Симахов Р.В. Сравнительная оценка поверхностей имплантатов, обработанных технологиями SLA, RBM и Clean & Porous™ // Дентальная имплантология и хирургия. – 2016.– №1(22).– С.52-57
20. Волков А. В. Новый метод окраски недекальцинированной костной ткани / А.В. Волков [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2016.– Т. 20, № 4. – С. 55-58.
21. Гажва Ю. В. Разработка и исследование *in vivo* и *in vitro* остеопластического материала на основе гидроксиапатита, поли-3-гидроксибутирата и альгината натрия / Ю.В. Гажва [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 6-13.
22. Григорьян А.С. Динамика интеграции блоков пористого гранулята гидроксиапатита при надкостничной его имплантации в область тела челюсти (экспериментально- морфологическое исследование) // А.С. Григорьян Т.К., Хамраев С.А., Гаджиев А.Р.// Материалы конференции, посвященной памяти проф. В. В. Паникаровского: сб. науч. труд. – Москва, 2002. – С. 48–53.
23. Джонибекова, Р.Н. Взаимодействие мелкодисперсного пористо- проницаемого никелида титана с клеточными структурами *in vitro* // Известия Академии наук Республики Таджикистан. – 2015. – №1 (189). – С. 85–90.

24. Джонибекова Р.Н. Увеличение недостаточного объема костных структур в зонах дентальной имплантации с применением мелкодисперсного никелида титана // Автореф. дисс... канд. мед. наук.– Душанбе.– 2015.– 13с
25. Ди Мауро В., Торре Р. Имплантация, определяемая протетической конструкцией, с использованием хирургического шаблона // Дентальная имплантология и хирургия.– 2017.– №1.– С.4-12
26. Дорожкина Е.Г., Михальченко Д.В., Жидовинов А.В., Михальченко А.В. Признаки кранио-мандибулярной дисфункции у пациентов в клинике ортопедической стоматологии // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 156.
27. Дробышев А.Ю. Применение костной пластики и дистракционного метода для увеличения параметров альвеолярного отростка нижней челюсти/ А.Ю. Дробышев, В.С. Агапов, А.А. Киселёв// Актуальные вопросы стоматологии: сб. тез. Всерос. науч. конф. - М., 2003. - С. 43 — 44.
28. Дюрягин Н.М. Композитный эндопротез для реконструкции дефектов нижней челюсти. Патент РФ № 2365357 от 27.08.2009 г.
29. Загорский В.А., Утюж А.С., Матвеева Е.А., Загорский В.В. Упруго-напряженные состояния костных структур челюстей и черепа человека // Российский вестник дентальной имплантологии.– 2016.– №1.– С.4-7
30. Иванов, С.Ю. Разработка и доклинические исследования изоляционных мембран на основе поли-3-гидроксibuтират-со-3-гидроксивалерата для регенерации кости [Электронный ресурс] / С.Ю. Иванов [и др.] // Biomed. Khim. – 2015. – Vol. 61, № 6. – P. 717-723. – URL: <https://doi.org/10.18097/PBMC20156106717>.
31. Иванов С.Ю., Мухаметшин Р.Ф., Мураев А.А., Бонарцев А.П., Рябова В.М. Синтетические материалы, используемые в стоматологии для замещения дефектов костной ткани// Современные проблемы науки и образования 2013; URL: www.science-education.ru/107-8345.
32. Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Балин Д.В. Особенности личностного реагирования при замене съёмных зубных протезов на зубопротезные

конструкции на искусственных опорах // Российский вестник дентальной имплантологии.– 2017.– №1.– С.34-40

33. Каспаров Э.В., Радкевич А.А. Реконструкция верхнечелюстного синуса с использованием тонкопрофильных сетчатых имплантатов с памятью формы // Красноярск.– 2016.– 10с
34. Кобозев М. И. Использование костно-пластического материала, содержащего фактор роста эндотелия сосудов, для сохранения объема альвеолярного гребня после удаления зубов / М.И. Кобозев [и др.] // Здоровье и образование. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 116-122.
35. Комлев В. С., Бениашвили Р. М., Семкин В. А., Куоаков А. А., Гурин А.Н Десневая и костная пластика в дентальной имплантологии / М.:ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 240с.
36. Кравцов Д.В. Клинико-микробиологическое обоснование и оценка эффективности применения зубочелюстных протезов-обтураторов из различных конструкционных материалов: Автореф. дис. ... канд.мед.наук - Москва, 2012.- 24 с.
37. Кузнецова Е. С. Культивирование мезенхимальных стволовых клеток на поли (3-гидроксibuтирате) и его сополимере с поли (этиленгликолевыми) лесами / Е.С. Кузнецова [и др.] // Cell Technologies at the Edge: исследования и практика : материалы междунаро. конф., 6-8 апр. 2016 г. - Санкт-Петербург, 2016. – плакат PS 1.-61. – С. 134-135.
38. Кулаков А. А., Абрамян С. В., Аржанцев А.П. Дентальная имплантация. Национальное руководство. / А. А. Кулаков. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 400с.
39. Кулаков А.А., Гветадзе Р.Ш., Брайловская Т.В., Абрамян С.В. Комплексная реабилитация пациентов с врожденными и приобретенными дефектами и деформациями челюстно-лицевой области с применением метода дентальной имплантации // Тезисы доклада научно-практической конференции «IV Национальный фестиваль имплантологии». Москва.– 2016, 2с.

40. Куевда Е. В. Сравнительная характеристика методов оценки цитотоксических свойств биологических каркасов / Е.В. Куевда [и др.] // Гены & клетки. – 2017. – Т. XII, № 1. – С. 57-61.
41. Логинов А.Г., Горчаков В.Н. Активность ферментов глицерофосфатного шунта лимфоцитов при имплантации никелида титана и коррекции // Хирургия, морфология, лимфология.– 2014.– Т. 11. № 21.– С.94- 95.
42. Литвинов С.Д. Физико-химическое изучение деминерализированной костной ткани/ Куйбышевский мед. ин-т. - Куйбышев. 1990.-бс. - Деп.в ВИНТИ 01.03.90, №41111-B90.
43. Лызиков А. Н. Стволовые клетки в регенеративной медицине: достижения и перспективы / А.Н. Лызиков [и др.] // Проблемы здоровья и экологии. – 2015. - Т. 45, № 3. – С. 4-8.
44. Лягозкин И. В. Валидация ХТТ-теста для оценки антипролиферативной активности препаратов на основе моноклональных антител / И.В. Лягозкин [и др.] // Биопрепараты, профилактика, диагностика, лечение. – 2015. – № 1. – С. 45-50.
45. Мажаренко Т.Г. Клинико-экспериментальное обоснование выбора остеопластических средств при оперативном лечении одонтогенных кист челюстей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.21. - М, 2007.- 25 с.
46. Макеева И. М. Оценка эффективности длительного применения зубной пасты Aradent Total Care, содержащей Медицинский нано-гидроксипатит. И. М. Макеева [и др.] // Стоматология: Научно-практический рецензируемый журнал.— 2016. — Т. 95, № 4. — С. 34-36.
47. Миргазизов М.З., Колобов Ю.Р., Хафизов Р.Г., Миргазизов Р.М., Хафизова Ф.А., Шайхутдинова Д.И. Отечественные импортозамещающие имплантационные материалы на основе нанотехнологий // В сборнике статей Международной конференции «Биосовместимые материалы и новые технологии в стоматологии».— 2014.— С. 137-139.

48. Мырзашева Н. М. Лечение открытых переломов нижней челюсти с применением гидроксиапатит "Коллапан" геля и электровибромассажа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Бишкек, 2015 г. — 24 с
49. Муравьев А. А. Разработка и доклинические исследования ортотопических костных имплантатов на основе гибридной конструкции из поли-3-оксибутирата и альгината натрия / А. А. Мураев [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2016. – Т. 4, № 8. – С. 42-50.
50. Мустафаев М.Ш., Хараева З.Ф., Мустафаева Ф.М. Особенности системного и локального медиаторного ответа у пациентов с различным количеством дентальных имплантатов // Известия КБГУ.– 2015.– том 5.– №4.– С. 99-101.
51. Надршин Р.Г. Направленная костная регенерация с применением индивидуально изготовленных титановых сеток/ Р.Г.Надршин, Ю.А.Азарьев// Челюстно-лицевая хирургия и хирургич. Стоматология. - 2011.- №1 - С.23-24
52. Неробеев А.И. Клинико-рентгенологический анализ результатов устранения дефектов и деформаций костей лицевого черепа с использованием современных способов пластики и фиксации костных фрагментов/ А.И.Неробеев [и др.]// Стоматология. - 2002. - №3. - С.28-32.
53. Неробеев А. И. Определение показаний к восстановительным операциям после удаления распространенных злокачественных опухолей головы и шеи //Вопросы онкологии. – 1983. – Т. 4. – С. 73-76.
54. Неробеев А. И. Пластика дефектов лица и шеи сложным лоскутом с включением большой грудной мышцы //Стоматология. – 1984. – Т. 4. – С. 41-44.
55. Неробеев А. И. и др. Замещение дефектов нижней зоны лица после удаления новообразований нижней челюсти //Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 1997. – №. 3. – С. 24-31.
56. Неробеев А.И., Белых С.И., Григорьян А.С. Применение биорастворимых рассасывающихся полимеров в восстановительной хирургии. //Мед. техника.- 1994.-№2.-с.40-41
57. Неробеев А. И., Плотников Н.А. (ред.). Восстановительная хирургия мягких

тканей челюстно-лицевой области: Руководство для врачей. – Медицина, 1997.

58. Никурадзе В. К. Применение гидроксиапатит-содержащего материала в хирургии шейного отдела позвоночника. Диссерт. к.м.н.- Москва, 2014 г. — 212 с
59. Олесова В.Н., Бронштейн Д.А., Шумаков Ф.Г., Тихонов А.И. Функциональные напряжения в периимплантатной костной ткани // Материалы IV Междисциплинарного конгресса с международным участием «Голова и Шея».— Москва.— 2016.— С.116-117
60. Орловский В.П., Баринов С.М. Hydroxyapatite and hydroxyapatite-matrixceramics: A survey// Rus J InorgChem.- 2001.- Iss. 46, Suppl. 2.- P. 129-149.
61. Орловский В.П., Комлев В.С., Баринов СМ. Гидроксиапатит и керамика на его основе // Неорган. Материалы. - 2002.- № 38, Т.10.- С. 973-984.
62. Павлов С.А. Изучение маркеров остеогенеза регенератов костной ткани челюстей после имплантации остеопластических материалов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2010.-24 с.
63. Панкратов А.С. Лечение больных с переломами нижней челюсти с использованием ОСТИМ-100 (гидроксиапатита ультравысокой дисперсности) как стимулятора репаративного остеогенеза.-Автореф. дисс....к.м.н.-М. 1995.- 19с.
64. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология. Основы теории и практики. – Минск, 2002. – С. 85–159.
65. Пейпл, А.Д. Пластическая и реконструктивная хирургия лица/ А. Д. Пейпл. – М.: БИНОМ, 2013. - 1136с.
66. Плотников Н.А., Савчик А.Б., Одиноква В.А. Миелохондропластика костных полостей и дефектов челюстных костей.// Стоматология. – 1989 - №5 .- с.49-52.
67. Плотников Н.А., Никитин А.А., Бабаев Т.А. Профилактика функциональных нарушений у больных после аллопластики височно- нижнечелюстного сустава// Профилактика стоматологических заболеваний : Тез.5 Всерос. съезда стоматологов, Новосибирск, 15- 16 сент.1988, С.

68. Полякова Т.В., Чумаченко Е.Н., Арутюнов С.Д. Особенности математического моделирования сегмента зубочелюстной системы по данным компьютерной томографии // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2014. – №1. – С.7-13
69. Попков А.В. Биосовместимые имплантаты в травматологии и ортопедии (обзор литературы) / А.В. Попков // Гений Ортопедии. – 2014. – № 3. – С. 94-99.
70. Радкевич А.А. Реконструкция ветви и тела нижней челюсти в хирургии патологических состояний, сопровождающихся деструктивными, нео- или диспластическими процессами / А.А. Радкевич, П.Г. Сысолятин, В.Э. Гюнтер // Копейкинские Байкальские чтения — 2001: сб. тез. междунар. науч.-практ. конф. (28-29 июня 2001 г.). - Иркутск - Ангарск, 2001.- С. 134-135.
71. Решетов И.В. Применение кальций - фосфатного биокерамического материала для замещения костных дефектов челюстно-лицевой зоны/ И.В.Решетов [и др.] // Онкохирургия.- 2012.
72. Рогинский В.В. Лазерная стереолитография – новый метод биомоделирования в черепно- челюстно- лицевой хирургии/ В.В.Рогинский [и др.]// Новое в стоматологии.- 2002.- №3.- С.92- 95
73. Рогинский В.В. Разработка отечественной программы объемного компьютерного моделирования в кранио-фациальной хирургии/ В.В.Рогинский [и др.]// Мат. XI Международной конференции челюстно-лицевых хирургов и стоматологов.-Спб., 2006.- С.162
74. Рогожников Г.И. Сплавы титана в ортопедической стоматологии// Г.И.Рогожников [и др.] - Пермь: “Пресс-тайм”, 2007.- 185 с.
75. Саввиди К.Г., Каламкаров А.Э. Анализ напряжённно- деформированного состояния в системе «зубной протез – дентальный имплантат - костная ткань челюсти» при ортопедическом лечении пациентов с полным отсутствием зубов // Институт стоматологии. – 2014. – №4(65). – С. 94-96.

76. Соколова Е.Т., Баранская Л.Т. Клинико-психологические основания эффективности эстетической хирургии// Социальная и клиническая психиатрия. - 2007. - № 3. - С.26-33.
77. Суворова Е.И., Поляк Л.Е., Комаров В.Ф., Мелихов И.В. Исследование синтетического гидроксиапатита методом высокоразрешающей просвечивающей электронной микроскопии: Экспериментальные и теоретические изображения// Кристаллография.- 2000.- №45, Т.5.- С. 930.
78. Сулимов А.Ф., Кузнецова А.Б. Первичная костная пластика нижней челюсти аутогенным трансплантатом с применением коллагеновой мембраны «Коллост»// Хирургия. - 2012.- №6.- С.63-65
79. Стамболиев И. А. Разработка тканеинженерной терапевтической системы на основе гибридной конструкции из поли-3-оксибутирата с гидроксиапатитом, заполненной альгинатным гидрогелем, содержащим мезенхимальные стволовые клетки / И.А. Стамболиев [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке. – 2018. – Т. 20, № 9. – С. 70-78.
80. Сысолятин П.Г. Родюкова Е.Н., Селюкин Ю.И. и др. Ошибки и осложнения, при костной пластике нижней челюсти.// Современные принципы восстановительной хирургии лица и шеи в реабилитации больных.-Труды ЦНИИС.-М.1984.-т.13.-с.43-36.
81. Тайссинг Ю., Реттингер Г., Вернер И. Хирургия головы и шеи. Основные вмешательства / Ю. Тайссинг, Г. Реттингер, И. Вернер – М.: Лаборатория Знаний, 2018. – 1870с.
82. Трезубов В.Н. Ортопедическая стоматология (факультетский курс) [Текст]: учебник для студентов мед. вузов / В.Н. Трезубов, А.С. Щербаков, Л.М. Мишнев ; под ред. В.Н. Трезубова. - 8-е изд., перераб. и доп. - СПб. : Фолиант, 2010. - 656 с. : ил.
83. Трезубов В.Н., Розов Р.А., Азарин Г.С., Герасимов А.Б., Гусев А.В. Новый способ непосредственного имплантационного протезирования беззубой нижней челюсти ортопедической конструкцией («TREFOIL»), опирающейся на 3 имплантата. Предварительные результаты перспективного клинического

исследования // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2017.– №3-4.– С.66-75

84. Трезубов В.Н., Розов Р.А., Азарин Г.С. Концептуальный подход к классификации протяженных имплантационных замещающих конструкций, использующихся у пациентов с полной потерей зубов // Стоматология. - 2017. - №1 (96). - С.51-55.
85. Тулеуов К.Т. Совершенствование методов пластики дефектов нижней зоны лица. - Диссерт. д.м.н.-Алма-Ата.1990-381с.
86. Тулупова И.Г. Клинико-экспериментальное обоснование использования деминерализованных костных аллотрансплантатов в челюстно-лицевой хирургии.-Диссерт. к.м.н.-Новосибирск.1988.- 178с.
87. Филатова А.С. Совершенствование хирургического этапа устранения дефектов и деформаций альвеолярной костной ткани челюстей/ А.С.Филатова, М.В.Ломакин, И.И.Солощанский// Челюстно-лицевая хирургия и хирургич. Стоматология.- 2011.- №1 - С.27-28
88. Хафизова Ф.А., Житко А.К., Хафизов Р.Г., Миргазизов Р.М., Хафизов И.Р., Цыплаков Д.Э., Багманов М.А., Сергеев М.А., Гюнтер В.Э., Миргазизов М.З. Особенности взаимодействия со слизистой оболочкой десны тканевых мембран изготовленных из сверхтонких нитей сплава с памятью формы // Российский вестник дентальной имплантологии.– 2015.– №1.– С.44- 47
89. Хафизов Р.Г., Хафизова Ф.А., Житко А.К., Миргазизов М.З., Гюнтер В.Э. Клинико-лабораторные и экспериментально-морфологические аспекты применения остеointегрируемых нерезорбируемых сетчатых мембран из сплава с памятью формы // Маэстро стоматологии.– 2016.– № 2 (62).– С. 44-49.
90. Хафизова Ф.А., Миргазизов Р.М., Хафизов Р.Г., Миргазизов М.З., Миргазизов А.М., Хафизов И.Р. Инвертированный подход экспериментально-морфологического изучения особенностей остеointеграции резбовых имплантатов методом химического глубинного травления // Сборник статей

Международной конференции «Биосовместимые материалы и новые технологии в стоматологии».— 2014.— С.26-30.

91. Хафизова Ф.А., Миргазизов Р.М., Хафизов Р.Г., Миргазизов М.З., Никитин А.А., Азизова Д.А., Хаирутдинова А.Р. Результаты изучения остеоинтеграции дентальных имплантатов из наноструктурного титана // Сборник статей Международной конференции «Биосовместимые материалы и новые технологии в стоматологии».— 2014.— С.196-198.
92. Чеснокова Д. В. Матрикс и микросферы из поли-3-оксибутирата для инженерии костной ткани [Электронный ресурс] / Д.В. Чеснокова [и др.] // Биотехнология: состояние и перспективы развития : материалы Международ. Форума, 23-25 мая 2018 г. — Москва, 2018. — URL: <https://istina.msu.ru/conferences/presentations/140605119/>
93. Чкадуа, Т.З. Принципы современной реабилитации пациентов с патологией челюстно-лицевой области / Т.З. Чкадуа, Л.А. Брусова, Ю. А. Лашинина. - Стоматология, 2014 - Т.93, №6. - С.40-41.
94. Чкадуа, Т.З. Диагностика психических расстройств у пациентов с дефектами и деформациями челюстно-лицевой области различной этиологии.// Т.З. Чкадуа Т.З., М.В. Качмазова, Ю.А.Лашинина/ . - Архив внутренней медицины. Сборник материалов межвузовской научно- практической конференции «Психосоматическая медицина в России. Достижения и перспективы, 2016 - С.72 .
95. Чумаченко Е.Н. Выбор рациональных конструкций временных зубных протезов на основе применения информационных технологий / Е.Н. Чумаченко [и др.] // Стоматология. - 2010.- №1. - С.50-54.
96. Шеррис Д.А, Ларраби У.Ф. Реконструктивная пластическая хирургия лица. Дифференцированный подход с учетом особенностей эстетических субъединиц. /Д. А. Шеррис, У. Ф. Ларраби. — М.:МЕДпресс-информ, 2015. - 320с.

97. Широков Ю.Ю. Влияние немедленной жевательной нагрузки на опорные ткани при ортопедическом лечении с применением дентальных имплантатов // Автореф. дисс... канд. мед. наук.— Москва.— 2018.— 24с
98. Янушевич О.О., Чумаченко Е.Н., Арутюнов С.Д., Лебеденко И.Ю., Лосев Ф.Ф., Мальгинов Н.Н., Игнатьева Д.Н. Компьютерное моделирование, прогноз и анализ эффективности использования стоматологических капп // Рос.стом.журнал. -2010. -№3. - С. 16-19.
99. Ясенчук С.М. Изменение репаративной регенерации кости после имплантации депротеинизированной костной ткани и синтетического гидроксиапатита.- Автореф. дисс к.м.н.-М. 1995.-28с.
100. Aaronson, N. K. The European Organization for Research and Treatment of Cancer modular approach to quality of life assessment in oncology/ N. K. Aaronson, A. Cull, S. Kaasa, M. Sprangers. - Int. J. Ment Health. -1994.- Vol.23. —P 75-96.
101. Abou Taleb M.F. Radiation synthesis and characterization of sodium alginate/chitosan/ hydroxyapatite nanocomposite hydrogels: a drug delivery system for liver cancer / M.F. Abou Taleb, A. Alkahtani, S.K. Mohamed // Polym. Bull. — 2015. — Vol. 72, № 4. — P. 725-742.
102. Ahila S.C., Anitha K.V., Thulasingham C. Comparison of obturator design for acquired maxillary defect in completely edentulous patients// Indian J Dent. Res. - 2011.- Vol.22.- P. 161-3.
103. Antonov E.N. Atomic force microscopic study of the surface morphology of apatite films deposited by pulsed laser ablation/ E.N. Antonov, V.N. Bagratashvili, V.K. Popov // Biomaterials. — 1997. — № 15. — P. 1043–1049.
104. Aramany M.A. Basic principles of obturator design for partially edentulous patients Part I: Classification// J ProsthetDent.- 1978.- Vol. 40.- P. 554–557.
105. Aramany M.A. Basic principles of obturator design for partially edentulous patients Part II: Design principles// J ProsthetDent.- 1978.- Vol.40.- P. 656–662.
106. Bahr W., Stoll P. Pre-tapped and self-tapping screws in children's mandibles. A scanning electron microscopic examination of the implant beds// Br. J. Oral. maxillofac. Surg.- 2005. — Vol. 29, No. 5.- P. 330 – 332.

107. Brailovski V., Prokoshkin S., Inaekyan K., Petrzhik M., Filonov M., Pustov Y., Dubinskiy S., Zhukova Y., Korotitskiy A., Sheremetyev V. Thermomechanical Treatment of Ti-Nb Solid Solution based SMA, Materials Science Foundations.– 2015.– Vols. 81-82.– PP.342-405
108. Brown J.S., Rogers S.N. A modified classification for the maxillectomy defect// Head.Neck.- 2000.- Vol.22, Iss.1- P.17-26
109. Brown J.S., Shaw R.J. Reconstruction of the maxilla and midface: introducing a new classification. Lancet Oncol 2010;11(10):1001–8
110. Cantor R., Curtis N.A. Prosthetic management of edentulous mandibul-ectomy patients// Anatomic, physiologic, and psychologic considerations. J Prosthet Dent 1971;25(4):446–57. PMID: 5279015
111. Chang-Hwan L. Effect of dual treatment with SDF-1 and BMP-2 on ectopic and orthotopic bone formation / L. Chang-Hwan [et al.] // Plos One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. 1-15.
112. Chen G. 3D scaffolds with different stiffness but the same microstructure for bone tissue engineering / G. Chen [et al.] // ACS applied materials & interfaces. – 2015. – Vol. 7, № 29. – P. 15790-15802.
113. Cimpan M.R. Glutathione Protects against Cell Death Induced by Autopolymerized Resins// Dental Materials.- Vol.2.- 30 June 2006, Brisbane Convention & Exhibition
114. Cordeiro P.G., Santamaria E.A. classification system and algorithm for reconstruction of maxillectomy and midfacial defects// PlastReconstr Surg.- 2000.- Vol.105.- P.2331-2346.
115. Dholam K.P., Quazi G.A., Bachher G.K. Rehabilitation and assessment of speech and mastication in bilateral total maxillectomy patient// J. of Indian Prosth. Society.- 2006
116. Dholam K.P., Gurav S.V. Dental implants in irradiated jaws: A literature review// J Can Res Ther.- 2012.- Vol.8.- P.85-9

117. Dubruel P., Vlierberghe S.V. Biomaterials for Bone regeneration. Novel Techniques and application / Woodhead publishing series in biomaterials: Number 75 / ed. P. Dubruel, S.V. Vlierberghe. – Elsevier, Cambridge, UK, 2014. – 502 p.
118. Durrani Z., Hussain S.G., Alam S.A. A study of classification systems for maxillectomy defects// J. Pak Prosthodont Assoc 2013;01(02):117–24
119. Fratzl P. Structure and mechanical quality of the collagen – mineral nano-composite in bone/ P. Fratzl [et al.]// J Mater Chem – 2004.- Vol. 14.- P. 2115 – 2123
120. Foley B.D. Mandibular reconstruction using computer-aided design and computer-aided manufacturing: an analysis of surgical results/ B.D. Foley, W.P. Thayer, A. Honeybrook [et al.]// J Oral Maxillofac Surg. -2013. –Vol.71, Iss.2 - e111–e119
121. Futran N.D. Midface Reconstruction With the Fibula Free Flap / N.D. Futran [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg.- 2002.- Vol. 128, Iss.2. – P. 161-166
122. Grigoriadi K. Interplay between processing and performance in chitosan-based clay nanocomposite films / K. Grigoriadi [et al.] // Polym. Bull. – 2015. – Vol. 72, № 5. – P. 1145-1161.
123. Hupp J.R., Ferneini E.M. Head, neck, and orofacial infections. An interdisciplinary approach. Elsevier, 2016. 482 p.
124. Jeffries E. M. Highly elastic and suturable electrospun poly(glycerolsebacate) fibrous scaffolds / E.M. Jeffries [et al.] // Acta Biomater. – 2015. – Vol. 18. – P. 30-39.
125. Khorasani A.M., Goldberg M., Doeven E.H., Littlefair G. Titanium in Biomedical Applications-Properties and Fabrication: A Review // Journal of Biomaterials and Tissue Engineering.– 2015.– Vol. 5.– P.593–619.
126. Konopatskii A.S., Zhukova Y.S., Dubinskii S.M., Korobkova A.A., Filonov M.R., Prokoshkin S.D. Microstructure of superplastic alloys based on ti–nb for medical purposes // Metallurgist.– 2016.– C. 1-6.
127. Kretzschmar M. Characterization of the collagen component of cartilage repair tissue of the talus with quantitative MRI: comparison of T2 relaxation time measurements with a diffusion-weighted double-echo steadystate sequence

- (dwDESS) / M. Kretzschmar [et al.] // Eur. Radiol. – 2015. – Vol. 25, № 4. – P. 980-986.
128. Lace R. Biomaterials for ocular reconstruction / R. Lace, C. Murray-Dunning, R. Williams // J. Mater. Sci. – 2015. – Vol. 50, № 4. – P. 1523-1534.
 129. Loktionova, M.V. Rehabilitation of patients with total mandible defects / M.V. Loktionova, A.G. Zhakhbarov, Yumashev et al. // The USA Journal of Applied Sciences. – 2016. – № 2. – C. 10-12.
 130. Lee C. H. Effect of dual treatment with SDF-1 and BMP-2 on ectopic and orthotopic bone formation / C.H. Lee [et al.] // Plos One. – 2015. – Vol. 10, № 3. – e0120051.
 131. Li Q., Mai Y.-W. Biomaterials for Implants and Scaffolds (Springer Series in Biomaterials Science and Engineering) 1st ed. 2017 Edition // Springer. – 2016. – 466p.
 132. Li Y., Yang C., Zhao H., Qu S., Li X. and Li Yu. New Developments of Ti-Based Alloys for Biomedical // Applications Materials. – 2014. – №7. – P.1709- 1800;
 133. Melin Svanborg, L. Evaluation of bone healing on sandblasted and Acid etched implants coated with nanocrystalline hydroxyapatite: an in vitro study in rabbit femur / L. Melin Svanborg, L. Meirelles, V. Franke Stenport et al. // Int J. Dent. – 2014, Article ID 197581, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/197581>.
 134. Moizan H., Meningaud J.P., Gumelli B., Herve C. Head and neck cancer committee. Committee on cancer of the upper aerodigestive tract and survey on buccodental aspects. Report of 164 teams//Rev StomatolChirMaxillofac Surg.- 2003.-Vol.104.- P.5-9.
 135. Neligan P.C., Lipa J.E. Perforator flaps in head and neck reconstruction// SeminPlast Surg.- 2006.- Vol.20, Iss.2.- P. 56–63.
 136. Okay D.J., Genden E.M., Buchbinder D. Prosthodontic guidelines for surgical reconstruction of the maxilla: a classification system for defects// J Prosthet Dent- 2001.- Vol.86, Iss.4.- P. 352-363
 137. Olesov E.E., Bronsteyn D.A., Lerner A.Y., Zaslavsky R.S., Shmato K.V. Electrochemical Interaction of TiNi-based Implant with Overlay Denture // Shape

Memory Biomaterials and Implants in Medicine, Busan, South Korea.– 2017.– C.448-452

138. Patel A. Digital technologies in mandibular pathology and reconstruction/ A. Patel, J. Levine, L. Brecht et [al.]// Atlas Oral Maxillofacial Surg Clin N Am. – 2012. – Vol. 20. – P. 95–100
139. Pellini R. Step-by-step mandibular reconstruction with free fibula flap modeling/ R. Pellini, G. Mercante, G. Spirano// Acta Otorhinolaryngol Ital. – 2012.- Vol. 32. – P. 405–409
140. Pribaz J.J., Caterson E.J. Evolution and limitations of conventional autologous reconstruction of the head and neck //Journal of Craniofacial Surgery. – 2013. – T. 24. – №. 1. – C. 99-107.
141. Qu S.X. Evaluation of the expression of collagen type I in porous calcium phosphate ceramics implanted in an extra-osseous site // Biomaterials. – 2004. – Vol. 25. – P. 659–667.
142. Rana M. Reconstruction of mandibular defects—clinical retrospective research over a 10-year period/ M. Rana, R. Warraich, H. Kokemülleret [al.] // Head Neck Oncol. -2011. – Vol. 28, Iss.3. – P. 23.
143. Revathi A., Borrás A.D., Muñoz A.I., Richard C., Manivasagamd G. Degradationmechanisms and future challenges of titanium and its alloys for dental implant applications in oral environment // Materials Science and Engineering C.– 2017.– №76.– P.1354–1368
144. Ripamonti U. Bone morphogenetic proteins in craniofacial and periodontal tissue engineering: experimental studies in the non-human primate Papioursinus// Cytok. Growth Factor Rev. – 2005. – Vol. 16. – P. 357–368.
145. Rogers G.F., Greene A.K. Autogenous bone graft: basic science and clinical implications // J Craniofac Surg. – 2012. – Vol. 1. – P. 323.
146. Rohanizadeh R., Chung K. Hydroxyapatite as a carrier for bone morphogenetic protein. // J Oral Implantol. – 2011. Dec.
147. Rojas-Vizcaya F. Implant-supported immediate restoration in edentulous maxilla // Dentsply Implant.– 2014.– №2.– P.27-29.

148. Seeherman H.J. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 delivered in an injectable calcium phosphate paste accelerates osteotomy-site healing in a nonhuman primate model// J Bone Joint Surg – 2004. – Am 86-A. – P. 1961–1972.
149. Si L. et al. Microsurgical correction of progressive facial hemiatrophy using free anterolateral thigh adipofascial flap //Journal of Craniofacial Surgery. – 2012. – T. 23. – №. 7. – C. 2051-2056.
150. Sharma A.B., Beumer J. Reconstruction of maxillary defects: The case for prosthetic rehabilitation// J Oral Maxillofac Surg.- 2005.- Vol. 63.- P.1770-1773
151. Song Z. Prevention of postoperative tendon adhesion by biodegradable electrospun membrane of poly(lactide-coglycolide) / Z. Song [et al.] // Chinese J. of Polymer Science. – 2015. – Vol. 33, № 4. – P. 587-596.
152. Succo M. Step-by-step surgical technique for mandibular reconstruction with fibular free flap: application of digital technology in virtual surgical planning /G. Succo, M. Berrone, B. Battiston et [al.]// European Archives of Oto-Rhino-Laryngology. – 2015. – Vol.272, Iss.6. – P.1491-1501
153. Sun J., Hong L.-f., Xia Y.-p., Jiao T. Design and fabrication of 3D photoelastic model of unilateral maxillary defects// J of Med. Biomech. - 2009.- Vol.1- P.53-57
154. Thompson J.B., Kindt J.H., Drake B., Hansma H.G., Morse D.E., Hansma P.K. Bone indentation recovery time cor-relates with bond reforming time// Nature. – 2001. – Vol. 414. – P. 773.
155. Thomson R.C. Hydroxyapatite fiber reinforced poly (a-hydroxy ester) foams for bone regeneration/ Thomson R.C., Yaszemski M.J., Powers J.M., Mikos A.G. // Biomaterials. – 1998. – Vol. 19. – P. 1935–1943.
156. Tolstunov L. Vertical Alveolar Ridge Augmentation in Implant Dentistry: A Surgical Manual // Wiley-Blackwell.–2016.– 368p.
157. Tolstunov L. Horizontal Alveolar Ridge Augmentation in Implant Dentistry: A Surgical Manual // Wiley-Blackwell.– 2016.– 360p.
158. Tran A. Tract embolization with gelatin sponge slurry for prevention of pneumothorax after percutaneous computed tomographyguided lung biopsy / A. Tran [et al.] // Cardiovasc. Intervent Radiol. – 2014. – Vol. 37, № 6. – P. 1546-1553.

159. Utyuzh A.S., Yumashev A.V., Mikhailova M.V. Spectrographic analysis of titanium alloys in prosthetic dentistry. // Journal of Global Pharma Technology.– 2016.– T. 8. № 12.– C. 711.
160. Urken M.L., Weinberg H., Vickery C. et al. Oromandibular reconstruction using microvascular composite free flaps// Report of 71 cases and a new classification scheme for bony, soft-tissue, and neurologic defects. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:733–44. PMID: 1863438
161. Van Gemert J.T. Free vascularized flaps for reconstruction of the mandible: complications, success, and dental rehabilitation/ J.T. VanGemert, R.J. Van Es, A.J. Rosenberg et [al.]// J Oral Maxillofac Surg. – 2012. – Vol. 70, Iss.7. – P.1692–1698.
162. Wei F. et al. Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps// Plastic and reconstructive surgery. – 2002. – T. 109. – №. 7. – C. 2219-26; discussion 2227-30.
163. Zhang X.Z. Preparation and in vitro in vivo characterization of polyelectrolyte alginate– chitosan complex based microspheres loaded with verapamil hydrochloride for improved oral drug delivery / X.Z. Zhang [et al.] // J. Incl. Phenom/ Macrocycl. Chem. – 2015. – Vol. 81, № 3-4. – P. 429-440.
164. Zuhre O., Hurzeler M. Plastic-Esthetic Periodontal and Implant Surgery: A Microsurgical Approach // Quintessence Pub Co.– 2015.– 872p.
165. Zhu G.C. Experimental study on the construction of small three-dimensional tissue engineered grafts of electrospun poly-epsilon-caprolactone / G.C. Zhu [et al.] // J. Mater. Sci. Mater. Med. – 2015. – Vol. 26, № 2. – P. 112.