

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

Автореферат

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский Государственный Медицинский Университет имени И.М. Сеченова Министерства Здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Решетов Игорь Владимирович

Официальные оппоненты:

Калакуцкий Николай Викторович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра стоматологии хирургической и челюстно-лицевой хирургии, профессор кафедры

Шулаков Вадим Валентинович – доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, кафедра челюстно-лицевой и пластической хирургии, профессор кафедры.

Ведущая организация:

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Защита состоится «22» октября 2020 года в 13.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.07 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНБМ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан _____ 2020 г.

Учёный секретарь диссертационного совета
к.м.н., доцент



Дикопова Наталья Жоржевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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, взывая 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 [Бронштейн Д.А., 2018; Иорданишвили А.К., Музыкин М.И., Балин Д.В. 2017].

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. [А.П. Бонарцев 2017; Pribaz J.J., 2013].

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.

[Саввиди К.Г., Каламкарров А.Э 2014; Неробеев А.И., 2016, Patel A., 2012; Van Gemert J.T. 2012].

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. [Чеснокова Д.В. 2018; Грачев И.Ф., 2008; Макаревич А.А., 2009; Кравцов Д.В., 2012].

Особенно стоит отметить специфичность нарушений в области лица, ведущих к частичной или полной инвалидизации пациента. Так, ряд авторов в своих работах [Khorasani A.M., Goldberg M., Doeven E.H., Littlefair G., 2015; Wei F.C., 2002, Ahila S.C., 2011] 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 [Konopatskii A.S., Zhukova Y.S., Dubinskii S.M., Korobkova A.A., Filonov M.R., Prokoshkin S.D. 2016, Pellini R., 2012; Keyf F., 2001, Wei F.C., 2003, H.Moizan, 2003, Sharma A.B., 2005, Е.Т. Соколова, 2007, Leles C.R., 2010]. 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. [Стамболиев И. А.2018, Rogers G.F., Greene A.K., 2012, Дюрягин Н.М., 2009, Трезубов В.Н., 2010, Арутюнов С.Д., 2011, Ahila S.C., 2011].

Открытым остается вопрос о пресловутом «золотом стандарте». Хорошо зарекомендовавшими себя методами устранения дефектов челюстно-лицевой области, остаются микрохирургические аутотрансплантации. [Чкадуа, Т.З.

2014, Вербо Е.В., Неробеев 2008, Song Z. 2015; Tolstunov L. 2016; Zhu G.C., 2015]. 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 [Шеррис Д.А, Ларраби У.Ф. 2015; Okay D.J., Genden E.M., Buchbinder D., 2001; Genden E.M., 2003]. 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, [Dubruel P., Vlierberghe S.V., 2014; Genden E.M., 2003; Барченко Г.Н., 2010; Tirelli G., 2010; Ahila S.C., 2011; Revathi A., Borrás A.D., Muñoz A.I., Richard C., Manivasagam G., 2017], 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 остеокондуктивных и остеоиндуктивных 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 артеризированным 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 биокompозитный материал на основе гидроксиапатита и метилметакрилата для замещения протяженных дефектов и деформаций нижней челюсти.

- Впервые изучена реакция костной и окружающих тканей на имплантируемый биокompозитный материал на основе ГАП и ММА в эксперименте.

- Впервые выявлено влияние данного биокompозитного материала на сроки и характер заживления костных ран, а также сроки перестройки материала в зависимости от величины костного дефекта и размеров имплантата, его остеокондуктивные и остеоиндуктивные 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.

Практическая значимость работы:

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.

Личный вклад автора в исследование:

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.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности:

Диссертация соответствует паспортам специальности:

- 14.01.14 - стоматология, область исследования п.3. - Изучение проблем хирургической стоматологии с разработкой методов диагностики и лечения заболеваний челюстно-лицевой области.
- 14.01.31 - пластическая хирургия, область исследования п.3. - Разработка и усовершенствование методов диагностики и хирургической коррекции травм и посттравматических деформаций в области головы и шеи у детей и взрослых; а также возникших в результате заболеваний и хирургических вмешательств, направленных на лечение той или иной патологии в области головы и шеи у детей и взрослых.

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.

Апробация работы:

Проведена на совместном заседании сотрудников кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии, института клинической медицины ЦНБМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» 22 марта 2019 года.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 6 работ. Из них 2 статьи в рецензируемых научных журналах. Получен Патент на изобретение № 2665147 «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, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация содержит 49 рисунков и 4 таблицы. Список литературы состоит из 165 источников, из которых 99 – отечественных авторов и 66 - зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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.

Биомеханическое исследование

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. Данная композиция обладает высокими адгезивными и

пластическими свойствами, а также не обладает токсичным воздействием на окружающие ткани.

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.

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.

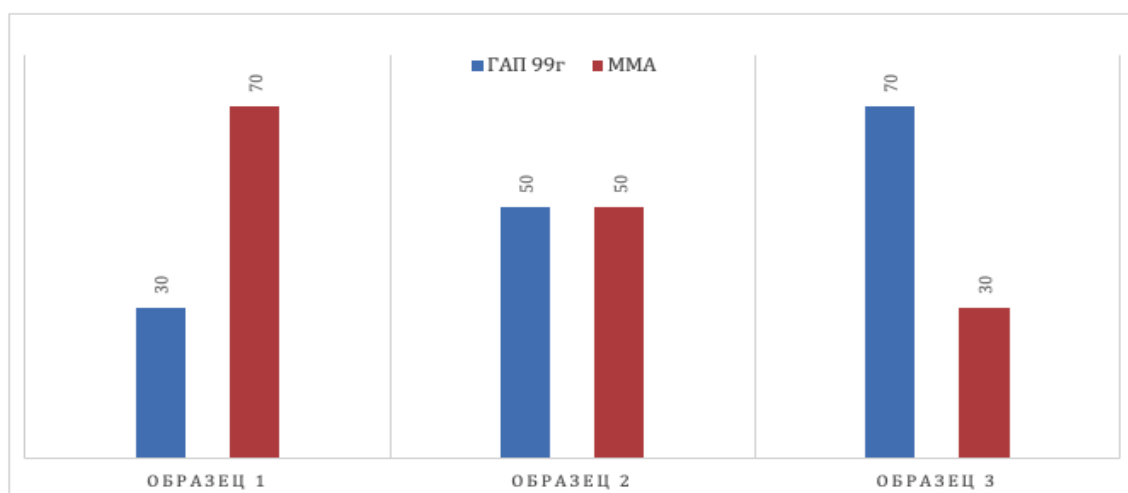


Рисунок 1. Процентное взаимоотношение распределения материала в образцах

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.

В качестве эталонной модели, были использованы костные блоки различных участков нижней челюсти, сопоставимые с размерами стандартизированных блоков. С участков 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. Данные локализации были выбраны в силу наиболее частых зон для замещения протяженных дефектов нижней челюсти. 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: А – 10 шт, В – 10 шт, С- 10 шт.

Экспериментальное исследование проводили с использованием стандартной установки Zwick-Z100 предназначенной для измерений силы, перемещения траверсы и деформаций при испытании металлов, пластмасс, резины, дерева и других материалов на растяжение, сжатие и изгиб.

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.

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

Для возможности проведения этапа индивидуального изготовления имплантата из разработанного биокompatного 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.

Данное моделирование проводилось нами как в эксперименте *in vivo*, так и в топографо-анатомическом исследовании.

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

В эксперименте на животных (крысах) нами была изучена эволюция нового композиционного биосовместимого материала, состоящего из ГАП 99Г и ММА. Для этого, нами было проведено экспериментальное исследование, на лабораторных животных – 33х крысах-самцах породы «Wistar», средней массой тело 300 грамм, возрастом 6 месяцев.

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, 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 стандартные блоки из данного 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. 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. Выпиливались костные блоки нижней челюсти в области интеграции образцов. Производилась их подготовка к дальнейшему исследованию.

Гистологическое и лучевое исследования

Полученные блоки ткани фиксировались 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.

Микрофотографирование производилось 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

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 20 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 реконструктивных целях используемого материала, проводилась разработка оперативной методики.

В ходе исследования, трупный материал был разделен на 2 группы, по 10 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. Все доступы были максимально приближены к используемым в клинической практике.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка данных произведена при помощи компьютерной программы STATISTICA 10 for Windows (StatSoft, США). Для исследованных количественных параметров вычисляли средние значения и

стандартные ошибки среднего. Нормальность распределения показателей в группах проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. В тех случаях, когда распределение данных во всех случаях отличалось от нормального, для статистического анализа использовали ранговый дисперсионный анализ Краскала–Уоллеса, тесты Данна и Тьюки при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

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 протекает технически проще, чем №3, 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. Однако переизбыток ММА в структуре, приводил к гомогенности композита, и снижению его структурных свойств, приближенных к костной ткани. Результаты физического исследования по исследуемым образцам, были сведены в единую таблицу (Таблица 2.). Критерии оценки сравнения выставлялись как удовлетворительные - сохранение структуры (+) и не удовлетворительные – разрушение структуры (-).

Таблица 2. Сводные данные физического исследования образцов

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

Результаты гистологического исследования

Структурные изменения по типу неоостеогенеза особенно ярко были выражены в животных с имплантатом образца №3. Регенеративные изменения образца №1 были слабо выражены, так как количество пор в материале было минимальным. Изменения остановились на формировании соединительно-тканной капсулы, признаки васкуляризации интегрированной соединительной ткани в имплантат определялись незначительно. В образце №2, отмечались признаки васкуляризации соединительнотканного компонента по периферии имплантата, однако в центральной его части, данных признаков обнаружено не было. Замещение центральной части соединительной тканью не произошло. 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. Результаты гистологического исследования были сведены в единую таблицу (Таблица 3).

Таблица 3. Сводные данные гистологического 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%)

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

Результаты топографо-анатомического исследования

В условиях топографо-анатомического исследования, проводимого в морге, были разработаны и усовершенствованы методики реконструктивно-пластических операций челюстно-лицевой области с применением кожно-мышечного трансплантата на сосудистой ножке с использованием разработанного композитного материала. 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 его модификациях, а затем в его оптимальном соотношении в «карман»

трансплантата. Данный забор осуществляли в области большой грудной мышцы.

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.

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 проведенного эксперимента, по сравнению с фрагментом неизменной костной ткани, ближайшего к дефекту, позволил 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, оптическая плотность неизменной кости принята за 100 % минерализации — это контрольная точка.

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

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

	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%)
Костный край дефекта	2 (20%)	5 (50%)	10 (100%)	3 (100%)
Периферический край дефекта	2 (20%)	7 (70%)	10 (100%)	3 (100%)
Центральная зона дефекта	10 (100%)	2 (20%)	8 (80%)	3 (100%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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. Нами был разработан композиционный материал на основе гидроксиапатита и метилметакрилата. На основе сравнительного анализа, при изучении физических свойств материала, было выявлено, что наиболее приближенными к натуральной кости и оптимальными для применения в клинической практике являются образцы с соотношением ГАП 99г и ММА 70/30.

Далее мы провели исследование поведения разработанных 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. По

данным гистологического и рентгенологических исследований, было выявлено, что в условиях живого организма, предложенный нами композит демонстрировал стойкий остеоиндуктивный 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 соотношении 30\70, проявляет свойства остеоиндукции и остеоиндукции 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Устранение дефектов челюстей с технологиями быстрого прототипирования. Гапонов М.Е., Решетов И.В. / **Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии**. 2017. № 1. С. 85.
2. **Патент на изобретение № 2665147**, Российская Федерация, А61В 17/00. Способ реконструкции нижней челюсти / Решетов И.В., Гапонов М.Е., Святославов Д.С., Рубан К.М.; заявитель и патентообладатель ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) – 2017117918, заявл. 24.05.2017, **опубл.28.08.2018**, Бюл. №25.
3. Роль аддитивных технологий в реконструктивно-пластической хирургии с применением композитных биоматериалов. Черобыло С.А., Гапонов М.Е. / Сборник: четвертый междисциплинарный научный форум с международным участием "новые материалы и перспективные технологии" Москва, 2018. С. 207-209.

4. Biocompatibility study of composite for facial skeletal reconstruction during an experiment. Reshetov I.V., **Gaponov M.E.**, Ruban K.M., Bogoslovsky S.A., Zesin Y.P., Izimov R.S., Kharkova N.V., Svyatoslavov D.C.; **EurAsian Journal of BioSciences**. 2018. Т. 12. № 2. С. 239-243. (Scopus, Q3)
5. Biomechanical characteristics of lower jaw reconstructive implants prototypes. Reshetov I.V., **Gaponov M.E.**, Zesin Y.P, Ruban K.M., Bogoslovsky S.A.; **PONTE International Journal of Sciences and Research**. 2018. Vol 74 I No. 1\SI I. С. 2-12. (Scopus, Q3)
6. Создание имплантатов методом адитивных технологий для реконструкции тканей головы и шеи. Решетов И.В., **Гапонов М.Е.**, Святославов Д.С., Богославский С.Г. / **Head and Neck Russian Journal**, 2018. №4. С. 48-57.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВМР- морфогенетический белок

ГАП – гидроксиапатит

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