

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018
УДК 617.52-001.45-06:616.1

Швырков М.Б.

НЕУДАЧИ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ СВОБОДНЫМ КОСТНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ И СПОСОБЫ ИХ УСТРАНЕНИЯ

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, 127473, Москва

В статье рассматривается судьба пересаженного свободного костного трансплантата. Анализируются изменения в тканях, окружающих пересаженный трансплантат. Идеальным трансплантатом является деминерализованный костный матрикс, который содержит морфогенетические белки кости, биодegradирует с замещением новообразованной костью, инертен к окружающим тканям и, будучи пористым, является матрицей для врастания сосудов. Таким образом, деминерализованный костный матрикс представляет альтернативу биоорганическим, керамическим и синтетическим трансплантатам ввиду наличия остеиндуктивности.

Ключевые слова: деминерализованный костный матрикс.

Для цитирования: Швырков М.Б. Неудачи костной пластики нижней челюсти свободным костным трансплантатом и способы их устранения. *Российский стоматологический журнал*. 2018; 22 (3): 129-132. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2018-22-3-129-132>

Shvyrkov M.B.

FAILURE OF BONE GRAFTING OF THE MANDIBLE A FREE BONE GRAFT AND HOW TO RESOLVE THEM

A.I. Evdokimov Moscow state medical and dental University, 127473, Moscow

The article deals with the fate of the transplanted free bone graft. Analyzed changes in the tissues surrounding the transplanted graft. The ideal graft is a demineralized bone matrix, which contains the bone morphogenetic proteins, biodegradable replacement of the newly formed bone, is inert to surrounding tissues, and being porous, is a template for the ingrowth of blood vessels. Thus, demineralized bone matrix is an alternative to bio-organic, ceramic and synthetic transplants in view of osteoinductivity.

Key word: demineralized bone matrix.

For citation: Shvyrkov M.B. Failure of bone grafting of the mandible a free bone graft and how to resolve them. *Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal*. 2018; 22(3): 129-132. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2018-22-3-129-132>

For correspondence: Shvyrkov Mikhail Borisovich, Dr. med. Sci., Professor, Department of oral and maxillofacial traumatology, E-mail: mbshvyrkov@gmail.com.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 01.06.17
Accepted 16.12.17

Проблемы свободной остеопластики нижней челюсти (НЧ) существуют давно. Известно, что остеопластика свободным костным трансплантатом длиной более 4–5 см чаще всего оказывается неудачной. В лучшем случае происходит замещение новообразованной костной тканью на протяжении 1,5–2 см концов трансплантата, которые контактируют с костью реципиента. Судьбу свободного костного трансплантата можно разделить на три варианта: медленное рассасывание без признаков острого воспаления, когда, кажется, что всё идёт хорошо, но рентгенограммы, выполненные в динамике, регистрируют уменьшение трансплантата. Это говорит о замедленном иммунном ответе. И заканчивается это появлением жесткого рубца на месте трансплантата. Второй вариант, когда возникает бурный острый воспалительный процесс, который чаще всего воспринимают как защитное воспаление на инфицирование раны. Однако проводимые противовоспалительные действия не дают же-

лаемого результата. И по прошествии нескольких недель врачи должны признать, что острое воспаление – это немедленный иммунный ответ организма на чужеродное тело. Трансплантат подлежит удалению. И, наконец, третий вариант, когда никакого воспаления нет, костный трансплантат не уменьшается, а вокруг него появляется небольшая дымка новообразованной костной ткани.

Нам не встретилось статей, в которых было бы объяснение неудач свободной остеопластики с привлечением гистологических и биохимических данных. При замещении костного трансплантата одновременно происходят два процесса. Рассасывание пересаженной кости и созидание новой. Рассасыванием занимаются остеокласты. В норме они в небольшом количестве присутствуют возле кости постоянно и по сигналу остеобластов начинают действовать. Этот процесс в кости происходит постоянно и носит название физиологического остеогенеза. Состарившиеся остеоны подвергаются рассасыванию и на их месте появляются новые.

Что же должно происходить в тканях после пересадки трансплантата? Введение трансплантата в мяг-

Для корреспонденции: Швырков Михаил Борисович, д-р мед. наук, профессор кафедры челюстно-лицевой травматологии, E-mail: mbshvyrkov@gmail.com.

кие ткани должно сопровождаться посылкой какого-то сигнала остеобластам, а от них – остеокластам. Внутри пересаживаемой живой аутологичной кости имеется немного остеобластов, которые, как амёбы, могут перемещаться из кости и вызывать остеокласты. Кроме того, на месте операции на повреждённых тканях появятся макрофаги, которые, слившись, создают остеокласты.

Для созидания кости крайне необходимо создать достаточно мощную микроциркуляторную сеть в этой области. После рассечения тканей, остеотомии и отслойки надкостницы материнской кости разрушаются питающие сосуды, что ведет к гипоксии тканей. Микроатмосфера этой зоны в условиях гипоксии, изменённая pH, агломерация и разрушение тромбоцитов с выделением, в частности, тромбоцитарного фактора роста (ТФР) и фактора роста фибробластов-2 (ФРФ-2), появление трансформирующего фактора роста- β 1 (ТФР- β 1) побуждают остеобласты к выработке эндотелиального фактора роста сосудов (ЭФРС), который является важным ангиогенным цитокином [1, 2]. Warren и соавт. (2001) (цитировано по [3]) обнаружили этот белок в остеобластах, макрофагах и клетках эндотелия. Под влиянием этого цитокина на сохранившихся сосудах появляются сосудистые почки, которые в дальнейшем превратятся в капилляры.

Остеотомированные концы материнской кости подвергаются резорбции с высвобождением морфогенетических белков кости (МБК). Семейство МБК насчитывает 15 представителей, они являются одним из важнейших факторов ремоделирования и регенерации костной ткани [4, 5]. Эти белки обладают мощным остеоиндуктивным действием и способны стимулировать образование новой кости путём индукции дифференцировки мезенхимальных клеток в активные остеобласты [6]. Травмированные мягкие ткани, макрофаги и остеобласты продуцируют фактор роста фибробластов (ФРФ) и инсулиноподобный фактор роста (ИФР). Эти цитокины, а также ТФР- β 1 и ФРФ-2 побуждают перициты трансформироваться в остеобласты. Примитивные мезенхимальные клетки, остеобласты, внеклеточный матрикс и соединительная ткань в месте операции интенсивно вырабатывают ТФР- β 1-белок. Высокий уровень экспрессии МБК-2, 4 и 7 сопровождает весь период созидания кости. Возникшие юные остеобласты, совершив около 50 делений, наконец, приступают к построению коллагенового костного матрикса [3]. Отрастающие от сосудов капилляры из отломков материнской кости и окружающих мягких тканей устремляются к трансплантату и врастают в опустевшие костно-мозговые пространства. В этом месте, по-видимому, формируется центр синтеза кости. Вдоль этих капилляров от концов материнской кости к костному трансплантату начинают строиться юные костные балочки. Кроме того, отделившиеся от остеобластных пулов юные остеобласты строят костные балочки в мягких тканях вдоль капилляров, окружающих трансплантат. Эта юная кость на рентгенограммах создаёт лёгкую дымку вокруг трансплантата. Параллельно с созиданием кости происходит остеокластическое или пазушное

рассасывание трансплантата. Так должно происходить в идеале, но, к сожалению, происходит только при трансплантатах небольшой величины, где быстро встраивается богатая капиллярная сеть и имеется большая концентрация остеогенных клеток. Обычно трансплантат пересаживают в рубцово-изменённые ткани или в Филатовский стебель, где нет хорошей микроциркуляторной сети, остеобластов и цитокинов, которые они и другие клетки вырабатывают. Зато множество остеокластов хорошо справляются со своей задачей. Неудовлетворительные результаты оперевают врачей, расстраивают больных и не имеют перспективы. Известны случаи, когда настойчивым больным выполняли по 3–4 операции костной пластики.

Известно, что регенераторному потенциалу аутологичного костного трансплантата равных нет. Однако в последние годы вместо такого трансплантата предлагают трансплантаты, которые можно разделить на 3 группы: биоорганические (деминерализованный костный матрикс, коллаген, фибринколлагеновая паста); керамические (β -трикальцийфосфатная керамика, коралл, парижский пластырь) и синтетические полимеры (полимолочная кислота, полиангидрид, полиортоэстер) [5]. Среди этих материалов наибольший интерес представляет деминерализованный костный матрикс (ДКМ), содержащий МБК. Эти заменители насыщают рекомбинантными морфогенетическими белками кости (rhBMP). По мнению многих исследователей, эти трансплантаты являются реальной альтернативой аутологичному костному трансплантату.

Идеальный трансплантат должен обладать высокой остеогенной потенцией и отсутствием антигенности, простотой получения и постоянной доступностью, удобной для клинического применения геометрической формой и способностью к биодеградации [4, 6–8]. Большинство названных материалов не отвечают этим требованиям. Так, β -трикальцийфосфатная керамика [9], полиактид-олиликолид сополимер [10], полимолочная кислота [11] сохраняются в костном дефекте дольше 6 мес. Вокруг него образуется костный футляр недостаточной прочности, и поэтому происходят переломы. Фибриново-коллагеновая паста и фибриновый клей индуцируют хронический воспалительный процесс и угнетают гетеротопический остеогенез [12, 13].

Трансплантат, используемый в качестве остеокондуктора, должен быть пористым и резорбироваться до построения на его месте костного регенерата и заполнения костного дефекта.

Материалом, сочетающим в себе остеокондуктивные и остеоиндуктивные свойства, является ДКМ [5, 7, 14–17]. Он имеет значительную пористость и хорошо резорбируется, так как его волокнистая основа – естественный субстрат для организма. Длительность резорбции имплантируемого ДКМ можно регулировать степенью деминерализации исходной нативной кости [15, 18]. Рассасывающийся ДКМ служит строительным материалом для новообразованной кости [19, 20]. Добавление аутологичного костного мозга к ДКМ приближает его к аутоотрансплантату.

Деминерализованный костный трансплантат

(ДКТ) обладает определёнными преимуществами:

- содержит морфогенетические белки кости, которые стимулируют остеогенез, ангиогенез, ускоряют созревание костного матрикса;
- биодegradирует с замещением новообразованной костной тканью;
- инертен по отношению с окружающим мягким тканям;
- его волокнистая структура является естественным субстратом для организма;
- имеет значительную пористость и является матрицей для прорастания сосудов;
- способен адсорбировать и выделять в течение определённого времени лекарственные средства, стимуляторы остеогенеза (цитокины).

Остеоиндуктивная активность ДКТ – не единственное условие успеха. Огромное значение имеет состояние воспринимающего ложа и пациента. Рубцовые изменения в области вмешательства, бедная микроциркуляторная сеть, дремлющая инфекция могут свести на нет удачно выполненную операцию. Именно поэтому восстановлению репаративного потенциала окружающих трансплантат тканей, созданию условий его нормальной ассимиляции и перестройки с помощью лекарственных средств и физических методов должно уделяться особое внимание [15].

Репаративный остеогенез – это многокомпонентный процесс, основными элементами которого являются дифференцирование остеогенных клеток, их пролиферация, резорбция пересаженной кости, созидание и ремоделирование новообразованной кости и её минерализация. Все эти процессы происходят одновременно с преобладанием одного из них на определённом этапе. Современные знания дают представление о четырёх механизмах воздействия трансплантата или имплантата на процессы регенерации кости.

Остеобластический остеогенез – это стимуляция за счёт трансплантации остеогенных клеток, находящихся в аутоотрансплантате.

Остеокондуктивный остеогенез (остеокондукция) – является способом пассивной стимуляции остеогенных клеток с помощью полусинтетических и синтетических заменителей кости, а также с помощью аллогенных костных трансплантатов. По-видимому, в материнском ложе, богатом остеогенными клетками, происходит их активация под действием имплантата. Имплантат соединяется с костным ложем грануляционной тканью, резорбируется и постепенно замещается новой костью.

Остеоиндуктивный остеогенез (остеоиндукция) представляет собой фенотипическое преобразование индуцибельных клеток (перипитов, стволовых клеток) под воздействием морфогенетических белков кости (МБК).

Стимулированный остеогенез – воздействие определённых факторов, которые усиливают протекающий остеогенез [7].

В ДКТ сочетаются остеоиндукция и остеокондукция. Безусловно, более важным компонентом является остеоиндукция, осуществляемая высвобождающимися из экстрацеллюлярного матрикса МБК. Остеоин-

дукция превосходит остеоиндукцию в том, что активно воздействует на слабое в остеогенном отношении ложе, побуждая кость к заживлению. Известно, что полусинтетические имплантаты в гетеротопическом ложе не индуцируют костеобразование, ДКТ неизбежно вызывает остеогенез.

Таким образом, деминерализованная аллогенная кость представляет собой интересную альтернативу всем видам небиологических средств замещения кости ввиду наличия остеоиндуктивности, а применение ДКТ в качестве стимулятора остеогенеза представляется перспективным. Остеогенетические возможности этого трансплантата можно во много раз повысить, насытив его МБК-2, 4 и 7. Эти цитокины медленно выделяются в окружающую среду и создают картину нормальной регенерации. И это очень важно, так как инъекции цитокинов вокруг пересаженного трансплантата не даёт желаемого результата, поскольку эти вещества быстро исчезают из этой области.

Полностью деминерализованный костный трансплантат является мягким, и для удержания отломков челюсти в нормальном состоянии может потребоваться титановая конструкция. Есть предложения использовать частично деминерализованный трансплантат. Этот вариант позволяет выполнить сразу две задачи: удаление значительной части минерального компонента кости облегчает выход МБК, что стимулирует остеогенез; костный трансплантат сохраняет значительную прочность для удержания отломков челюсти в правильном положении. Такой трансплантат является идеальным для костной пластики нижней челюсти.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельев В.И., Хлебович Н.В. *Первый опыт оценки индуктивных свойств костных трансплантатов, деминерализованных ортофосфорной кислотой. Деминерализованный костный трансплантат и его применение.* СПб; 1993: 125–9.
2. Сумароков Д.Д., Гуткин Д.В., Швырков М.Б. и др. Влияние соматотропного гормона и ретаболила на остеоиндуктивную активность костной ткани. *Ортопед. травматол.* 1989; 2: 66–9.
3. Фриденштейн А.Я., Лалыкина К.С. *Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники.* М.; 1973.
4. Коваленко П.П. *Основы травматологии.* Ростов на Дону; 1975.
5. Омеляненко Н.П., Миронов С.П., Денисов-Никольский Ю.И. и др. Современные возможности оптимизации репаративной регенерации костной ткани. *Вестн. травматол. и ортопед.* 2002; 4: 85–8.
6. Савельев В.И., Родюкова Е.Н. *Трансплантация костной ткани.* Новосибирск; 1992.
7. Solheim E. Osteoinduction by demineralized bone. *Int. Orthop.* 1998; 22: 335–42.
8. Wiubjer J., Rohlin M., Thomgren K.G. Bone formation in demineralized bone transplants treated with biosynthetic human growth hormone. *Scand. J. Plast.Reconstr. Surg.* 1983; 17: 109–17.
9. Urist M.R., Nilsson O., Rasmussen J. et. al. Bone regeneration under the influence of bone morphogenetic protein (BMP) beta tricalcium phosphate (TCP) composite in skull trephine defects in dogs. *J. Clin. Orthop.* 1987; 214: 295–304.
10. Schmitz J.P., Hollinger J.O. A preliminary study of the osteogenic potential of a biodegradable alloplastic-osteoinductive alloimplant. *Clin. Orthop.* 1988; 2: 245–55.

11. Lovell N.P., Dawson E.G., Nilsson O.S. et al. Augmentation of spinal fusion with bone morphogenetic protein in dogs. *J. Clin. Orthop.* 1989; 243: 266–74.
12. Pinholt E.M., Solhaim E., Bang G. et al. Bone induction by composites of bioresorbabl carriers and demineralized bone in rats: a comparative study of fibrin-collagen paste, fibrin sealant, and poliorthoester with gentamicin. *J. Oral. Maxillofacial. Surg.* 1992; 50: 1300–4.
13. Solhaim E., Pinholt R.M., Bang G. et al. The effect of composite of poliorthoester and demineralized bone on the healing of large segmental defects of the radius in rats. *J. Bone Joints Surg. Am.* 1992; 74: 1456–63.
14. Верзен Р. Подготовка деминерализованного костного матрикса к клиническому использованию. Деминерализованный костный трансплантат и его применение. СПб.; 1993: 4–11.
15. Савельев В.И. Получение и сохранение деминерализованной костной ткани для клинического применения. Деминерализованные костные трансплантаты и их использование в восстановительной хирургии. СПб.; 1996: 3–12.
16. Russell J.L., Block J.T. Surgical harvesting of bone graft from the ilium point of view. *Med. Hypotheses.* 2000; 55: 474–9.
17. Van de Putte R.F., Urist M.R. Osteogenesis in the interior of intramuscular implants of decalcified bone matrix. *Clin. Orthoped.* 1965; 40: 48–56.
18. Слуцкий Л.И., Севастьянова Н.А. Органический матрикс кости: новые биохимические данные. *Ортопед. травматол.* 1986; 8: 82–7.
19. Buckwalter J.A., Glimcher M.J., Cooper R.R. et al. Bone biologie. II : Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1995; 77: 1276–89.
20. Reddi AN, Huggens CB. Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblastic adolescent rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1972; 69: 1601.
6. Savelyev V.I., Rodyukova E.N. Bone tissue transplantation. Novosibirsk; 1992. (in Russian)7. Solheim E. Osteoinduction by demineralized bone. *Int. Orthop.* 1998; 22: 335–42.
8. Wiubjer J., Rohlin M., Thomgren K.G. Bone formation in demineralized bone transplants treated with biosynthetic human growth hormone. *Scand. J. Plast.Reconstr. Surg.* 1983; 17: 109–17.
9. Urist M.R., Nilsson O., Rasmussen J. et. al. Bone regeneration under the influence of bone morphogenetic protein (BMP) beta tricalcium phosphate (TCP) composite in skull trephine defects in dogs. *J. Clin. Orthop.* 1987; 214: 295–304.
10. Schmitsz J.P., Hollinger J.O. A preliminary study of the osteogenic potential of a biodegradable alloplastic-osteoinductive alloimplant. *Clin.Orthop.* 1988; 2: 245–55.
11. Lovell N.P., Dawson E.G., Nilsson O.S. et al. Augmentation of spinal fusion with bone morphogenetic protein in dogs *J. Clin. Orthop.* 1989; 243: 266–74.
12. Pinholt E.M., Solhaim E., Bang G. et al. Bone induction by composites of bioresorbabl carriers and demineralized bone in rats: a comparative study of fibrin-collagen paste, fibrin sealant, and poliorthoester with gentamicin. *J. Oral. Maxillofacial. Surg.* 1992; 50: 1300–4.
13. Solhaim E., Pinholt R.M., Bang G. et al. The effect of composite of poliorthoester and demineralized bone on the healing of large segmental defects of the radius in rats. *J. Bone Joints Surg. Am.* 1992; 74: 1456–63.
14. Verzen R. Preparation of demineralized bone matrix for clinical use. *Demineralized bone graft and its application.* St. Petersburg; 1993: 4–11. (in Russian)
15. Savelyev V.I. Preparation and preservation of demineralized bone tissue for clinical use. *Demineralized bone grafts and their use in reconstructive surgery.* St. Petersburg; 1996: 3–12. (in Russian)16. Russell J.L., Block J.T. Surgical harvesting of bone graft from the ilium point of view. *Med. Hypotheses.* 2000; 55: 474–9.
17. Van de Putte R.F., Urist M.R. Osteogenesis in the interior of intramuscular implants of decalcified bone matrix. *Clin. Orthoped.* 1965; 40: 48–56.
18. Slutsky L.I., Sevastyanova N.A. Organic bone matrix: new biochemical data. *Orthopedist. Traumatol.* 1986; 8: 82–7. (in Russian)
19. Buckwalter J.A., Glimcher M.J., Cooper R.R. et al. Bone biologie. II : Formation, form, modeling, remodeling, and regulation of cell function. *J. Bone Joint Surg. Am.* 1995; 77: 1276–89.
20. Reddi AN, Huggens CB. Biochemical sequences in the transformation of normal fibroblastic adolescent rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1972; 69: 1601.

REFERENCES

Поступила 01.06.17

Принята в печать 16.12.17