

А.Н. Гурин<sup>1,2</sup>,

к.м.н., врач-исследователь научной группы  
хирургической стоматологии

В.С. Комлев<sup>3</sup>,

д.т.н., ведущий научный сотрудник,  
специалист в области биоматериалов

А.Ю. Федотов<sup>3</sup>,

к.т.н., старший научный сотрудник,  
специалист в области биоматериалов

П.Б. Копнин<sup>4</sup>,

к.б.н., зав. лабораторией цитогенетики

Л.А. Григорьянц<sup>2</sup>,

д.м.н., профессор, кафедра хирургической  
стоматологии

<sup>1</sup> ЦНИИСиЧЛХ

<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Институт металлургии  
и материаловедения им. А.А. Байкова РАН

<sup>4</sup> НИИ канцерогенеза РОНЦ  
им. Н.Н. Блохина

## Субантральная аугментация с применением отечественных синтетических биоматериалов на основе трикальцийфосфата

**Резюме.** Гистоморфологическое описание костного регенерата, полученного после синус-лифтинга с применением синтетического биоматериала на основе трикальцийфосфата. В работе использован отечественный остеопластический материал «ТриКафор». Гранулы имеют неправильную плоскую форму, что обеспечивает стабильность костного депозита с мелкозернистой структурой. Зерна овальной формы плотно прилегают друг к другу. Костная биопсия через 4 месяца представлена тремя зонами: первая — плотный костный матрикс, прилегающий к альвеолярному отростку; вторая — вновь сформированные костные трабекулы, третья — формирующийся костный матрикс. Полученные результаты позволяют рекомендовать отечественный биоматериал на основе трикальцийфосфата «ТриКафор» для использования при операции синус-лифтинга как один из материалов для импортозамещения.

**Ключевые слова:** трикальцийфосфат, синус-лифтинг, трепанобиопсия, кость, имплантат, биоматериал

**Summary.** Histological findings of bone-core biopsy after sinus-lift with tricalcium phosphate synthetic biomaterial "TriCaFor". Granules of biomaterial have irregular geometry with fine-grain structure what gives graft high stability in sub-antral space. Core-biopsy after 4 month of healing consists of 3 zones: 1 — dense bone matrix in alveolar part of biopsy; 2 — newly formed trabecular bone; 3 — woven bone. Results suggest to recommend tricalcium phosphate biomaterial "TriCaFor" for sinus-lift.

**Key words:** tricalcium phosphate, sinus-lift, bone-core biopsy, bone, implant, biomaterial

Субантральная аугментация (синус-лифтинг) — широко распространенная и часто выполняемая операция восстановления утраченного объема костной ткани на верхней челюсти с целью последующей установки дентальных имплантатов. Ряд авторов сообщают об успешном синус-лифтинге и установке имплантатов с использованием лишь кровяного сгустка, без применения биоматериалов [13]. Однако безопасность тесного контакта между мембраной синуса и выступающей верхушкой имплантата — вопрос по-прежнему спорный.

Биологический смысл наращивания кости в субантральном пространстве хорошо описан по результатам экспериментов на животных [5, 16]. Эти исследования показали, что данное явление соответствует биологическому понятию направленной костной регенерации, т.е., полная регенерация кости в отведенном

пространстве возможна при использовании одного лишь кровяного сгустка. Тем не менее образовавшаяся кость может неуклонно резорбироваться за счет повторной пневматизации верхнечелюстной пазухи в результате положительного давления воздуха внутри синуса. Данное явление также возможно и после синус-лифтинга с применением биоматериалов. Например, в исследовании Natano N. и соавт. [9] повторная пневматизация наблюдалась на панорамных рентгенограммах спустя 3 года после синус-лифтинга, в ходе которого использовалась смесь аутокостной стружки с ксенокостью в пропорции 2:1. В конце периода наблюдения обнаружили, что большинство имплантатов выступают в синус. Ввиду этого, долгосрочная стабильность объема новообразованной кости имеет очень большое значение, так как повторная пневматизация синуса уменьшает общую площадь контакта кости с имплантатом, что может

привести к реактивным изменениям слизистой верхнечелюстного синуса, а в некоторых случаях к миграции имплантата в пазуху [8].

Широкое распространение среди биоматериалов для синус-лифтинга получили синтетические биоматериалы на основе  $\beta$ -трикальцийфосфата ( $\beta$ -ТКФ). Остеокондуктивные свойства  $\beta$ -ТКФ обеспечивают аппозиционный рост кости на поверхности или внутри пор и каналов без каких-либо признаков токсических реакций [6, 14, 18]. Так как это синтетический материал, риск передачи каких-либо инфекционных заболеваний невозможен, тогда как при использовании ксенографтов этого исключить нельзя [1, 14].

Zerbo I.R. и соавт. [18] описали молекулярные механизмы формирования костной ткани при применении  $\beta$ -ТКФ. Показано, что остеогенные клетки в большом количестве находятся на поверхности материала или в его порах, дифференцируются в остеобласты, что способствует новообразованию костной ткани [2].

В 2012 г. Kurksu M. и соавт. [11] при синус-лифтинге сравнивали  $\beta$ -ТКФ (Cerasorb) и Bio-Oss и установили, что  $\beta$ -ТКФ резорбируется за 12–18 месяцев и заменяется костью, функционально и анатомически неотличимой от исходной [3, 4, 15]. Ранее Artzi Z. и соавт. определили, что  $\beta$ -ТКФ полностью резорбируется за 24 месяца, тогда как через 6 месяцев в гранулах Bio-Oss не наблюдалось существенных признаков резорбции [3].

Отмечено, что в результате гистоморфометрической оценки прирост объема костной ткани при синус-лифтинге с применением аутологичной кости и  $\beta$ -ТКФ (Cerasorb) не имеет существенного отличия [10]. Кроме того, добавление аутологичной кости к  $\beta$ -ТКФ в равной пропорции не дает существенного увеличения новообразованной кости.

Detsch R. и соавт. приводят данные, что высокоразстворимая керамика, такая как  $\beta$ -ТКФ, не подходит для резорбции остеокластами, потому что резорбция приводит к возникновению высокой концентрации кальция вокруг остеокластов и на ее поверхности [7]. Zerbo I.R. и соавт. [18] подтвердили, что резорбция материала из  $\beta$ -ТКФ остеокластами незначительна, а материал распадается в результате химического растворения. Возможно, это связано с отсутствием большого количества многоядерных гигантских клеток и высокой концентрации одно- и двухъядерных клеток с положительной реакцией на кислую фосфатазу в месте имплантации  $\beta$ -ТКФ.

Материал на основе  $\beta$ -ТКФ зарекомендовал себя как эффективный остеопластический материал для усиления костной регенерации при синус-лифтинге [10, 17].

На коммерческом рынке присутствует достаточное количество биоматериалов на основе  $\beta$ -ТКФ. Все они различаются по форме гранул и пористости, однако их объединяет зернистая структура, с зернами овальной формы разных размеров.

В данной работе представлены результаты клинико-морфологического исследования применения

отечественного  $\beta$ -ТКФ («ТриКафор»), разработанного совместно ЦНИИС и ИМЕТ им. А.А. Байкова РАН.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Клиническая часть

Операция синус-лифтинга с доступом через переднюю стенку верхнечелюстного синуса была проведена трем пациентам в возрасте 39, 43 и 45 лет с использованием остеопластического материала «ТриКафор». По данным конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) исходная высота альвеолярной кости была 1–2 мм (рис. 1). Из анамнеза пациенты не имели вредных привычек и заболеваний, которые могли бы привести к осложнениям при остеоинтеграции при постановке имплантата. Пациенты были информированы о процедуре хирургической операции и дали информированное добровольное согласие.

Под местной анестезией 4% раствором артикаина проводился крестальный разрез в области отсутствующего зуба. Алмазным бором диаметром 5 мм создавалось трепанационное окно до мембраны Шнейдера, проводилось поднятие дна верхнечелюстного синуса и заполнение биоматериалом «ТриКафор». Слизисто-надкостничный лоскут укладывали на место и ушивали. Через 4 месяца на этапе установки дентального имплантата трепаном диаметром 3 мм получены материалы для костной биопсии.

### Гистологическая часть

Полученные трепанобиопсии на 10 дней помещали в 10% буферный раствор формалина, промывали и в течение недели декальцинировали в растворе ЭДТА, затем промывали в дистиллированной воде на электрической мешалке, проводили по спиртам восходящей концентрации, заключали в парафин и делали срезы толщиной 7–8 мкм. Изучали срезы в проходящем свете на микроскопе Motic (Италия).



Рис. 1. Исходная высота альвеолярной кости верхней челюсти в области зуба 16 — 1 мм (по данным КЛКТ)

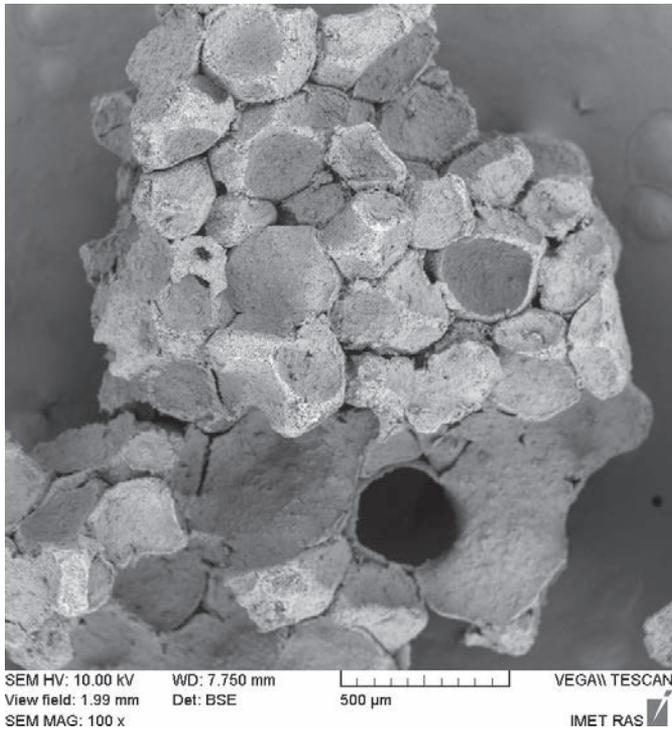


Рис. 2. Сканирующая электронная микроскопия β-ТКФ («ТриКафор»): гранулы плоской неправильной формы, состоящие из мелкого гранулята со сложным разветвленным пористым рельефом

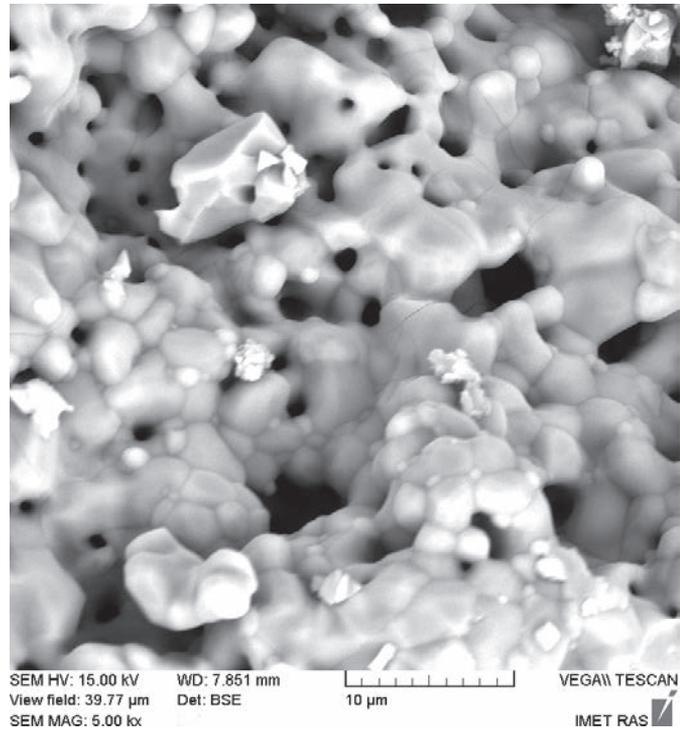
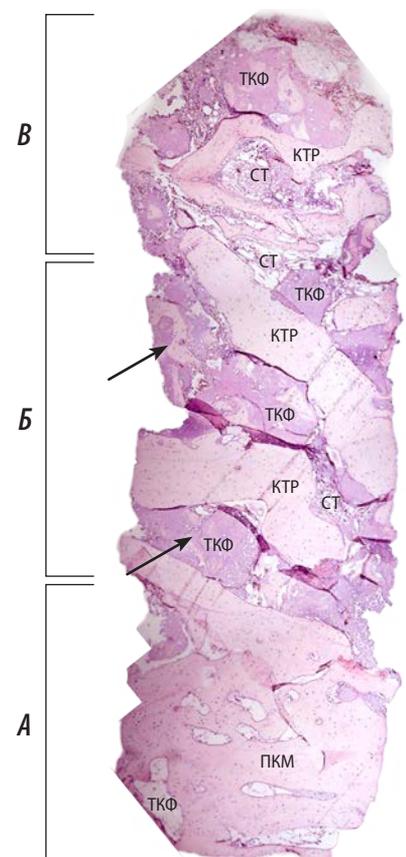


Рис. 3. Сканирующая электронная микроскопия гранулы «ТриКафор» при большем увеличении: видны мелкие овальные зерна, плотно связанные друг с другом



Рис. 4. Гистотопограмма столбчатой биопсии костного регенерата на этапе установки дентального имплантата через 4 месяца после аугментации. На КЛКТ перед установкой имплантации виден костный регенерат. Продольный срез костного столбика: А — участок костного регенерата с плотным костным матриксом (ПКМ); Б — срединная часть: новообразованные костные трабекулы (КТР), между которыми находятся гранулы β-ТКФ (ТКФ), венчик соединительно-тканых волокон (СТ); В — верхняя часть биопсии; определяются фрагменты гранул ТКФ, СТ, в других участках видны полые гранулы (ПГ)



## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сканирующая электронная микроскопия гранул  $\beta$ -ТКФ (рис. 2) показывает, что каждая гранула состоит из мелкозернистого гранулята размером 150–350 мкм с полими образованиями. При большем увеличении поверхность мелкопористая, размер пор 1,5–5,0 мкм. Зерна мелкие, плотные, овальные, разнообразной формы и размеров (0,5–1,5 мкм; рис. 3).

Исходя из размеров зерен можно предположить, что гранулы с мелкозернистым строением будут более активно участвовать в ремоделировании костной ткани.

При изучении костных биопсий были исследованы образцы в продольных и поперечных срезах. На продольных срезах можно выделить три зоны: первая — это область, прилежащая к альвеолярному отростку, срединная включает зрелые новообразованные костные трабекулы, содержащие имплантированный материал  $\beta$ -ТКФ, третья — это участок новообразованного костного вещества, прилежащий к слизистой верхнечелюстного синуса (рис. 4).

В области, относящейся к альвеолярному отростку, встречаются мелкие сосуды и костно-мозговые образования (рис. 4, А). Срединная часть костной биопсии представлена новообразованными костными трабекулами, которые сформировались за счет остеогенных факторов как с внутренней стороны мембраны Шнейдера, так и со стороны альвеолярного отростка (рис. 4, Б). В срединной части между трабекулами видны гранулы  $\beta$ -ТКФ, которые плотно прилегают к костным структурам. Из-за толщины среза графты  $\beta$ -ТКФ имеют ячеисто-пенистый вид. Внутри гранул идут активные процессы резорбции гранул и их ремоделирование в направлении формирования костных структур (стрелки на рис. 4, Б). Следует отметить, что костные трабекулы почти не содержат капилляров. Гранулы окружены тонким венчиком плоских клеток, возможно остеобластов. Вокруг гранул не встречаются многоядерные гигантские клетки. Сосудистая реакция на материал не выражена. В срединной части наблюдаются участки нежной волокнистой соединительной ткани, с небольшим количеством клеток фибробластического ряда. В верхней части биопсии происходит активное ремоделирование кости из гранул  $\beta$ -ТКФ. На месте резорбируемых участков образуются фрагменты костных образований с пластинчатым строением и наличием сосудов, в других местах формируются остеоидные структуры (рис. 4, В). Активной остеокластической резорбции мы не наблюдали.

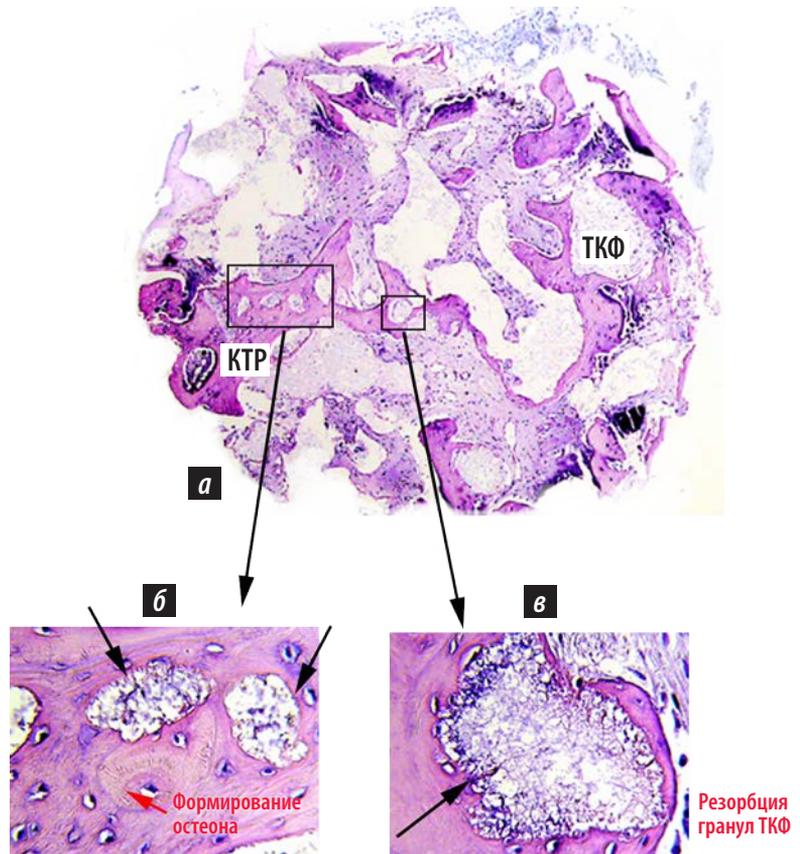


Рис. 5. Поперечный срез представлен: а — гранулами в стадии активной резорбции и замещения новообразованной костной тканью, б — участками сформированных костных трабекул (КТР). В некоторых участках (v) уже происходит формирование остеонов

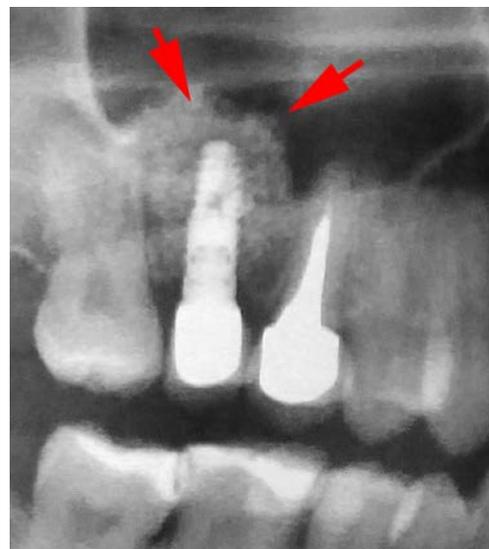


Рис. 6. КЛКТ через 1 год после установки коронки на имплантат, остеоинтегрированный в новообразованную костную ткань. Реактивные изменения слизистой верхней челюсти синуса отсутствуют. Над верхушкой имплантата находится 1,5 мм новообразованной костной ткани

В средней и верхней части биопсии можно наблюдать полые образования на месте гранул  $\beta$ -ТКФ, которые сформировались, возможно, за счет химического растворения, куда уже начинают вращать новообразованные костные структуры (см. рис. 4, В). Нами было также отмечено практическое отсутствие многоядерных гигантских клеток. Можно предположить, что отсутствие реакции на  $\beta$ -ТКФ («ТриКафор») многоядерных

гигантских клеток указывает на нейтральный характер влияния материала на окружающие ткани.

На поперечных срезах трепанобиопсии гранулы  $\beta$ -ТКФ также хорошо определяются (рис. 5, а). Поскольку срезы достаточно тонкие по сравнению с продольными, то гранулы  $\beta$ -ТКФ имеют более четкие границы. Во многих участках, где уже сформирована зрелая кость с системой гаверсовых каналов, гранулы  $\beta$ -ТКФ, включенные в костный матрикс, постепенно резорбируются и замещаются новообразованной костной тканью (рис. 5, б, в).

Отсроченные данные КЛКТ через год после установки коронки на дентальном имплантате свидетельствуют о стабильном результате лечения (рис. 6).

Таким образом, результаты применения отечественного синтетического остеопластического материала «ТриКафор» на основе  $\beta$ -трикальцийфосфата при субантральной аугментации показали наличие новообразованной костной ткани, достаточной для установки дентальных имплантатов и обеспечения долгосрочного благоприятного исхода лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. **Гурин А.Н.** Сравнительная оценка влияния различных остеопластических материалов на основе фосфатов кальция на заживление костных дефектов: дис. ... к.м.н. — М., 2009. — 183 с.
2. **Albrektsson T., Johansson C.** Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. — *Eur Spine J.* — 2001; 10 (suppl. 2): S96—101.
3. **Artzi Z., Givol N., Rohrer M.D., Nemcovsky C.E., Prasad H.S., Tal H.** Qualitative and quantitative expression of bovine bone mineral in experimental bone defects. Part 2: Morphometric analysis. — *J Periodontol.* — 2003; 74 (8): 1153—60.
4. **Artzi Z., Weinreb M., Givol N., Rohrer M.D., Nemcovsky C.E., Prasad H.S., Tal H.** Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate in the canine: a 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. — *Int J Oral Maxillofac Implants.* — 2004; 19 (3): 357—68.
5. **Asai S., Shimizu Y., Ooya K.** Maxillary sinus augmentation model in rabbits: effect of occluded nasal ostium on new bone formation. — *Clin Oral Implants Res.* — 2002; 13 (4): 405—9.
6. **Aybar B., Bilir A., Akçakaya H., Ceyhan T.** Effects of tricalcium phosphate bone graft materials on primary cultures of osteoblast cells in vitro. — *Clin Oral Implants Res.* — 2004; 15 (1): 119—25.
7. **Detsch R., Mayr H., Ziegler G.** Formation of osteoclast-like cells on HA and TCP ceramics. — *Acta Biomater.* — 2008; 4 (1): 139—48. — Epub 2007 Jul 15.
8. **Galindo-Moreno P., Padial-Molina M., Avila G., Rios H.F., Hernández-Cortés P., Wang H.L.** Complications associated with implant migration into the maxillary sinus cavity. — *Clin Oral Implants Res.* — 2012; 23 (10): 1152—60. — DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02278.x. Epub 2011 Aug 15.
9. **Hatano N., Shimizu Y., Ooya K.** A clinical long-term radiographic evaluation of graft height changes after maxillary sinus floor augmentation with a 2:1 autogenous bone/xenograft mixture and simultaneous placement of dental implants. — *Clin Oral Implants Res.* — 2004; 15 (3): 339—45.
10. **Klijn R.J., Hoekstra J.W., Van Den Beucken J.J., Meijer G.J., Jansen J.A.** Maxillary sinus augmentation with microstructured tricalcium phosphate ceramic in sheep. — *Clin Oral Implants Res.* — 2012; 23 (3): 274—80. — DOI: 10.1111/j.1600-0501.2011.02190.x. Epub 2011 Apr 13.
11. **Kurkcu M., Benlidayi M.E., Cam B., Sertdemir Y.** Anorganic bovine-derived hydroxyapatite vs  $\beta$ -tricalcium phosphate in sinus augmentation: a comparative histomorphometric study. — *J Oral Implantol.* — 2012; 38 Spec No: 519—26. — DOI: 10.1563/AAID-JOI-D-11-00061.
12. **Lambert F., Leonard A., Lecloux G., Sourice S., Pilet P., Rompen E.** A comparison of three calcium phosphate-based space fillers in sinus elevation: a study in rabbits. — *Int J Oral Maxillofac Implants.* — 2013; 28 (2): 393—402. — DOI: 10.11607/jomi.2332.
13. **Nedir R., Nurdin N., Vazquez L., Szmukler-Moncler S., Bischof M., Bernard J.P.** Osteotome sinus floor elevation technique without grafting: a 5-year prospective study. — *J Clin Periodontol.* — 2010; 37 (11): 1023—8. — DOI: 10.1111/j.1600-051X.2010.01610.x. Epub 2010 Aug 24.
14. **Simunek A., Kopecka D., Somanathan R.V., Pilathadka S., Brazda T.** Deproteinized bovine bone versus beta-tricalcium phosphate in sinus augmentation surgery: a comparative histologic and histomorphometric study. — *Int J Oral Maxillofac Implants.* — 2008; 23 (5): 935—42.
15. **Wiltfang J., Schlegel K.A., Schultze-Mosgau S., Nkenke E., Zimmermann R., Kessler P.** Sinus floor augmentation with beta-tricalcium phosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? — *Clin Oral Implants Res.* — 2003; 14 (2): 213—8.
16. **Xu H., Shimizu Y., Onodera K., Ooya K.** Long-term outcome of augmentation of the maxillary sinus using deproteinised bone particles experimental study in rabbits. — *Br J Oral Maxillofac Surg.* — 2005; 43 (1): 40—5.
17. **Yuan H., de Groot K., van Blitterswijk C.A., de Bruijn J.D.** Preparation of a resorbable osteoinductive tricalcium phosphate ceramic. — *European Cells & Materials.* — 2008; 16 (suppl. 2): 14.
18. **Zerbo I.R., Bronckers A.L., de Lange G., Burger E.H.** Localisation of osteogenic and osteoclastic cells in porous beta-tricalcium phosphate particles used for human maxillary sinus floor elevation. — *Biomaterials.* — 2005; 26 (12): 1445—51.