



Использование антимикробных ингредиентов при замещении костных дефектов с помощью остеокондуктивного материала easy-graft CRYSTAL

С.А. Горбань
Вл.В. Лепский
Вяч.В. Лепский
Вяч.В. Лепский
Вл.Вяч. Лепский
Н.В. Говорун
А. Shterenberg

Проблема лечения костных дефектов челюстей, к сожалению, не теряет своей актуальности уже на протяжении многих лет [3]. Костные дефекты, образовавшиеся после удаления корней зубов или ретенированных зубов, после сложного удаления зубов мудрости, после резекции верхушек корней, цистэктомии легко инфицируются (от 4,4–40%) и довольно часто возникают гнойно-воспалительные осложнения.

Все вышеперечисленные костные дефекты создают не только проблему гнойно-воспалительных осложнений. Замедленная регенерация костной ткани в таких дефектах приводит к атрофии и деформации альвеолярных отростков, что усложняет качественную ортопедическую реабилитацию.

Несмотря на значительные успехи современной стоматологии, вопрос замещения костного дефекта, а тем более создания адекватного объема костной ткани при значительной атрофии альвеолярного отростка, остается весьма актуальным.

Стимуляция процессов репаративной регенерации костной ткани, лечение костных дефектов, формирующихся после различных заболеваний тканей пародонта с образованием гранулем, кистогранулем, кист, требуют новых подходов с использованием биологически активных костьзамещающих материалов.

Область применения этих материалов различна – от заполнения костных дефектов после удаления зуба

или корня зуба до костьзамещающих операций с целью ускорения регенерации костной ткани [2].

Локальная бактериальная инфекция является серьезным осложнением в восстановительной и реконструктивной хирургии и может привести к неблагоприятным результатам лечения.

Профилактика инфекционно-воспалительных процессов в послеоперационной ране, развитие которых ставит под угрозу результаты лечения, является одной из важнейших задач. Общеизвестным является тот факт, что предотвратить осложнение значительно проще, чем потом бороться с возникшим процессом.

С целью профилактики осложнений осуществляется назначение антимикробных препаратов и применение антисептиков.

В хирургической практике различают несколько тактик назначения антибиотиков: предоперационную,

во время операции и послеоперационную профилактику осложнений. Наиболее распространенной является предоперационная антибиотикотерапия.

Правильно спланированная антибиотикопрофилактика снижает удельный вес осложнений с 40% до 5% [11, 12, 15].

В то же время ошибочным является мнение, что одно лишь использование антибиотиков, позволит полностью исключить возможность развития воспалительных процессов. Для профилактики осложнений не стоит забывать о мануальных методах профилактики: сокращение времени операции за счет использования современных методик, строгое соблюдение принципов асептики, обученность кадров, опытность оператора и хорошее техническое оснащение операционной. При назначении антибиотиков необходимо принимать во внимание следующее: опти-

Горбань С.А., президент компании «Стамил», г. Киев, Украина.

Лепский Вл.В., к.м.н., заслуженный врач Украины, стоматологическая клиника «Братья Лепские» г. Черкассы, Украина

Лепский Вяч.В., к.м.н., академик Украинской академии наук, член ассоциации имплантологов Украины.

Лепский Вяч.В., к.м.н., гл.врач клиники «Братья Лепские Плюс», г. Киев, Украина.

Лепский Вл.Вяч., аспирант Научно исследовательского института стоматологии г. Одесса, Украина.

Говорун Н.В., врач стоматолог высшей категории медицинского центра «Эскулап» г. Киев, Украина

Shterenberg A., к.м.н. B.Sc. Ph.D., практикующий хирург-стоматолог, консультант и лектор компании «Sunstar Guidor», Zurich, Switzerland по вопросам клинического применения остеотропных материалов в восточной Европе, член европейской ассоциации ортопедов, член ассоциации имплантологов Украины.

мальным является введение антибиотиков примерно за 1 день до начала операции, применение препарата менее чем за 30 мин. не снижает риска развития осложнений, выбранный антибиотик должен быть широкого спектра действия, назначение антибактериальной терапии показано и в послеоперационном периоде (5–7 дней), препарат должен обладать минимальными побочными эффектами.

Следует отметить, что антибактериальная терапия может быть неэффективной в плохо васкуляризуемых тканях и в очагах некроза костной ткани, что часто наблюдается при остеомиелите. Кроме того, нормальные дозы антибиотиков при их системном применении могут оказаться недостаточными для локального воздействия на микроорганизмы [8].

Несмотря на совершенствование методов лечения, хирургической техники и появление новых высокоактивных антибиотиков, частота рецидивов остается высокой, и лечение инфекционных осложнений костной системы продолжает оставаться важной задачей [9].

В последнее время получила распространение сочетанная антибиотикопрофилактика, которая заключается в системном применении антибиотика и местном использовании антисептика. В качестве антисептика наиболее часто используют препараты на основе хлоргексидина биглюконата 0,05–0,2%. [10].

Однако, очень важной задачей остается точное определение характера микрофлоры, присутствующей в костных пародонтальных карманах, в лунке удаленного корня, вокруг остеоинтегрированного имплантата при развитии переимплантата и других костных дефектах, с целью применения соответ-

ствующего антибиотика или антисептика, для подавления воспалительного процесса.

Изучение особенностей микрофлоры воспалительных очагов может дать не только информацию о патогенезе данного заболевания, но и помочь выбрать тактику медикаментозного лечения в комплексе противовоспалительных мероприятий [24, 1].

Для микробиологической диагностики современные лаборатории предлагают микроскопическое исследование, идентификацию микроорганизмов по культурально-морфологическим признакам (предварительно выращиваются микробные колонии), использование метода полимеразной цепной реакции (ПЦР). ПЦР позволяет точно установить присутствие конкретного вида патогена с учетом праймеров, заложенных в диагностический набор.

Установление особенностей микрофлоры в патологическом очаге может стать основой для новых подходов к планированию лечения и мониторингу его результатов у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, а также к выбору профилактических средств с селективным антибактериальным воздействием [6, 13, 22].

По имеющимся литературным данным (Г.С. Пашковой и др., 2013) [7] наиболее часто встречающимися патогенами, выявляемыми в пародонтальном кармане, при периимплантитах и при других воспалительных пародонтальных очагах являются *Porphyromonas gingivalis* и *Tannerella forsythia*.

В отношении этих и многих других патогенных культур эффективной является антибиотикотерапия, проводимая с помощью амоксициллина с клавулановой кислотой (например, препарат АМОКСИ-КЛАВ). Обычно назначается

дозировка по 1000 мг, 2 раза в день. Начинать принимать антибиотик рекомендуется за один день до операции.

Комбинация амоксициллина и ингибитора β -лактамаз (клавулановой кислоты) дает препарату большие возможности по спектру действия. Клавулановая кислота не обладает сколько-нибудь значимыми антибиотическими свойствами, однако имеет сродство к ферментам β -лактамазам, являясь их необратимым ингибитором, что предотвращает разрушение амоксициллина. Кроме того, она добавляет амоксициллину активность в отношении практически всех анаэробных возбудителей (А.И. Яременко и др. 2014) [27].

Особый интерес представляет локальная доставка антибиотиков, без системного назначения, позволяющая достичь высокой концентрации действующих ингредиентов непосредственно в очаге инфекции и улучшить, таким образом, прогноз лечения у больных с инфицированным костным дефектом.

Для доставки антибиотиков в очаги инфекции используются различные методы [11] и поиск наиболее эффективных видов «транспорта» препарата в ткани является одной из самых приоритетных задач не только стоматологии, но и всей современной медицины.

Для успешного лечения костных дефектов, в условиях наличия очага воспаления или высокой вероятности возникновения такого очага, необходимо решить две важнейшие задачи: обеспечить условия протекания процесса регенерации новой костной ткани в дефекте, а также ингибировать процесс развития в очаге патогенной микрофлоры путем создания в этой зоне высокой концентрации антибиотиков [12].

При этом возникает целый ряд вопросов, которые следует решить:

- как доставить антибиотик к месту назначения;
- какой тип антибиотика использовать;
- какова его фармакокинетика;
- можно ли использовать локально вводимый антибиотик совместно с костьзамещающими материалами и препаратами, усиливающими регенерацию костной ткани;
- влияют ли местные формы вводимого антибиотика или антисептика на активность остеобластов (угнетают они их активность или нет, если да, то в какой степени?);
- целесообразно ли использовать местные формы антибиотиков, не только для лечения, но и для профилактики развития воспалительных процессов.

Методы доставки антимикробных препаратов в область костного дефекта

За последние десятилетия было предложено множество способов местной доставки форм антибиотика. Самый простой способ – применение антибиотика в виде порошка. После хирургического вмешательства препарат перемешивается с костным или костьзамещающим материалом, дефект заполняется полученной смесью и рана ушивается [17].

Таким способом можно создать высокие концентрации препарата в тканях, но на очень короткий промежуток времени.

Другие методики предусматривают использование раствора антибиотика для смачивания раневой поверхности дефекта и остеотропного материала.

По форме, вводимый в ткани антибиотик, может быть представлен, в зависимости от используемого носителя, в резорбируемом (подвер-

женном биологической деградациии) и нерезорбируемом видах [16]. Нерезорбируемый материал, такой как содержащий антибиотик полиметилметакрилат, успешно применяется в Европе для лечения остеомиелита [17].

Другой нерезорбируемый материал – костный цемент, стал чем-то вроде «золотого стандарта» антибиотикосодержащего материала в ортопедии и травматологии [21].

Использование вышеперечисленных систем ограничено необходимостью удаления носителя, а это, как правило, повторная операция, которая сложнее, чем первичная установка имплантата, так как происходит в условиях измененной анатомии в тканях окружающих имплантат.

Существуют данные, что нерезорбирующийся костный цемент может являться местом адгезии микроорганизмов и их роста, в результате чего формируется антибиотикорезистентность [12].

В последние годы увеличилась тенденция использовать для лечения и профилактики инфекций костной ткани резорбируемые материалы [23].

Их самое главное преимущество – отсутствие необходимости в повторном хирургическом вмешательстве для удаления обогащенного антибиотиком имплантата. Доказано, что резорбирующиеся системы способны создавать высокие концентрации антибиотика в тканях, достаточные для устранения инфекции [25].

Такие материалы хорошо заполняют костные дефекты и способствуют снижению вероятности развития очага воспаления [11].

Костные и костьзамещающие материалы как носители антибиотика

Костный материал или аутогенный материал (собственная кость) и аллогенный

костьзамещающий материал (трупная кость), в качестве носителя антибиотиков использовались в клинической практике более двадцати лет, пока не появились новые, более эффективные материалы для костной пластики [18]. Чаще использовалась измельченная губчатая кость. Антибиотики добавлялись к измельченному трансплантату путем механического смешивания, либо путем пропитывания материала раствором антимикробного препарата.

При таком способе введения большая часть антибиотиков адсорбируется на поверхности материала и оказывает первичное кратковременное воздействие [18]. Тем не менее, имеются результаты клинических исследований [14], которые подтверждают, что данный метод приводит к накоплению антибактериальных веществ в месте применения трансплантата и концентрация антибиотиков превышает обычную бактерицидную концентрацию в интервале от 7 дней до 3-х недель, в зависимости от вида антибактериального препарата.

Синтетические остеокондуктивные костьзамещающие материалы на основе сульфата кальция, фосфата кальция, гидроксипатита или трикальцийфосфата, пропитанные антибиотиками, также применялись для местного лечения инфицированных костных дефектов с одновременным их замещением на вновь регенерированную костную ткань. [25, 26].

Общим качеством для всех этих материалов является возможность быстрого создания высокой локальной концентрации антибиотика [18]. Одним из преимуществ материалов этого класса является то, что обеспечивается местная антибиотикотерапия и одновременно идет процесс регене-

рации костной ткани, так как резорбируясь, материал замещается собственной костной тканью. Нет риска передачи инфекции, как с аллогенным или ксеногенным костьзамещающим материалом.

Целью настоящего исследования является попытка создать имплантируемый костный материал, содержащий антимикробные ингредиенты, активные в отношении большинства аэробных и анаэробных микроорганизмов, который обладал бы возможностью пролонгированного высвобождения этих ингредиентов в течение периода времени, наиболее опасного с точки зрения развития воспалительного процесса. Также ставилась задача изучить влияние высокой концентрации этих ингредиентов на течение репаративной регенерации костной ткани в дефектах кости и провести сравнительную оценку уровня регенерации при различных модификациях имплантируемых материалов.

Материалы и методы

Для реализации данных задач, с точки зрения авторов, наиболее подходящим являлся материал **easy-graft CRYSTAL** (производства компании SUNSTAR Guidor AG/Zurich/CH).

easy-graft CRYSTAL (размер гранул от 500 до 1000 μm), представляет из себя микропористый, синтетический, бифазный остеокондуктивный материал, у которого каждая гранула состоит из 40% β -трикальцийфосфата (β -ТКФ) и 60% искусствен-

ного гидроксиапатита (НА). Каждая гранула, независимо от её диаметра, покрыта 10-и микронной оболочкой сополимера полилактидной-полигликоидной кислот (ПЛГК). Изначально сыпучие гранулы смачиваются непосредственно в шприце органическим растворителем Biolinker (N-methyl-2-pyrrolidone). При этом под действием растворителя оболочка гранул начинает растворяться, гранулы склеиваются и выходят в костный дефект, как паста из тюбика. Попав в контакт с жидкостью раны, Biolinker вымывается кровью из оболочки и материал снова твердеет, приобретая монолитную прочную структуру. Это свойство данного остеотропного материала можно использовать для реализации идеи пролонгированного выделения антимикробных ингредиентов в дефекте. Для этой цели в растворителе Biolinker (N-methyl-2-pyrrolidone) растворяются предварительно такие антимикробные агенты, как Chlorhexidine Diacetate и Metronidazole Benzoate. При смешивании гранул **easy-graft CRYSTAL** с этим модифицированным растворителем антимикробные агенты равномерно обволакивают гранулы, проникая вглубь размягчающейся ПЛГК-оболочки. После помещения гранул в дефект и контакта с водной средой раны, растворитель N-methyl-2-pyrrolidone мгновенно вымывается, гранулы склеиваются, оболочка ПЛГК снова твердеет, а слаборастворимые в воде антимикробные агенты оседают на поверхности гранул и оказываются как-бы встроенными в слой затвердевшего сополимера. Согласно данным производителя время полной резорбции ПЛГК оболочки составляет 3–6 недель. Таким образом, можно утверждать, что время пролонгированного выделения антимикробных

агентов в дефекте может составить от 2-х до 6-и недель. Впрочем, экспериментальная проверка данного факта запланирована авторским коллективом.

Экспериментальное исследование было выполнено на 6 свинках, породы «украинская степная» в возрасте 2-х месяцев и массой $23,0 \pm 1,5$ кг. Оперативное вмешательство выполнялось в стерильных условиях под комбинированной анестезией. Внутримышечно вводили 2 мл 3% раствора кетамина, местно – Sol. Septonest 4% 3.6 мл. Был сделан разрез слизистой оболочки на нижней челюсти, в области между клыком и первым премоляром. Отслаивался слизисто-надкостничный лоскут. Дефект кости был смоделирован трепаном диаметром 3 мм. У трех свинок на нижней челюсти справа делались три отверстия диаметром 6 мм. на глубину кортикальной пластинки. Расстояние между отверстиями – 10 мм.

У трех других свинок моделировались точно такие же костные дефекты, только на нижней челюсти слева.

Схематическое изображение костных дефектов показано на рис. 1.

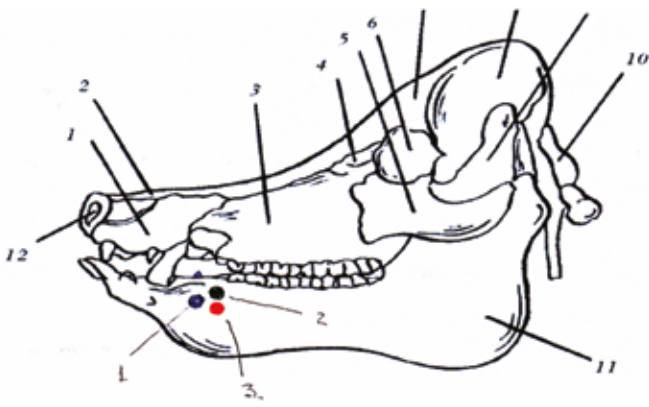
Для проведения данного эксперимента был выбран бифазный остеокондуктивный материал **easy-graft CRYSTAL**.

Первый костный дефект, заполнялся материалом **easy-graft CRYSTAL** (размер гранул от 500 до 1000 μm) производства компании SUNSTAR Degradable Solutions AG/Zurich/CH), приготовленным по традиционной технологии согласно инструкции производителя.

Второй дефект заполнялся материалом **easy-graft CRYSTAL**, при приготовлении которого применялся модифицированный антимикробный органический растворитель (BioLinker).

Таблица 1. Распределение животных и дефектов по использованным материалам

Название материала	<i>easy graft</i> CRYSTAL	<i>easy graft</i> CRYSTAL+ модифицированный NMP (BioLinker)	Смесь три кальций фосфата с наноструктурированным ГА + модифицированный NMP (BioLinker)
Количество животных	2	2	2
Количество дефектов	6	6	6



- – *easy-graft CRYSTAL*
- – *easy-graft CRYSTAL* + модифицированный NMP (BioLinker)
- – паста + модифицированный NMP (BioLinker)

Рис. 1. Схематическое изображение костных дефектов

Модификация заключалась в том, что предварительно в него вводились следующие антимикробные агенты: chlorhexidine diacetate – 1% и metronidazole benzoate – 5%. Данные концентрации являются заведомо большими, можно даже сказать, предельными. Целью введения столь высоких концентраций антимикробных добавок являлась необходимость изучения их цитотоксического воздействия на клеточный механизм регенерации костной ткани.

Третий дефект заполнялся специально приготовленной пастой, содержащей трикальцийфосфат и наноразмерный ГА. Смесь этих материалов смачивалась модифицированным растворителем NMP (BioLinker), изготовленным по вышеприведенной рецептуре. Данная паста, не содержащая гранул, стимулирующих рост костной ткани, вводилась для проведения сравнительного анализа, прежде всего, с дефектом, заполненным гранулированным материалом с той же концентрацией антимикробных добавок.

Животные выводились из эксперимента через 4 месяца и 9 месяцев (по 3 животных на каждое время) после операции. Гистологические срезы исследуемого материала

окрашивали гематоксилином и эозином и изучали в светополитическом микроскопе.

Результаты исследования

Морфологические исследования показали, что через 4 месяца после операции в центре костного дефекта, т.е. в наименее зрелом участке в дефекте №1 наблюдалось активное формирование остеоида непосредственно на поверхности гранул *easy-graft CRYSTAL* без формирования между ними прослоек соединительной ткани. В дефекте №2 формирование остеоида проходило значительно медленней, а в дефекте №3, признаки остеогенеза были выражены совсем слабо. Никакой воспалительной реакции в виде какой-либо клеточной инфильтрации тканей во всех трех типах дефектов не отмечалось.

Наибольший объем вновь сформированной костной массы и более развитое пластинчатое строение формирующихся остеонов определялось в дефекте №1, куда вносился материал *easy-graft CRYSTAL*, приготовленный по стандартной технологии. В наиболее зрелых участках гранулы материала практически полностью резорбировались и не выявлялись (рис. 2).

В костном дефекте № 2, где размещался материал *easy-graft CRYSTAL* приготовленный с модифицированным органическим растворителем NMP (BioLinker), костная масса менее обширна, пластинчатое строение остеонов выражено более слабо (рис. 3).

В костном дефекте №3 к данному сроку регенерат представлен лишь небольшим количеством остеоидных трабекул с большим числом пустых лакун и присутствием грубо-волоконистой соединительной ткани (рис. 4).

Окраска препаратов гематоксилином и эозином. Увеличение X 250.

На гистологических препаратах, полученных через 9 месяцев после операции было установлено следующее: в костном дефекте №1 произошла полная резорбция гранул материала *easy-graft CRYSTAL* с заменой на собственную кость (Рис. 5).

В дефекте №2 отмечаются признаки созревания костной ткани и постепенная ориентация остеонов. В центральных отделах костного дефекта №2 (Рис. 6) в костном массиве интермедиарного регенерата и некоторых трабекулах эндостального регенерата еще обнаруживаются отдельные гранулы *easy-graft*

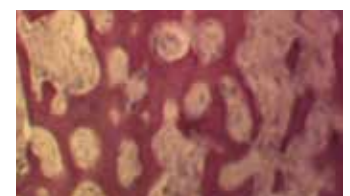


Рис. 2. Активное формирование остеоида непосредственно на поверхности гранул *easy-graft CRYSTAL*

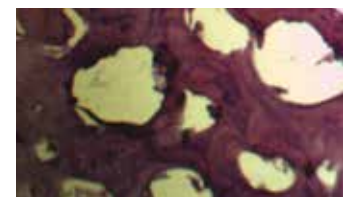


Рис. 3. Костная масса менее обширна, строение остеонов выражено слабо (стрелка)

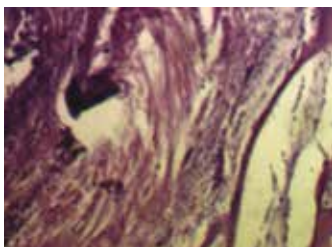


Рис. 4. Небольшое количество остеоидных трабекул с большим числом пустых лакун и присутствие грубо волокнистой соединительной ткани

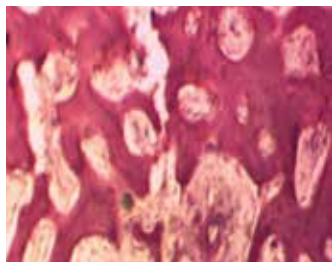


Рис. 5. Полная резорбция материала с заменой на собственную кость

CRYSTAL, тогда как в костном дефекте №1 они полностью резорбировались.

Наименее зрелый костный регенерат определялся в дефекте №3 где интермедиарный регенерат был представлен преимущественно грубоволокнистыми незрелыми костными структурами (Рис. 7).

Окраска препаратов гематоксилином и эозином. Увеличение X 250.

Обсуждение

Костные дефекты челюстей, остающиеся после удаления очагов хронической одонтогенной инфекции, заметно удлиняют сроки регенерации костной ткани и восстановления формы альвеолярных отростков, усложняют, а нередко и делают невозможным, ортопедическую реабилитацию стоматологических больных при использовании метода дентальной имплантации.

Заживление костной раны под кровяным сгустком находится в прямой зависимости от характера, формы, размеров дефекта, его локализации и нередко, даже при оптимальном соотношении общих и местных факторов, дефект не заполняется полностью вновь сформированной костной тканью.

Несмотря на достижения современной медицины, в решении этого вопроса до сих пор не найден оптимально эффективный способ регуляции остеогенеза, его активации или оптимизации. При применении костных или костзамещающих материалов еще наблюдаются такие осложнения, как отторжение материала, инфицирование, развитие воспалительного процесса и др.

Разработка новых технологий и методов хирургического лечения, позволяющих радикально минимизировать риск развития осложнений и в то

же самое время способствовать регенерации костной ткани в дефекте, остается одной из приоритетных задач.

По имеющимся литературным данным, известно, что некоторые кальцийфосфатные соединения, такие как синтетический гидроксипатит, β -трикальцийфосфат, бифазный β -трикальцийфосфат, стимулируют внекостный остеогенез, то есть способствуют дифференцировке мезенхимальных клеток костного мозга в остеобласты в условиях отсутствия остеогенных стимулирующих факторов роста [15, 16, 19, 20].

На сегодняшний день уже имеется определенный накопленный опыт применения антибактериальных веществ для местного лечения инфекций костной ткани в травматологии, ортопедии, челюстно-лицевой хирургии, пародонтологии, имплантологии. Еще во время первой мировой войны А. Флеминг пытался применять антисептики для борьбы с микроорганизмами при лечении остеомиелитов.

Местное применение антимикробных агентов стало широко применяться с целью создания высоких концентраций в зонах с недостаточным кровоснабжением, где системная антибиотикотерапия может оказаться несостоятельной.

Всплеск интереса к этой теме отмечается особенно в последние два десятилетия, что связано с развитием методики заполнения лунки удаленного корня остеотропным материалом в целях профилактики атрофии альвеолярного отростка и развитием метода дентальной имплантации, в частности методики немедленной имплантации в лунку удаленного зуба [2, 5].

Удаленные зубы, тем более сохранившиеся корни зубов, часто являются очагом хронической инфекции. Поэтому, как в лунке после заполнения её материалом, так

и в области установленного непосредственно в лунку имплантата может возникнуть воспалительный процесс, который приведет к нарушению регенерации костной ткани и остеоинтеграции имплантата [4].

Для профилактики инфекционных осложнений в рутинной ортопедической практике используются как готовые материалы, содержащие антимикробные препараты, так и методики приготовления таких материалов ex tempore.

Грамотное использование антимикробных препаратов при замещении костных дефектов может существенно снизить вероятность возникновения инфекционных осложнений.

В необходимости создавать эффективные локальные концентрации антимикробных препаратов в тканях, без системного их приема, нуждаются многие отрасли медицины. В этом заинтересованы специалисты по нейрохирургии, челюстно-лицевой хирургии, пародонтологии, дентальной имплантации и т.д.

В то же самое время требования к идеальной системе локального применения антимикробных агентов остаются еще недостаточно определенными.

В ходе нашего исследования была выполнена попытка решить следующие задачи:

- реализовать методику создания депо антимикробных субстанций в костьзамещающем материале *easy-graft CRYSTAL* с пролонгированным выделением этих субстанций в течение 2–6 недель.
- оценить влияние на остеогенез предельно высокой концентрации антимикробных добавок, вводимых в костный дефект в процессе введения в него остеотропного материала.
- на основе полученных данных, являющихся в зна-

чительной степени предварительными результатами, разработать план дальнейших исследований, целью которых была бы разработка оптимальной рецептуры остеотропной антимикробной композиции, эффективной для лечения костных дефектов с высоким риском возникновения воспалительного процесса.

Полученные нами гистоморфологические результаты, показали, что создание локальных, слишком высоких концентраций антибиотиков в костных дефектах, ингибирует активность остеобластов, что приводит к снижению скорости регенерации костной ткани либо прекращению регенерации вообще. Особенно сильно это проявляется в отношении негранулированных остеотропных материалов. Гранулированные костьзамещающие материалы с высоким уровнем остеокондукции стимулируют рост костной ткани даже в условиях сильного цитотоксического воздействия антибиотических добавок.

Наши результаты совпадают с результатами исследований многих авторов о том, что локально введенные антимикробные агенты, являются цитотоксичными и нарушают клеточную дифференцировку и пролиферацию, что, безусловно, не оптимизирует процесс регенерации. В то же время проведенные исследования указывают на возможность подбора такой концентрации антимикробных агентов, которая бы минимизировала риски возникновения воспалительных процессов с одной стороны и не слишком бы ингибировала процесс регенерации костной ткани с другой стороны. В ряде клинических случаев применение подобных материалов являлось бы не только желательным, но и просто необходимым.

Исходя из этого авторский коллектив планирует дальнейшую работу по следующим направлениям:

- определение оптимальной концентрации антимикробных добавок, не влияющей критично на процесс регенерации костной ткани в дефекте;

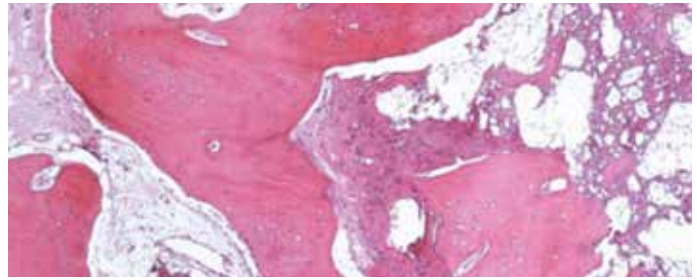


Рис. 6. Присутствуют отдельные гранулы окруженные трабекулами

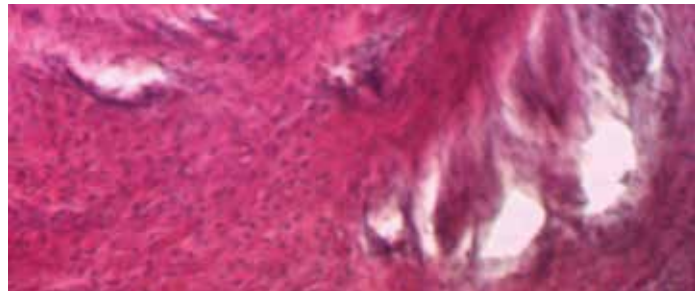


Рис. 7. Грубоволокнистая незрелая костная структура

- микробиологические исследования эффективности определенной оптимальной концентрации антимикробных добавок в отношении нескольких аэробных и анаэробных патогенных микроорганизмов, наиболее часто встречающимися в инфицированных костных дефектах.

Литература

1. Alexandrina L. Dumitrescu. Antibiotics and Antiseptics in Periodontal Therapy. Springer 2010 – 288 p.
2. Емельянов А.С. Репаративные способности тканей при использовании костнопластических материалов в эксперименте // Нижегородский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – Вып. 2. – С. 239–240.
3. С.В. Ковалевский, А.А. Васин. Немедленная имплантация и немедленная нагрузка при работе с имплантатами системы Ankylos. 2013. Новое в стоматологии №1, стр. 96-99
4. Кулаков О.Б. Особенности одномоментной дентальной имплантации // Институт стоматологии. — 2003. — №1. — С. 115–116
5. А.В.Павленко, М.А.Павленко, А.Х. Штеренберг. Root Replica – современная методика предупреждения атрофии альвеолярного отростка челюстей после операции удаления корня зуба. - Современная стоматология. - 2006. - №2. - С. 102-106
6. Pamela Machuca, Leslie Daille, Enrique Vine's. Isolation of a Novel Bacteriophage Specific for the Periodontal Pathogen Fusobacterium nucleatum. Applied and environmental microbiology, Nov. 2010, p. 7243–7250.
7. Пашкова Г.С. и др. Особенности микрофлоры полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта. Лечение и Профилактика. 2013, № 4(8)
8. Tazhibaev A.Ju. Lechenie kisty cheljustej s primeneniem preparata «Kolapol» // Medicinskie kadry KhKh1 veka. Bishkek, 2006. no. 2. pp. 118–120.
9. Lazzarini L., Mader T.T., Calhoun J.H. Osteomyelitis in long bones. J Bone Joint Surgery 2004; 86 (Part 1):2305-18.
10. Nandi S.K., Munkeherjee P., Ray S., Kundu B., De D.K., Basu D. Local antibiotic delivery systems for the treatment of osteomyelitis. – A review. Materials Science and Engineering 2009; 29:2478-85.
11. El-Husseini M., Patel S., MacFarlane R.J., Haddad F.S. Biodegradable antibiotic delivery systems. J Bone Joint Surgery 2011; 93 (Part 2):151-7.
12. Hanssen A.D., Osmon D.R., Patel R. Local antibiotic delivery systems: what are and where are we going? Clin Orthopaed Rel Res 2005; 437:111-4.
13. Helen L. Mitchell, Stuart G. Dashper. Treponema denticola biofilm-induced expression of a bacteriophage, toxin-antitoxin systems and transposases. Microbiology. 2010:156:774-788.
14. Hou T., Xu J., Li Q., Feng J., Zen L. In vitro evaluation of a fibrin gel antibiotic delivery system containing mesenchymal stem cells and vancomycin alginate beads for treating bone infections and facilitating bone formation. Tissue Engineer 2008; 14 (Part 1):1173-82.
15. Gitelis S., Brebach G.T. The treatment of chronic osteomyelitis with a biodegradable antibiotic-impregnated implant. J Orthopaed Surg (Hong-Kong) 2002; 10:53-60.
16. Ouedraogo M., Semde R., Some I.T., et al. Monooleinwater liquid crystalline gels of gentamicin as bioresorbable implants for the local treatment of chronic osteomyelitis: in vitro characterization. Drug Develop Industr Pharmacy 2008; 34:753-60.
17. Soundrapandian C., Sa B., Datta S. Organic-inorganic composites for bone drug delivery. AAPS PharmSciTech 2009; 10:1158-71.
18. Hanssen A.D. Prophylactic use of antibiotic bone cement: an emerging standard-in opposition. J Arthroplasty 2004; 19:759-62.
19. McLaren A.C. Alternative materials to acrylic bone cement for delivery of depot antibiotics in orthopaedic infections. Clin Orthopaed Rel Res 2004; 427:101-6.
20. Lazaretos J., Efsthathopoulos N., Papagelopoulos P.J., et al. A bioresorbable calcium phosphate delivery system with teicoplanin for treating MRSA osteomyelitis. ClinOrthopaed Rel Res 2004; 423:253-8.
21. Muller P., Bulnheim U., Diener A., et al. Calcium phosphate surfaces promote osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. J Cellular Molec. Medicine. 2007. V.12. Issue 1. P. 281-291.
22. Ричард Дж. Ламонт, Мэрилин С. Лантц. Микробиология и иммунология для стоматологов. – М.: Практическая медицина., 2010 – 502с.
23. Simman R., Hoffmann A., Bohinc J. et al. Role of platelet-rich plasma in acceleration of bone fracture healing. Ann. Plast. Surg. 2008. V. 61. P. 337-344.
24. Schwarz, F. Becker J. Peri-Implant Infection: Etiology, Diagnosis and Treatment. Quintessence Publishing 2010 – 296 p.
25. Wrotniak M., Bielecki T., Gazdzik T.S. Current opinion about using the platelet-rich gel in orthopaedics and trauma surgery. Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja. 2007. V. 9 № 3. P. 1227-238.
26. Yuan H., van Blitterswijk CA., de Groot K. et al. Cross-species comparison of ectopic bone formation in biphasic calcium phosphate (BCP) and hydroxyapatite (HA) scaffolds. Tissue Eng. 2006. V. 12. P. 1607-1615.
27. Яременко А.И. Фармакологическая поддержка больных при имплантологическом лечении Стоматологический Вестник. Имплантология. №4, 2014