

1

2

3

4

5

“THE Graft”의 다기관 비교임상
연구논문, 그 첫번째



КЛИНИЧЕСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ ИМПЛАНТОЛОГИЯ И СМЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под редакцией Уильяма Беккера и Ларса Сеннерби

Рандомизированное клиническое исследование поднятия дна верхнечелюстной пазухи с использованием материалов из депротенизированной бычьей и свиной костной ткани

Чон-Сок Ли, д-р медицинских наук (стоматология);* Хён-Ки Шин, д-р медицинских наук (стоматология);* Чон-Хо Юн, д-р медицинских наук (стоматология);^f

Кё-Сон Чо, д-р медицинских наук (стоматология)*

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Предпосылки к исследованию: Не так давно на рынке появился депротенизированный костный материал свиной кости (DPBM), предназначенный для пластики верхнечелюстной пазухи - процедуры, где ранее широко применялась деминерализованная бычья кость (DBBM).

Цели: Цели настоящего рандомизированного клинического исследования заключаются в сравнении гистологического качества костного материала и радиографического анализа объемной стабильности поднятого дна верхнечелюстной пазухи из свиной и бычьей кости.

Материалы и методы: Для проведения исследования были зарегистрированы двадцать участков у 16 участников; случайным образом, с помощью последовательно пронумерованных запечатанных конвертов, они были распределены на контрольную и исследуемую группы для поднятия дна верхнечелюстной пазухи с латеральным доступом с применением DBBM и DPBM соответственно. На протяжении всего исследования ни один участник не знал, к какой группе он относится. После стандартизированной остеотомии латеральной стенки верхнечелюстной пазухи оболочку пазухи приподняли и произвели установку контрольного или исследуемого биоматериала. Непосредственно после проведения операции выполнялась компьютерная томография пазухи (КТ), а спустя 6 месяцев - повторная КТ и трепано-биопсия для радиографического и гистологического анализов. Гистологическое качество кости рассматривалось как первичный исход, а изменения высоты и объема поднятого дна на КТ-изображениях имплантированного участка - как вторичный.

Результаты: Пятнадцать участков имплантации (7 и 8 участков из контрольной и исследуемой групп) у 11 участников были окончательно включены в анализ совокупности по протоколу (СП), и 16 участков (7 и 9 участков соответственно) у 12 участников были включены в анализ данных в зависимости от назначенного вмешательства (НВ); во время исследования четыре участка были исключены, произошло одно незначительное нарушение протокола. Статистический анализ обеих исследуемых подгрупп показал сопоставимый объем новообразованной костной ткани и остаточных биоматериалов в гистологии, причем на радиографических снимках обе группы показали минимальные изменения объема/ высоты. Однако в гистологических образцах исследуемой группы наблюдались меньшие размеры остаточного биоматериала по сравнению с контрольной группой несмотря на использование биоматериалов одинакового размера.

Заключение: Результаты показали, что при поднятии дна верхнечелюстной пазухи материал из свиной кости может давать приблизительно тот же объем формирования костной ткани и объемную стабильность, что и материал из бычьей кости, однако для подтверждения этого предположения необходимы дальнейшие клинические исследования более длительного периода с большими размерами выборки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: имплантация альвеолярного отростка, Bio-Oss, рандомизированное клиническое исследование, синус-лифтинг

*Кафедра пародонтологии, Научно-исследовательский институт регенерации пародонта, Стоматологический колледж университета Йонсей, Сеул, республика Корея;

^Кафедра пародонтологии, Школа стоматологии и Институт здоровья полости рта, Национальный университет Чонбук, Чонджу, республика Корея

Автор: Д-р Кё-Сон Чо, д-р медицинских наук (стоматология), кафедра пародонтологии, Научно-исследовательский институт регенерации пародонта, Стоматологический колледж университета Йонсей, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Сеул, республика Корея; эл.почта: kscho@yuhs.ac

При равном участии Чон-Сок Ли и Хён-Ки Шин.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВВЕДЕНИЕ

Доказательная стоматология - это системный подход к анализу исследований клинического характера на основе принятия решений. При выборе клинического протокола или материалов решение о наиболее подходящей методологии может быть основано на научных доказательствах, при оценке которых учитывается уровень весомости таких доказательств. Это могут быть как отчеты об отдельных случаях, так и рандомизированные клинические испытания/метаанализы. В частности, врачи-стоматологи проводят лечение пациентов с помощью множества различных стоматологических материалов. В связи с этим для облегчения выбора стоматологического материала часто требуется проведение сравнительного клинического исследования.

Существует несколько мета-анализов регенеративной инженерии костной ткани, в частности, сравнительные исследования синус-лифтинга и направленной костной регенерации (НКР)^{1,2}; однако выводы таких метаанализов основывались на доказательствах с низким уровнем доверия, либо к окончательному выводу прийти не удалось из-за крайне ограниченного числа клинических исследований, особенно в части рандомизированных клинических испытаний. В недавнем систематическом метаанализе увеличения костного объема верхнечелюстной пазухи³ только одно исследование может быть классифицировано как сравнительное клиническое исследование по оценке различных костных заменителей⁴, хотя многие подобные биоматериалы уже сейчас применяются клинически на базе доклинических исследований.

В клинических стоматологических процедурах по восстановлению костной ткани наиболее широко применяются ксенотрансплантаты, а депротенизированный материал из бычьей кости (DBBM) имеет самые убедительные научные доказательства эффективности при синус-лифтинге, НКР и восстановлении альвеолярного отростка, включая доклинические и клинические исследования.⁵⁻⁷ Такое использование DBBM является специфическим явлением, учитывая тот факт, что обычно аллогенный костный минерал используется в области ортопедии. Такое явление может быть вызвано конкретной целью этих процедур, заключающейся в обеспечении объемной стабильности и качественной регенерации кости в местах трансплантации. При длительном клиническом исследовании (более 10 лет) DBBM показал сохранение своего объема и хорошо реконструированную пластинчатую кость вокруг остаточных частиц DBBM.⁸ В последнее время DBBM все чаще используют для сохранения размера альвеолярного гребня после удаления зуба на основе показателя минимальной резорбируемости.⁹ В некоторых клинических исследованиях увеличения костного объема верхнечелюстной пазухи DBBM применяли в качестве опорного контрольного биоматериала.

Ксеноматериалы иного происхождения (лошадиная и свиная кость) внедряются в клиническую и научную стоматологию под лозунгом предотвращения передачи заболеваний, характерных только для крупного рогатого

скота.¹⁰⁻¹⁴ Хотя за несколько десятилетий, на протяжении которых DBBM применяется для имплантации, нет ни одного зарегистрированного случая заражения пациентов через биоматериал, недавнее систематическое исследование показало возможный риск такого заражения через прионы.¹⁵ Депротенизированный минерал свиной кости (DPBM) является одним из возможных заменителей DBBM, и некоторые исследователи уже применяют DPBM в клинической практике¹⁶⁻¹⁹, основываясь на структурном/физиологическом сходстве костной ткани человека и свиньи.¹⁰ В нашем доклиническом исследовании на животных материал из свиной кости показал регенерацию кости и объемную стабильность, сопоставимые с результатами DBBM.²⁰ Однако для повсеместного применения такого материала в клинической стоматологии необходимо проведение контролируемых клинических исследований. Таким образом, целью настоящего исследования было сравнение гистологического качества кости и объемной стабильности кости в верхнечелюстных пазухах с нарощенной костной тканью с применением материалов из свиной и бычьей кости в ходе рандомизированного контролируемого клинического испытания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

План клинического исследования и пациенты

Настоящее исследование представляет собой одностороннее слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование увеличения костной ткани верхнечелюстной пазухи с использованием материалов из бычьей кости DBBM (контрольная группа: Bio-Oss, 0,25–1,0 мм, Geistlich pharma AG, Вольхузен, Швейцария) и свиной кости DPBM (исследуемая группа; THE Graft, 0,25–1,0 мм). мм, Purgo Biologics, Сеул, Корея). Исследование проводилось в двух центрах: стоматологической больнице Университета Йонсей и Университетской больнице Инха. Исследование было организовано Научно-исследовательским центром Purgo Pro-Biomimetics, и все исследовательские процедуры/записи регулярно проверялись Корейским центром информации и технологической помощи в области медицинского оборудования. Протокол настоящего исследования был разработан в соответствии с Хельсинкской декларацией (в Токийской редакции 2004 г.) и Руководящими принципами надлежащей клинической практики и был одобрен Экспертным советом по клиническим исследованиям стоматологической больницы Университета Йонсей (Решение № 2-20130038).

В исследование принимали участие пациенты, нуждающиеся в пластике верхнечелюстной пазухи для установки зубных имплантатов в области верхней челюсти, у которых высота остаточной кости находилась в пределах 1–6 мм. Все пациенты были старше 20 лет, т.е. достаточно взрослыми для понимания протоколов/принципов информированного согласия и дачи добровольного согласия на участие в этом исследовании. Из исследования были исключены пациенты, выкуривающие более 10 сигарет

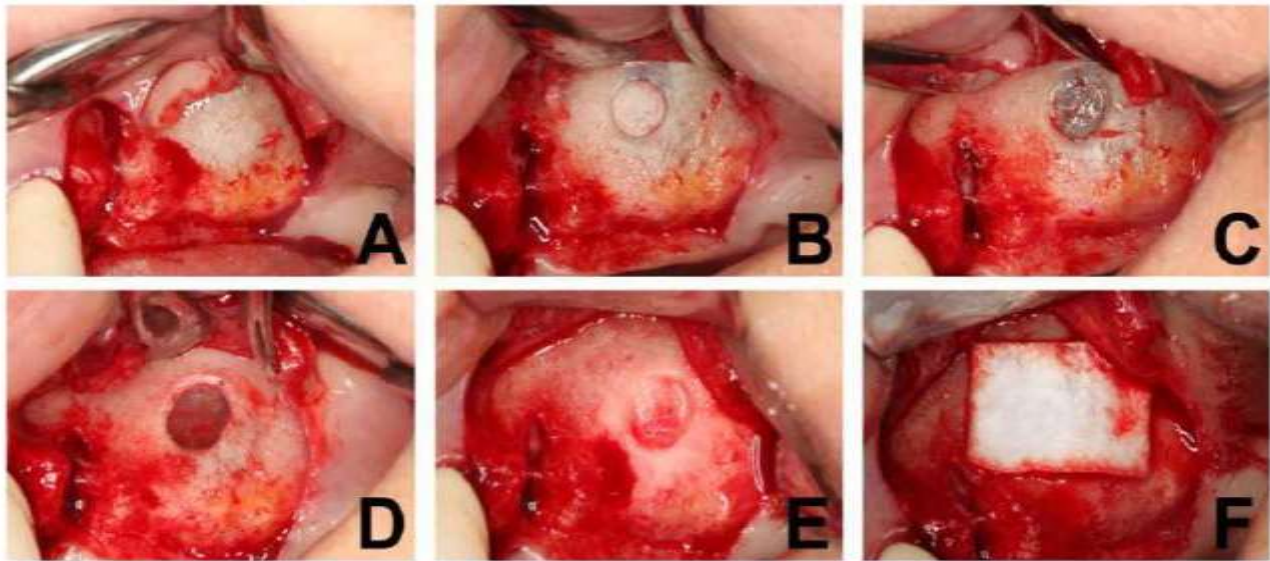


Рис. 1. Клинические снимки, иллюстрирующие процедуру пластики верхнечелюстной пазухи с латеральным доступом; подъем слизисто-надкостничного лоскута (А), стандартная остеотомия костного окна через латеральную стенку верхнечелюстной пазухи (В), вскрытие окна отрывом костного фрагмента (С), подъем оболочки пазухи (D), установка костного биоматериала в соответствии с группой (Е) и закрытие костного окна резорбируемой коллагеновой мембраной (F).

в день, страдающие от нескорректированного диабета/гипертонии/коагулопатии, текущей патологии верхнечелюстной пазухи, остеомиелита, нелеченого пародонтита или заболевания слизистой оболочки полости рта, с алкоголизмом в анамнезе, принимающие стероиды/иммуносупрессоры в течение 2 недель, имеющие аллергические реакции на свиную или бычью кость, проходящие лучевую терапию или лечение бисфосфонатами. Участки, ранее подвергавшиеся оперативному вмешательству в связи с костной трансплантацией/имплантацией, или участки, где ранее проводилось оперативное удаление патологий, также были исключены.

Определение размера выборки

Размер выборки был рассчитан с использованием программного обеспечения G*Power 3.1 (Faul, Erdfelder, Buchner & Lang) для сравнения двух экспериментальных групп с заданным альфа-уровнем и мощностью, которые были установлены на уровне неравномерных долей 10% и 80% соответственно. Величина эффекта рассчитывалась на основе предыдущих данных о пропорции новообразованной костной ткани в гистологических образцах из другого ранее проведенного клинического исследования пластики пазух.²¹ При величине эффекта 1.17 количество участков каждой группы - восемь; с учетом процента отсева 20% величина одной группы была задана в размере десяти. Количество участков увеличения объема кости для каждого учреждения планировалось в зависимости от количества участвующих в исследовании хирургов: 16 в учреждении А и 4 в учреждении В.

Рандомизация и распределение

Участников проверили по критериям включения/исключения, и после подробных объяснений от каждого участника было получено информированное добровольное согласие. Каждому участнику

был присвоен регистрационный номер, и он был случайным образом распределен в контрольную/исследуемую группу методом случайного выбора по протоколу, предусматривающего использование запечатанных конвертов с последовательными номерами. Все участники получили по запечатанному конверту с соответствующим регистрационным номером, приписанным к той или иной группе посредством блочной рандомизации, разработанной в веб-программе (sealvelope.com).

Слепой метод

Во время операции ассистент вскрывал выделенный конверт для идентификации принадлежности к той или иной группе непосредственно перед установкой биоматериала, и использовался надлежащий материал. Во время регистрации и хирургического вмешательства (до вскрытия конверта) хирурги/исследователи не знали, к какой группе принадлежит пациент, но после пластики пазухи это становилось известно. Пациенты не знали, к какой группе они относятся, на протяжении всего исследования. Участник исследования Чон-Сок Ли не сообщал коллегам основные радиологические и гистологические данные, и другой исследователь (Хён-Ки Шин) измерял/анализировал данные вслепую.

Протоколы и график хирургических операций.

Для обеспечения стандартизации клинических процедур все дантисты-участники из обоих учреждений посетили установочное совещание, на котором руководитель исследования (Кё-Сон Чо) описал клинические этапы процедуры увеличения костного объема верхнечелюстной пазухи с демонстрацией фотоснимков и видеоматериалов. Кроме того, специально разработанный набор для остеотомии (LAS-KIT, Osstem, Сеул, Корея).

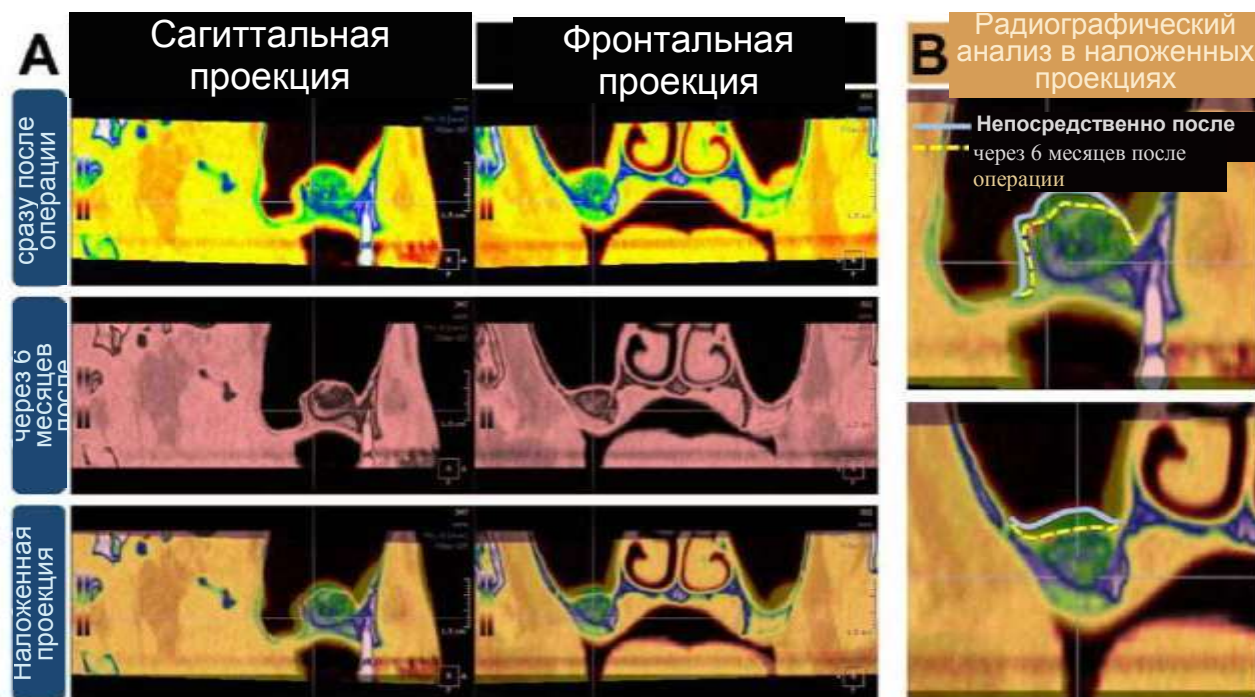


Рисунок 2 Радиографический анализ с наложением изображений компьютерной томографии (КТ), сделанных непосредственно после операции и 6 месяцев спустя. Два последовательных КТ-изображения с различным цветовым кодированием (чтобы их можно было различать) накладывались друг на друга с помощью компьютерного программного обеспечения (А). Линейные и контурные изменения определялись по наложенным изображениям (В), а объемные изменения измерялись путем реконструкции этих наложенных КТ-изображений.

применялся для стандартизации размера окна вскрытия. Антибиотики (амоксциллин 500 мг или рокситромицин 150 мг) и анальгетики (ибупрофен 200 мг) назначали медикаментозно за 1 час до и через 7 дней после операции. Все процедуры проводились под местной анестезией с использованием 2%-го раствора лидокаина с долей адреналина 1:100 000 (Huons, Сеул, Корея). Для поднятия слизисто-надкостничного лоскута были сделаны крестообразный и мезиальный вертикальный разрезы, после чего выполнялась стандартная остеотомия круглой формы диаметром 7 мм на боковой стенке верхнечелюстной пазухи. Оболочка верхнечелюстной пазухи приподнималась, и биоматериал в соответствии с назначенной группой помещался в пространство под приподнятой оболочкой. Во время выполнения всех операций несколько раз проводились пробы Вальсальвы для оценки перфорации оболочки пазухи, после чего врачи переходили к следующему этапу процедуры. После установки биоматериала (1-1,5 г как в контрольной, так и в исследуемой группе) окно остеотомии закрывали резорбируемой коллагеновой мембраной (EZ Cure, Biomatlante, Vigneux, Франция). Первичное закрытие осуществлялось с помощью гликонатной мононити 4-0 (Monosum, B-Braun, Aescular, Сентер-Вэлли, штат Пенсильвания, США), которую извлекли спустя 10–14 дней (рис. 1).

Для проведения радиографического анализа компьютерная томография проводилась непосредственно после операции и через шесть месяцев после ее проведения. Сразу же после получения последней КТ в местах установки зубных имплантатов взяли биопсию костной ткани с помощью трепана (2,3/3,0 мм по внутреннему/внешнему диаметру соответственно).

Результаты

Для получения первичного исхода вмешательства проводился качественный гистологический анализ регенерированной костной ткани биоптатов. Образцы фиксировали в формалине, а затем декальцинировали в 5% муравьиной кислоте на протяжении 10 дней. После заливки в парафин была выполнена серия срезов по центру трепан-биоптатов. Два центральных среза окрашивали гематоксилин-эозином и трихромом Массона. Гистологический анализ отслеживался/ фиксировался с помощью светового микроскопа и системы камер (BX50, Olympus, Токио, Япония), а гистоморфометрические измерения проводились с помощью другой компьютерной программы (Image-Pro Plus, Media Cybernetics, Silver Spring, MD, США). Измерялись следующие параметры: общая площадь биоптата и площадь новообразованной костной ткани/остаточного материала/фиброваскулярной ткани. Рассчитывалась доля каждого компонента в пределах общей площади образца.

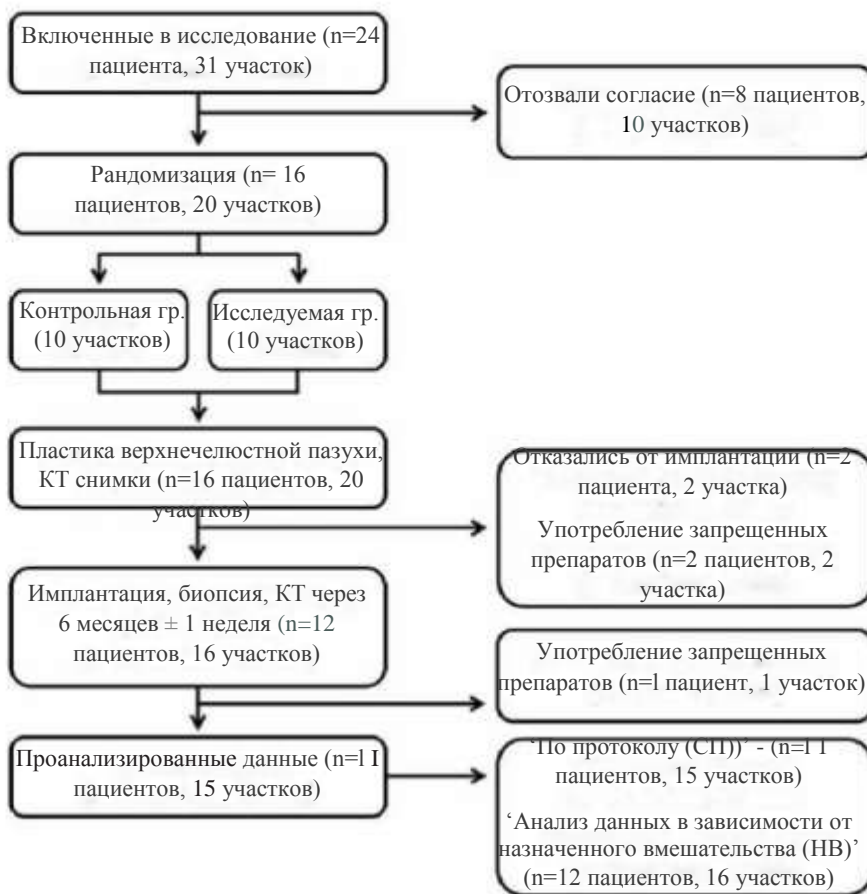


Рис. 3 Блок-схема настоящего клинического исследования: включение в исследование, рандомизация/распределение по группам, пластика верхнечелюстной пазухи и анализ данных.

Радиографические размерные изменения высоты и объема верхнечелюстных пазух после пластики оценивались в этом исследовании как вторичный исход. Полученные с помощью КТ изображения обрабатывались в формате DICOM и преобразовывались в трехмерный (3D) формат с использованием компьютерного программного обеспечения (OnDemand 3D, CyberMed, Сеул, Корея). Два полученных 3D-изображения, сделанные в ранее указанные сроки, накладывались друг на друга в программе по ориентирам соседних анатомических структур. На каждой проекции КТ-изображений область трансплантата отмечена с помощью цветового кодирования по дифференциальной рентгеноконтрастности. При этом было измерено расстояние от самой верхней до самой нижней точки биоматериала. В качестве репрезентативного показателя высоты материала в участке выбиралось ее самое большое значение. После обработки 3D изображений в программе были автоматически рассчитаны объемные характеристики (рис. 2). Высота ранее имевшейся кости измерялась в том месте, где планировалось установить имплантат, а в качестве показателя использовалось среднее значение.

Статистический анализ

Средние значения и стандартные отклонения всех параметров были рассчитаны для контрольных и исследуемых групп, включенных в радиографический/гистологический анализ. Для оценки нормальности данных применялся тест Шапиро-Уилка, а парные и непарные t-критерии использовались для определения значимости любых различий между данными двух временных точек и двух групп соответственно. Статистическая значимость установлена в размере $p < .05$.

ТАБЛИЦА 1 Демографические характеристики пациентов и данные о верхнечелюстных пазухах (среднее \pm стандартное отклонение б)

	Контрольная гр.	Исследуемая гр. (СП)	Исследуемая гр. (НВ)
Возраст	49.17 \pm 1.33	40.83 \pm 9.97	42.14 \pm 9.74
Муж/Жен	7/0	5/3	6/3
Учреждение А/Б	6/1	6/2	6/3
Справа/слева	3/4	2/6	3/6
Исходная высота кости, 3D (мм)	2,06 \pm 0,43	1,90 \pm 0,80	1,83 \pm 0,78

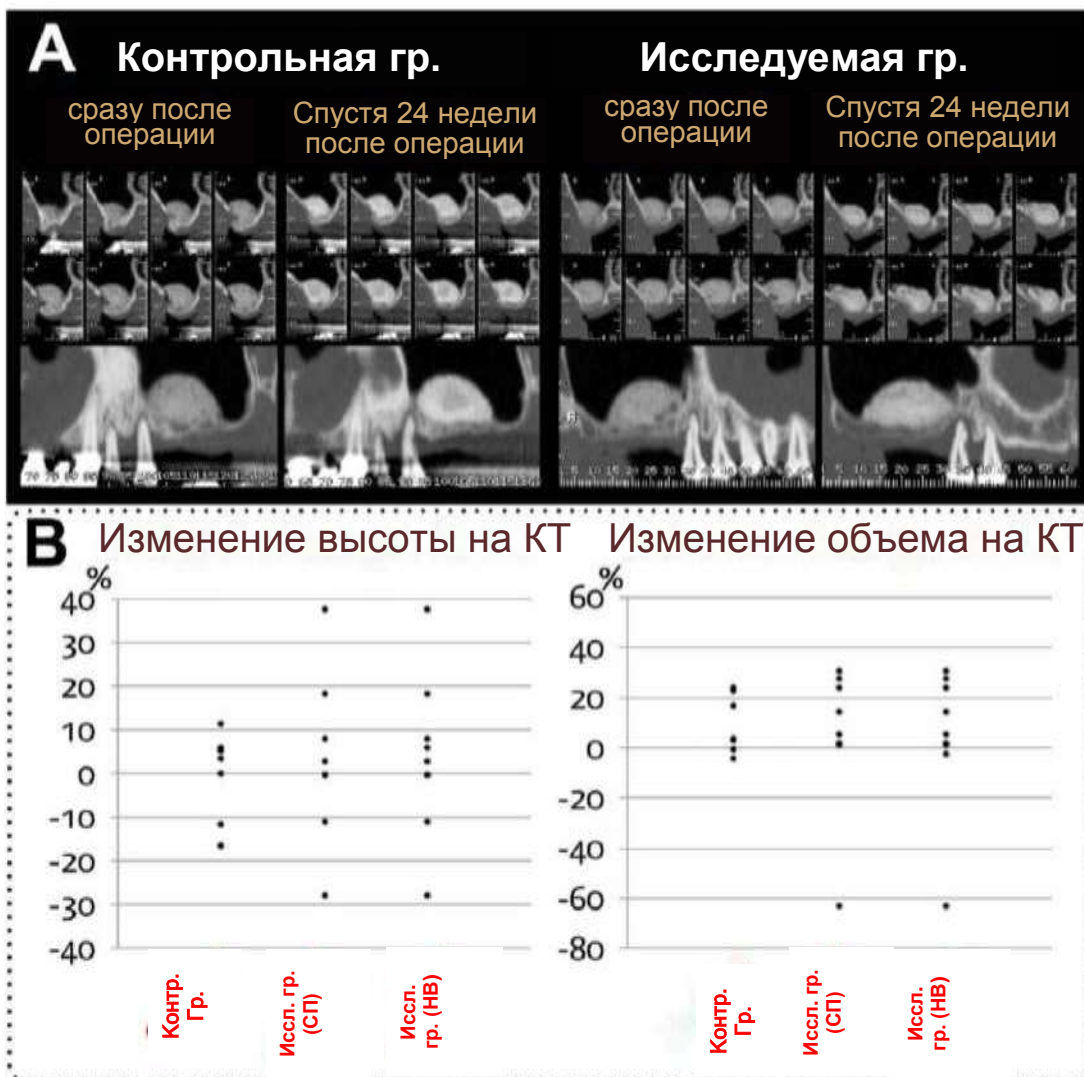


Рисунок 4. Репрезентативные результаты радиографии контрольной и исследуемой групп (А). В обеих группах наблюдались некоторые объемы биоматериала, а рентгеноконтрастность более выражена на снимках, сделанных через 6 мес., по сравнению со снимками, сделанными сразу после операции. Точечная диаграмма морфометрических результатов линейных и объемных измерений (Б), иллюстрирующая объем и высоту имплантированного биоматериала. Значительное уменьшение объема спустя 6 месяцев наблюдается на одном участке исследуемой группы, в котором произошла перфорация слизистой пазухи, что потребовало ушивания/наложения коллагеновой мембраны.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристики участников и клинические результаты.

В клиническом испытании с октября 2013 г. по сентябрь 2014 г. приняли участие 24 добровольца с общим количеством участков пластики верхнечелюстной оболочки 31. Восемь пациентов были исключены до распределения по группам, так как отозвали свое согласие. Таким образом, 20 участков 16 пациентов были случайным образом распределены на две группы (n 5 10 для каждой группы), и на всех этих участках была проведена пластика верхнечелюстной пазухи. Из этих 20 участков четыре участка четырех пациентов были также исключены до взятия имплантации/ биопсии из-за отказа от операции (n 5 2) или приема запрещенных

препаратов (стероиды; n 5 2). В конечном итоге процедура была полностью проведена на 16 участках (7 и 9 участков в контрольной и исследуемой группах) у 12 пациентов; однако еще один участок исследуемой группы был исключен из анализа данных после завершения экспериментальных протоколов, так как позже, в период наблюдения, в медицинской карте пациента был обнаружен факт нарушения протокола (прием запрещенных препаратов; стероидов). Наконец, 16 участков были выбраны для анализа данных в зависимости от назначенного вмешательства (НВ), а 15 участков - для анализа совокупности по протоколу (СП) (рис. 3).

Демографические характеристики участвовавших в исследовании пациентов представлены в таблице 1. В исследовании приняли участие 7 мужчин

ТАБЛИЦА 2 Данные радиографического анализа и гистометрии (среднее \pm стандартное отклонение σ)

	Контрольная гр.		Исследуемая гр. (СП)		Исследуемая гр. (НВ)	
	После операции	Через 6 мес.	После операции	Через 6 мес.	После операции	Через 6 мес.
Радиографический анализ						
Высота имплантата, 3Д (мм)	15,06 \pm 2,61	15,02 \pm 3,17	12,97 \pm 1,31	13,26 \pm 1,89	13,05 \pm 1,25	13,40 \pm 1,82
Объем имплантата (см ³)	1,74 \pm 0,47	1,90 \pm 0,52	1,56 \pm 0,45	1,70 \pm 0,61	1,76 \pm 0,72	1,87 \pm 0,77
Гистометрия						
Вновь образованная кость (%)	26,15 \pm 7,11		29,77 \pm 9,38		27,95 \pm 10,33	
Остаточные биоматериалы (%)	25,74 \pm 18,75		15,24 \pm 9,11		15,40 \pm 8,53	
Фиброваскулярная ткань (%)	48,11 \pm 12,69		54,99 \pm 12,00		56,64 \pm 12,28	

(в возрасте 49,17 \pm 1,33 лет, среднее \pm стандартное отклонение) в контрольной группе и 5 мужчин/3 женщины (в возрасте 40,83 \pm 9,97 лет) в исследуемой группе. Исходная высота кости в области хирургического вмешательства в контрольной (2,06 \pm 0,43 мм) и исследуемой группах (1,90 \pm 0,80 мм) примерно одинакова; статистически значимые различия между группами отсутствуют. Демографические данные участников НВ также представлены в таблице 1, включая один участок, задействованный как в радиографическом анализе, так и в гистологии.

Все процедуры по пластике верхнечелюстной пазухи прошли в штатном режиме за исключением одного участка исследуемой группы, где произошла перфорация слизистой оболочки пазухи (диаметром 10 мм.). Повреждение было ликвидировано путем наложения швов и закрыто коллагеновой мембраной до установки костного биоматериала. После операции заживление участков протекало без серьезных осложнений, в частности, без послеоперационных инфекций; однако после пластики в области одного участка контрольной группы наблюдался обширный, хотя и непродолжительный отек лица из-за оплошности пациента (использование теплого компресса вместо холодного на второй день после операции). Через 6 месяцев после операции клиническая плотность костной ткани оценивалась как тип 2 или 3 по месту подготовки к установке имплантата, а первичная стабильность имплантата с благоприятным окончательным моментом (30-50 Нм) была достигнута во всех пазухах после пластики.

Результаты радиографического анализа

В большинстве контрольных и исследуемых участков сохранился стабильный четко выраженный объем имплантированного материала схожей формы и с повышенной рентгеноконтрастностью. Однако в некоторых случаях наблюдалось значительное уменьшение высоты биоматериала через 6 месяцев по сравнению с его высотой сразу после операции; такое снижение наблюдалось на двух участках в контрольной группе и на двух участках в исследуемой группе. Хотя рентгеноконтрастность объема материала со временем

увеличивалась как в контрольной, так и в исследуемой группе, контрольные участки с материалом из бычьей кости показали более высокую плотность рентгеноконтрастности по сравнению с исследуемыми участками (рис. 4А). Признаки патологических изменений (утолщения или перфорации) синусовой оболочки над зоной установки костного биоматериала после операции и 6 месяцев спустя отсутствуют.

При линейных и объемных измерениях имплантированных областей с помощью КТ-снимков были обнаружены ограниченные размерные изменения в контрольной и исследуемой группах. Высота (объем) контрольной группы - 15,06 \pm 2,61 мм (1,74 \pm 0,47 мм³) и 15,02 \pm 3,17 мм (1,90 \pm 0,52 мм³) сразу после операции и 6 месяцев спустя соответственно; аналогичные значения исследуемой группы (из набора СП) составили 12,97 \pm 1,31 мм (1,56 \pm 0,45 мм³) и 13,26 \pm 1,89 мм (1,70 \pm 0,61 мм³). Исследуемая группа, задействованная в НВ, показала следующие результаты: 13,05 \pm 1,25 мм (1,76 \pm 0,72 мм³) и 13,40 \pm 1,82 мм (1,87 \pm 0,77 мм³) соответственно (таблица 2). Однако перфорация слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи одного из участков исследуемой группы



Рисунок 5 Общие проекции образцов гистологии из пазух с установленными имплантатами. Темпы формирования новой костной ткани вполне сопоставимы, хотя в участках исследуемой группы были обнаружены более мелкие частицы остаточного биоматериала по сравнению с участками контрольной группы.

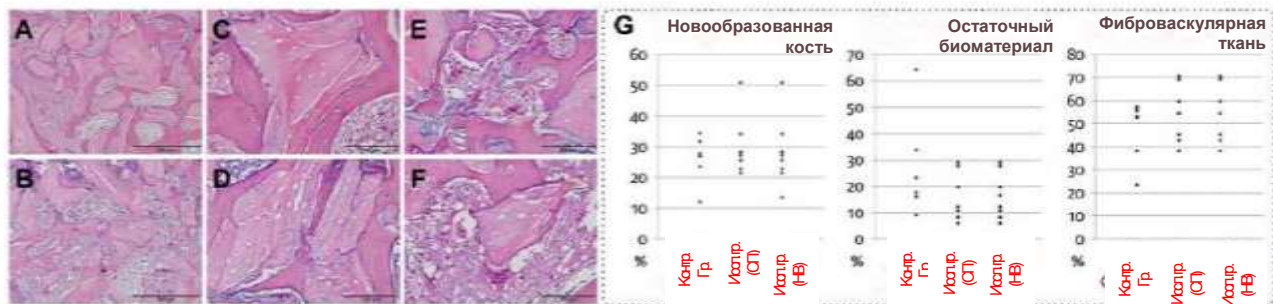


Рисунок 6. Репрезентативные снимки образцов гистологии с сильным увеличением (от А до F; А, С, Е из контрольной группы и В, D, F из исследуемой группы) и результаты гистоморфометрии. Новообразованная костная ткань показана на поверхности срезов и между остаточными биоматериалами обеих групп, при этом остаточные частицы меньшего размера наблюдаются в участках исследуемой группы (А и В). На изображениях с сильным увеличением видны значительные формирующиеся объемы незрелой костной ткани у остаточных биоматериалов (С и D), тогда как в области с небольшими разрушающимися частицами обеих групп (Е и F) наблюдается ограниченное образование кости и увеличение числа многоядерных клеток. Гистоморфометрические результаты показали сопоставимое образование костной ткани в пределах пазух после пластики при значительном сокращении объема остаточного биоматериала (G).

привела к значительному уменьшению объема материала спустя 6 мес. (рис. 4B).

Результаты гистологии

Формирование костной ткани в области установки биоматериала имеет схожий характер; значительные объемы новообразованной кости можно наблюдать в образцах, взятых на расстоянии 10 или 12 мм от дна, примыкающего к основанию исходной кости (рис. 5). Эти ткани представляли собой непластинчатую незрелую костную ткань, включающую большое количество остеоцитов и остеоидный слой с линейно расположенными остеобластами, которые образовали связь с остаточными частицами и мостик, тянущийся к ближайшей минерализованной ткани. Однако на участках контрольной группы с биоматериалом из бычьей кости были обнаружены относительно более крупные частицы остаточных материалов по сравнению с участками исследуемой группы. Учитывая, что в обеих группах применялись биоматериалы с частицами одинакового исходного размера, частицы могли разлагаться механически или биологически/химически. Более плотная фиброзная соединительная ткань встречалась в области фиброваскулярной ткани между комплексами минерализованной ткани/остаточного материала в контрольных участках, тогда как рыхлая соединительная ткань и многоядерные остеокластоподобные клетки чаще наблюдались в участках исследуемой группы (рис. 6). При анализе совокупности по протоколу (СП) гистометрические измерения выявили сопоставимое образование новой кости в обеих группах (26,15 ± 7,11% и 29,77 ± 9,38% для контрольной и исследуемой группы соответственно). Объемы остаточных биоматериалов в контрольной и исследуемой группе также примерно одинаковы, хотя в одном участке контрольной группы наблюдалась значительно более высокая скорость разрушения остаточного биоматериала (рисунок 6G; 25,74 ± 18,75% и 15,24 ± 9,11%). Фиброваскулярная ткань

также наблюдалась в образцах как контрольной, так и исследуемой группы (48,11 ± 12,69% и 54,99 ± 12,00%). Значения исследуемой группы в НВ - 27,95 ± 10,33%, 15,40 ± 8,53% и 56,64 ± 12,28% соответственно (таблица 2).

КОММЕНТАРИИ

Настоящее клиническое исследование направлено на сравнение двух биоматериалов для пластики верхнечелюстной пазухи в клиническом, радиографическом и гистологическом аспектах. В качестве первичного исхода сравнения биоматериалов рассматривалось качество кости в образцах гистологии из участков с пластикой через 6 месяцев после операции, а план исследования основывался на гипотезе о том, что регенерация костной ткани в участках с биоматериалом из свиной кости не будет отличаться от регенерации на участках с биоматериалом из бычьей кости. Результаты настоящего исследования показали сопоставимую долю новообразованной кости на гистологических слайдах и аналогичный поддерживаемый объем на радиографических снимках без каких-либо клинических осложнений.

Для стоматологов наиболее важным моментом при оценке биоматериалов для пластики пазухи является клиническая приживаемость/успешность зубного имплантата. В настоящем клиническом исследовании все участки показали сопоставимую клиническую плотность костной ткани во время подготовки участка и успешную первичную стабильность зубных имплантатов. Тем не менее, в данном исследовании эти факторы не рассматривались в качестве показателей для сравнения, так как, согласно данным систематического мета-анализа, предпочтительность костной пластики пазухи по сравнению с короткими имплантатами для предотвращения клинических осложнений и успеха дентальной имплантации недостаточно доказана.³ В краткосрочной перспективе результаты установки зубных имплантатов в пазуху после пластики могут зависеть от исходного альвеолярного гребня, а не от наращенной костной ткани. Однако на показатели приживаемости

имплантата в долгосрочной перспективе может влиять успешная или неудачная регенерация кости в восстановленной пазухе, особенно при значительной утрате костной ткани вокруг зубного имплантата. В связи с этим в настоящем клиническом исследовании для сравнения биоматериалов из свиной и бычьей кости были выбраны только показатели качества кости согласно гистологии и количества костной ткани согласно радиографии.

В большинстве предыдущих клинических исследований процедуры увеличения костного объема верхнечелюстной пазухи гистологический анализ качества кости использовался как первичный исход и показывал примерно такие же объемы новообразованной кости в области наращивания (20-35%) и остаточных биоматериалов (15-35%), что и в настоящем исследовании, хотя эти результаты зависели от экспериментального периода наблюдения, места биопсии и размера частиц.^{16,22-25} Гистология настоящего исследования показала аналогичное формирование кости в контрольной и исследуемой группах (26,15 \pm 7,11 и 29,77 \pm 9,38% соответственно), а также сопоставимые остаточные биоматериалы, за исключением одного контрольного участка, продемонстрировавшего значительно более высокую скорость разрушения остаточного биоматериала (рис. 6). Это привело к повышению среднего значения и вариативности в контрольной группе без какой-либо статистической значимости (25,74 \pm 18,75 и 15,24 \pm 9,11%; $p = 0,18$). Несмотря на то, что в обеих группах применялись частицы одинакового размера, биоматериалы меньшего размера чаще наблюдались на участках исследуемой группы, что указывает на механическую деградацию во время клинических процедур или биологическую/химическую деградацию во время последовательного заживления. Тем не менее, Тэстори и др.²⁶ провели гистологическое сравнение частиц бычьей кости двух размеров того же биоматериала, который применялся в контрольной группе настоящего исследования, и через 6–8 месяцев после операции наблюдалось значительное снижение темпов образования кости в участках с наименьшими частицами DBBM. Такой результат противоречит результатам настоящего исследования, которые показали сопоставимое формирование кости и более мелкие частицы остаточного биоматериала в участках исследуемой группы. Следовательно, настоящий результат может свидетельствовать о резорбции материала из свиной кости (DPBM) с формированием костной ткани в периоды заживления, а не о механическом измельчении во время клинического применения, что также подтверждается часто наблюдаемым присутствием многоядерных клеток в образцах исследуемой группы. Однако для обоснования этого вывода требуется проведение дальнейших исследований данного биоматериала с более длительными экспериментальными периодами.

Объемная стабильность наращенного участка является

еще одним важным моментом при пластике верхнечелюстной пазухи и зависит от характеристик применяемых биоматериалов, в частности, от скорости резорбции. Добавление аутогенной или аллогенной кости приводило к увеличению объемной усадки по сравнению с применением исключительно биоматериала с ограниченной резорбируемостью, например, DPBM.²⁷⁻²⁹ Таким образом, принимая во внимание гистологические/гистометрические показатели, свидетельствующие об уменьшении размера частиц, можно ожидать, что исследуемый биоматериал (DPBM) продемонстрирует уменьшение объема через 6 месяцев. Однако участки исследуемой группы продемонстрировали несколько увеличенный объем наращенных участков, как и наращенные участки контрольной группы. Большее типичное отклонение в сохранении объема при радиографических измерениях в исследуемой группе могло быть вызвано исключительным случаем перфорации оболочки пазухи. На одном участке исследуемой группы произошла перфорация оболочки большого размера, которая была полностью закрыта путем наложения швов, хотя через 6 месяцев в этом месте наблюдалось значительное уменьшение объема наращенной кости. За исключением этого случая прочие участки продемонстрировали относительную стабильность высоты и объема поднятого участка через 6 месяцев.

Хотя в настоящем клиническом исследовании исследуемый биоматериал (DPBM - из свиной кости) и контрольный биоматериал (DBBM - из бычьей кости) при радиографическом и гистологическом анализе показали вполне сопоставимые результаты, трактовать полученные данные для клинического применения следует с осторожностью. Надлежащий размер выборки для возможности вывести заключение был установлен в размере восьми образцов для каждой группы, однако контрольная группа не достигла нужного размера выборки как в анализе СП, так и в анализе НВ из-за более высоких по сравнению с ожидаемыми показателей отсева. В рамках настоящего исследования сходные результаты анализов СП и НВ позволяют предположить, что при пластике верхнечелюстной пазухи, спустя 6 мес. после операции, биоматериал из свиной кости может обеспечить формирование костной ткани и объемную стабильность, сравнимые по своим значениям с показателями материала из бычьей кости. Однако для подтверждения данного заключения требуется проведение дополнительных более долгосрочных исследований.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование проводилось при поддержке Программы сравнительных клинических испытаний и оценки эффективности медицинского оборудования, финансируемой Администрацией малого и среднего бизнеса (SMBA, Корея).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Handschel J, Simonowska M, Naujoks C, et al. A histomorphometric meta-analysis of sinus elevation with various grafting materials. *Head Face Med* 2009; 5:12.
2. Al-Nawas B, Schiegnitz E Augmentation procedures using bone substitute materials or autogenous bone - a systematic review and meta-analysis *Eur J Oral Implantol* 2014; 7(Suppl 2):S219-S234.
3. Esposito M, Felice P, Worthington HV Interventions for replacing missing teeth: augmentation procedures of the maxillary sinus. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 5: CD008397.
4. Lindgren C, Mordenfeld A, Hallman M. A prospective 1year clinical and radiographic study of implants placed after maxillary sinus floor augmentation with synthetic biphasic calcium phosphate or deproteinized bovine bone. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14:41-50.
5. Lee DZ, Chen ST, Darby IB. Maxillary sinus floor elevation and grafting with deproteinized bovine bone mineral: a clinical and histomorphometric study. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23:918-924.
6. Benic GI, Thoma DS, Munoz F, Sanz Martin I, Jung RE, Hammerle CH. Guided bone regeneration of peri-implant defects with particulated and block xenogenic bone substitutes. *Clin Oral Implants Res* 2015; 27:567-576.
7. Araujo MG, da Silva JC, de Mendonca AF, Lindhe J. Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2015; 26:407-412.
8. Mordenfeld A, Hallman M, Johansson CB, Albrektsson T. Histological and histomorphometrical analyses of biopsies harvested 11 years after maxillary sinus floor augmentation with deproteinized bovine and autogenous bone. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21:961-970.
9. Araujo MG, Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss collagen: A 6-month study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20:433-440.
10. Kim SH, Shin JW, Park SA, Kim YK, Park MS, Mok JM, Yang WI, Lee JW. Chemical, structural properties, and osteoconductive effectiveness of bone block derived from porcine cancellous bone. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004; 68:69-74.
11. Park JW, Ko HJ, Jang JH, Kang H, Suh JY. Increased new bone formation with a surface magnesium-incorporated deproteinized porcine bone substitute in rabbit calvarial defects. *J Biomed Mater Res A* 2012; 100:834-840.
12. Nannmark U, Sennerby L. The bone tissue responses to prehydrated and collagenated cortico-cancellous porcine bone grafts: a study in rabbit maxillary defects. *Clin Implant Dent Relat Res* 2008; 10:264-270.
13. Di Stefano DA, Artese L, Iezzi G, et al. Alveolar ridge regeneration with equine spongy bone: a clinical, histological, and immunohistochemical case series. *Clin Implant Dent Relat Res* 2009; 11:90-100.
14. Tete S, Zizzari VL, Vinci R, Zara S, Di Tore U, Manica M, Cataldi A, Mortellaro C, Piattelli A, Gherlone E. Equine and porcine bone substitutes in maxillary sinus augmentation: a histological and immunohistochemical analysis of VEGF expression. *J Craniofac Surg* 2014; 25:835-839.
15. Kim Y, Nowzari H, Rich SK. Risk of prion disease transmission through bovine-derived bone substitutes: a systematic review. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013; 15: 645-653.
16. Orsini G, Scarano A, Piattelli M, Piccirilli M, Caputi S, Piattelli A. Histologic and ultrastructural analysis of regenerated bone in maxillary sinus augmentation using a porcine bone-derived biomaterial. *J Periodontol* 2006; 77: 1984-1990.
17. Scarano A, Piattelli A, Perrotti V, Manzon L, Iezzi G. Maxillary sinus augmentation in humans using cortical porcine bone: a histological and histomorphometrical evaluation after 4 and 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res* 2011; 13:13-18.
18. Barone A, Ricci M, Covani U, Nannmark U, Azarmehr I, Calvo-Guirado JL. Maxillary sinus augmentation using prehydrated corticocancellous porcine bone: histomorphometric evaluation after 6 months. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14:373-379.
19. Barone A, Toti P, Quaranta A, et al. Volumetric analysis of remodelling pattern after ridge preservation comparing use of two types of xenografts. A multicentre randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res* 2015; doi: 10.1111/ clr.12572 [Epub ahead of print].
20. Lee JH, Lee EU, Zhang ML, et al. Bone regeneration capacity of porcine cancellous bone and porcine-based collagen membrane in rabbit calvarial defects. *Biomater Res* 2013; 17:160-167.
21. Simunek A, Kopecka D, Somanathan RV, Pilathadka S, Brazda T. Deproteinized bovine bone versus betatricalcium phosphate in sinus augmentation surgery: a comparative histologic and histomorphometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2008; 23:935-942.
22. Pagliani L, Andersson P, Lanza M, et al. A collagenated porcine bone substitute for augmentation at Neoss implant sites: a prospective 1-year multicenter case series study with histology. *Clin Implant Dent Relat Res* 2012; 14:746-758.
23. Iezzi G, Degidi M, Piattelli A, et al. Comparative histological results of different biomaterials used in sinus augmentation procedures: a human study at 6 months. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23:1369-1376.
24. Kolerman R, Samorodnitzky-Naveh GR, Barnea E, Tal H. Histomorphometric analysis of newly formed bone after bilateral maxillary sinus augmentation using two different osteoconductive materials and internal collagen membrane. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2012; 32:e21-e28.
25. Kim MS, Lee JS, Shin HK, Kim JS, Yun JH, Cho KS. Prospective randomized, controlled trial of sinus grafting using *Escherichia coli*-produced rhBMP-2 with a biphasic calcium

- phosphate carrier compared to deproteinized bovine bone. *Clin Oral Implants Res* 2015; 26:1361-1368.
26. Testori T, Wallace SS, Trisi P, Capelli M, Zuffetti F, Del Fabbro M. Effect of xenograft (ABBM) particle size on vital bone formation following maxillary sinus augmentation: a multicenter, randomized, controlled, clinical histomorphometric trial. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2013; 33:467-475.
 27. Jensen T, Schou S, Svendsen PA, et al. Volumetric changes of the graft after maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss and autogenous bone in different ratios: a radiographic study in minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23:902-910.
 28. Cosso MG, de Brito RB, Jr., Piattelli A, Shibli JA, Zenobio EG. Volumetric dimensional changes of autogenous bone and the mixture of hydroxyapatite and autogenous bone graft in humans maxillary sinus augmentation. A multislice tomographic study. *Clin Oral Implants Res* 2014; 25:1251-1256.
 29. Gorla LF, Spin-Neto R, Boos FB, Pereira Rdos S, Garcia-Junior IR, Hochuli-Vieira E. Use of autogenous bone and beta-tricalcium phosphate in maxillary sinus lifting: a prospective, randomized, volumetric computed tomography study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015; 44:1486-1491.