

Гистологический анализ после восстановления поврежденных постэкстракционных лунок с использованием депротенизированного материала бычьей или свиной кости: рандомизированное клиническое исследование

Tae-Hwan Koo¹ | Young Woo Song¹ | Jae-Kook Cha¹ | Ui-Won Jung¹ | Chang-Sung Kim^{1,2,3} | Jung-Seok Lee¹

¹Отделение пародонтологии, Научно-исследовательский институт регенерации периодонта, Стоматологический колледж Университета Йонсей, Сеул, Корея
²Департамент прикладных наук о жизни, BK21 PLUS, Стоматологический колледж Университета Йонсей, Сеул, Корея
³Факультет машиностроения, Инженерный колледж, Университет Йонсей, Сеул, Корея

Контакты

Джан-Шеок Ли, Отделение пародонтологии, Научно-исследовательский институт регенерации периодонта, Стоматологический колледж Университета Йонсей, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Сеул 03722, Корея.
Email: cooldds@gmail.com

Информация о финансировании

Корейский институт развития индустрии здравоохранения, номер гранта/премии: H115C1707 и H117C1901

Аннотация

Цели: В ходе исследования был проведен гистологический анализ образцов биопсии, взятых из области постэкстракционной лунки с установленным имплантатом из депротенизированного материала бычьей или свиной кости, покрытых коллагеновой мембраной.

Материалы и методы: В этом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании имплантатов для восстановления постэкстракционных лунок с тканями, поврежденными периодонтитом, приняли участие сто пациентов. Все участники были случайным образом разделены на две группы, и каждый имплантат, установленный после удаления зуба и грануляционной ткани, был покрыт коллагеновой мембраной. Спустя 4 месяца после установки имплантата в месте имплантации была взята биопсия с использованием трепана и проведен гистологический анализ.

Результаты: Всего было получено 85 образцов биопсии, из которых к гистологическому анализу допустили 81 образец (42 в группе с имплантатами из бычьей костной ткани и 39 - с имплантатами из свиной костной ткани). Обе группы имплантатов - из бычьей кости и из свиной - показали примерно одинаковые пропорции остаточных биоматериалов ($12.37 \pm 5.67\%$ и $12.21 \pm 5.75\%$ соответственно), новообразованной костной ткани ($15.07 \pm 10.52\%$ и $18.47 \pm 11.47\%$ соответственно) и неминерализованной ткани ($72.56 \pm 10.07\%$ и $71.55 \pm 15.47\%$ соответственно). Существенные различия в гистологических параметрах между двумя этими группами не выявлены.

Заключение: Гистология показала сравнительно одинаковые темпы костеобразования для обеих групп, где проводилось восстановление поврежденных периодонтитом лунок с покрытием коллагеновой мембраной. Тем не менее, спустя 4 месяца послеоперационного заживления были обнаружены значительные различия в формировании новой костной ткани, и более высокие темпы наблюдались в лунках, в которых сохранилась одна неповрежденная стенка, неважно с щечной или язычной стороны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

восстановление костной ткани, заменители костной ткани, клинические исследования, клинические испытания, направленная регенерация тканей

Эта статья находится в открытом доступе на условиях некоммерческой лицензии Creative Commons Attribution, которая разрешает использование, распространение и воспроизведение информации на любом носителе при условии, что оригинальная работа должным образом цитируется и не используется в коммерческих целях.

© 2019 Авторы. *Клиническое исследование дентальных имплантатов*, опубликованное John Wiley & Sons Ltd

1 | ВВЕДЕНИЕ

Клиническая процедура, которая включает в себя имплантацию костных заменителей в постэкстракционные лунки, основана на доводе, что изменение размеров альвеолярного гребня, возникающие после удаления зуба, может быть сведено к минимуму путем установки костного трансплантата, который обеспечивает каркас для вновь формирующейся кости. Как показали несколько исследований, проведенных на животных, такой метод сохранения альвеолярного гребня может обеспечить сохранение размеров альвеолярного гребня и успешное формирование новой костной ткани в постэкстракционных лунках после удаления (Araujo & Lindhe, 2009; Fickl et al., 2009). Подобные исследования были позже проведены в виде клинических испытаний и также показали положительный результат (Aimetti, Romano, Griga, & Godio, 2009; Barone et al., 2008; Crespi, Cappare, & Gherlone, 2009; Darby, Chen, & Buser, 2009). Кроме того, при установке различных типов костных заменителей в постэкстракционные лунки в переднем отделе наблюдалась размерная стабильность альвеолярного гребня как во время установки имплантата (Artzi, Tal, & Dayan, 2000; Becker, Becker, & Caffesse, 1994; Serino, Biancu, Iezzi, & Piattelli, 2003), так и в долгосрочной перспективе (Roccuzzo, Gaudio, Bunino, & Dalmasso, 2014). Однако предлагаемые клинические показания к этой процедуре недавно были расширены до включения задней области полости рта и поврежденных постэкстракционных лунок, что проиллюстрировано в нескольких клинических исследованиях (Lee, Cha, & Kim, 2018a; Walker et al., 2017).

Недавние доклинические исследования на животных показали, что установка имплантата в постэкстракционную лунку с нехваткой щечной кости способна восстановить размеры гребня при выполнении костной пластики сразу после удаления зуба (Ли, Чхве, Ча, Со и Ким, 2018b; Ли и др., 2015). В результате костной регенерации в области трансплантации конечные размеры гребня оказались сопоставимы с исходным гребнем. При гистологическом наблюдении во время постепенного заживления было обнаружено, что образование новой костной ткани происходило на ранее существовавшей альвеолярной кости и регенерированной костной ткани, причем новая ткань распространилась до внешней поверхности области имплантации. Напротив, значительное размерное несоответствие и замедление роста костной ткани были выявлены в постэкстракционных лунках с нехваткой щечной кости, если имплантат не устанавливался. На основании результатов этих доклинических исследований те же авторы провели клиническое испытание для оценки результатов регенерации альвеолярного гребня после костной пластики в постэкстракционных лунках с тканями, поврежденными периодонтитом. (Ли Че и другие, 2018a). Оба ксеногенных материала, использованные в исследовании, продемонстрировали сопоставимое увеличение альвеолярного гребня постэкстракционных лунок с незначительной послеоперационной вертикальной и горизонтальной потерей костной ткани (линейно <2 мм). Таким образом, можно утверждать, что выполнение костной пластики сразу после удаления зуба даже в области с дефицитом костной ткани может ограничить резкую атрофию альвеолярного гребня.

Методы постэкстракционного лечения разрабатывались главным образом на основе как количественных, так и качественных данных исследований на животных. Однако только некоторые клинические исследования предоставили качественные доказательства формирования кости в имплантированных постэкстракционных участках. Одно из клинических исследований с гистологическим анализом показало, что новообразованная кость наблюдалась на небольшом апикальном участке имплантированных лунок с капсулированием биоматериалов волокнистой

тканью в коронарной области через 8 месяцев после выполнения процедуры по сохранению альвеолярного гребня (Mardas, Chadha, & Donos, 2010). Кроме того, недавний метаанализ показал высокую степень гетерогенности результатов гистологических исследований при таком лечении (De Risi, Clementini, Vittorini, Mannocci, & Sanctis, 2015). Это может быть связано с большими стандартными отклонениями (12,4%-16,8%) в количестве образования новой костной ткани, однако с одним и тем же средним значением образования костной ткани в биоптатах (24,6%-35,3%) (Cook & Mealey, 2013; Gholami, Najafi, Mashhadiabbas, Goetz, & Najafi, 2012; Hoang & Mealey, 2012; Serrano Mendez et al., 2017). Исходя из этого, можно утверждать, что это относительно высокое значение отклонений среди результатов биопсии по сравнению с теми, которые были выявлены в других клинических исследованиях, когда выполнялась обычная процедура увеличения костной ткани, например, синус-лифтинг (среднее значение = 26,0% -38,0% и стандартное отклонение = 0,5%-6,3%) (Iezzi и др. 2012; Schmitt, Moest, Lutz, Neukam, & Schlegel, 2015; Traini, Degidi, Sammons, Stanley, & Piattelli, 2008; Wildburger и др. 2014). Таким образом, для оценки и определения клинического применения данного лечения требуется качественная оценка, включая гистологию, так как эта процедура впоследствии часто сопровождается установкой зубного имплантата, для которой необходимо достаточное костеобразование в области нахождения нативной костной ткани.

Цель настоящего исследования заключается в гистологическом анализе образцов биопсии, взятых из области установки имплантата с помощью трепана через 4 месяца после имплантации депротенинизированного материала из бычьей и свиной кости в постэкстракционные лунки с тканями, пораженными периодонтитом.

2 | МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 | План исследования

Это исследование является частью рандомизированного контролируемого клинического исследования для сравнения эффективности имплантата из бычьей кости (контрольная группа; 0,25–1,0 мм; BioOss, пр-во Geistlich Pharma) и свиной кости (тестируемая группа; 0,25–1,0 мм, THE Graft, пр-во Purgo Biologics) при восстановлении поврежденных постэкстракционных лунках. Оценка итоговых размеров уже была опубликована ранее (Ли Че и др. 2018a) (Рисунок 1). План эксперимента основан на Токийской версии Хельсинкской декларации и Руководстве по надлежащей клинической практике и одобрен Институциональным наблюдательным советом по клиническим исследованиям стоматологической больницы Университета Йонсей (Приказ № 2-2015-0009).

2.2 | Определение размера выборки

Размер выборки клинического исследования первоначально был рассчитан на основании предыдущих результатов (Scheuer и др., 2016) для сравнения размерных изменений как главного конечного показателя для двух экспериментальных групп с двусторонним альфа-уровнем 5%, статистической мощностью 90% и величиной эффекта 0,74. Было установлено, что для клинического исследования требуется сорок участников для каждой группы, и поэтому для каждой группы зарезервировали 50 участников, исходя из предположения, что процент отсева составит 20%.

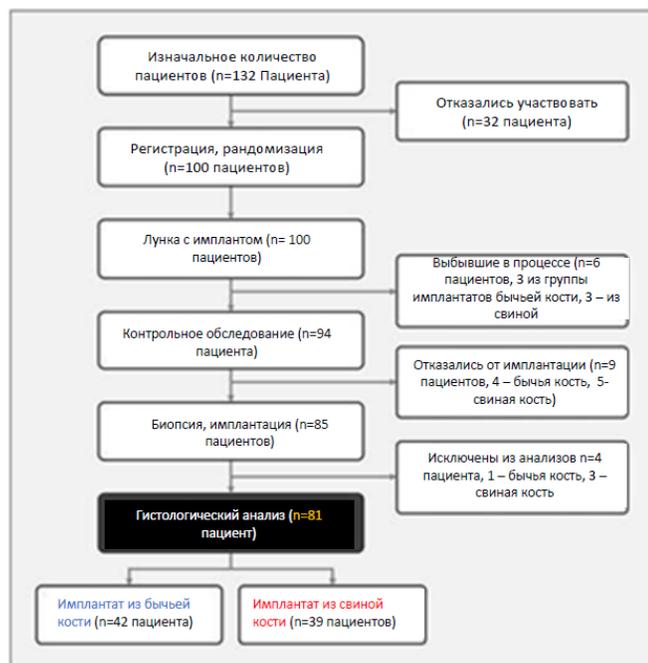


РИСУНОК 1 Блок-схема CONSORT для данного исследования

Тем не менее, в настоящем исследовании сравнивалось гистологическое формирование костной ткани в обеих группах, и соответствующий размер выборки для выводов был пересчитан на основе гистологических результатов (Wood & Mealey, 2012), полученных при установке имплантата в постэкстракционные лунки. Величина эффекта определена как 0.98, а рассчитанный необходимый размер выборки для каждой группы составил 29 областей при двухстороннем альфа-уровне 5% и мощности (1-р) 95%. В итоге количество образцов, участвовавших в исследовании, составил 39 и 42 для имплантатов из свиной и бычьей кости соответственно, так что сравнение можно было провести на основе определенного размера выборки.

2.5 | Протоколы исследования

Протоколы исследования рассмотрены подробнее в другом месте (Ли Че и др., 2018а). Если говорить кратко, в настоящее исследование были включены пациенты, которым требовалось удаление зубов из-за периодонтита тяжелой степени зуба или комбинированного эндодонто-пародонтального поражения. Распределение по группам осуществлялось случайным образом с помощью запечатанных конвертов, и участники не знали, какой имплантат им установят. Имплантаты из бычьей и свиной кости устанавливались с последующим покрытием коллагеновой мембраной (Biogide, Geistlich Pharma) после удаления зубов и окружающей грануляционной ткани; установка материала в лунки и покрытие мембраной с подъемом лоскута, ушивание в исходном положении лоскута с обнажением мембраны через устье лунки. Установка имплантата для последующей установки протеза сопровождалась препарированием кости трепаном для взятия образца биопсии кости для гистологического исследования через 4 месяца после операции (рис. 2). После получения образца биопсии информация об образце была скрыта, и с целью устранения необъективности исследователи, выполнявшие гистологический анализ, не знали, что это за образец.

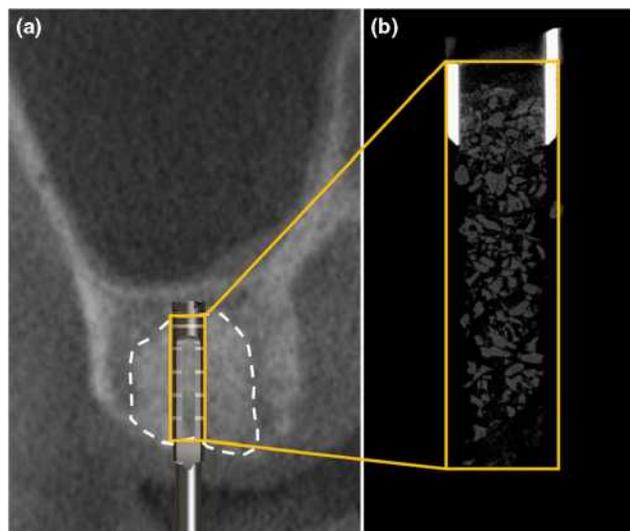


РИСУНОК 2. Способ взятия образца биопсии кости с использованием трепана в имплантированной постэкстракционной лунке. (а) Область с имплантатом отличалась от соседней нативной кости другой рентгеноконтрастностью (пунктирная линия). Биопсия кости выполнялась в области установки имплантата, которая обычно располагается по центру постэкстракционной лунки. Исследуемая область (желтый прямоугольник) была подготовлена для получения гистологического образца после извлечения образца из трепана. (б) Микротомограмма образца биопсии, показывающая твердую ткань в исследуемой области

2.3 | Размер и классификация дефекта по клиническим признакам

Клинические характеристики дефектов оценивались для определения влияния на образование новой кости; измерялись ширина дефекта и высота щечной/язычной стенки, а лунки с установленными имплантатами были классифицированы на следующие шесть подгрупп в зависимости от высоты щечной и язычной стенок (рис. 3).

- Подгруппа А: полное отсутствие как щечной, так и язычной стенок.
- Подгруппа В: полное отсутствие щечной или язычной стенки и частичное разрушение другой стенки.
- Подгруппа С: частичное разрушение как щечной, так и язычной стенок.
- Подгруппа D: полное отсутствие щечной или язычной стенки при неповрежденной другой стенке.
- подгруппа Е: частичное разрушение либо щечной, либо язычной стенки при полностью сохранившейся другой стенке.
- подгруппа F: щечная и язычная стенки целы и не повреждены.

2.4 | Гистологический и гистоморфометрический анализ

Все образцы биопсии были осторожно извлечены из каждого трепана и выдержаны в 4% растворе параформальдегида в течение 2 дней. Образцы

Классификация дефектов постэкстракционных лунок



Рисунок 3 Классификация дефектов постэкстракционных лунок по морфологии дефектов. Все включенные в исследование случаи были разделены на шесть подгрупп для оценки влияния морфологии клинических дефектов на гистологическое качество кости и долю забора. Заменители костной ткани были имплантированы в поврежденные постэкстракционные лунки для восстановления формы альвеолярного гребня до высоты наружных поверхностей прилежащей альвеолярной кости (область косых линий) независимо от морфологии дефекта. На регенерацию кости могут влиять источники заживления остаточной костной стенки, поэтому категории подгрупп основывались на полном/неполном наличии щечной/язычной костной стенки в области трансплантата (подробности по классификации подгрупп см. в основном тексте).

Образцы декальцировали с помощью Calci-Clear Rapid (National Diagnostics) и залили парафином, после чего с помощью микротомы (модель 2255; Leica) разделили через центр на две части толщиной 4 мкм каждая (Возможно, образец разделили на две части через центральную ось и затем делали срезы толщиной 4 мкм с каждой - примечание переводчика). Последовательные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а также по протоколу трихрома Массона. Гистологические срезы исследовали под световым микроскопом (BX51; Olympus) и сканировали в цифровом виде при увеличении $\times 200$ для гистоморфометрического анализа.

Четыре из 85 образцов биопсии (один в группе из бычьей кости и три в группе свиной) были исключены из анализа, так как при заборе были собрана здоровая костная ткань, а не часть с имплантатом. Нативную кость идентифицировали по отсутствию трансплантационных материалов и исключали из анализа. Далее, с использованием компьютерного программного обеспечения (Photoshop CS6; Adobe), провели гистоморфометрию отсканированных изображений гистологических срезов. Общая площадь образцов включала новообразованную костную ткань, остаточные биоматериалы и фиброваскулярные ткани. Количество новообразованной костной ткани измеряли на основе морфологических особенностей минерализованных тканей и идентификации остеобластов и остеоцитов внутри или вокруг минерализованной ткани. Небольшие участки минерализованных тканей с появлением прерывистой пластинчатой структуры и лакун без остеоцитов были определены как остаточный биоматериал и измерены. Фиброваскулярные ткани измеряли на основе площади неминерализованной ткани, включая соединительную ткань, сосуды и другие компоненты ткани в образцах. Была рассчитана доля каждого компонента в общей площади образца, а доля общей площади образца относительно внутреннего размера трепана была рассчитана как доля забора.

2.6 | Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием стандартного программного обеспечения (SPSS версии 23.0; SPSS). Были рассчитаны средние значения и стандартные отклонения для всех параметров. Независимый t-критерий использовался для сравнения гистологических параметров и доли забора между контрольной и испытываемой группами.

Для определения корреляции между образованием новой костной ткани и размером дефекта или остаточной высотой стенки применялся коэффициент корреляции Пирсона. Результаты подгрупп оценивались на нормальность с помощью критерия Шапиро-Уилка, и соответственно среди подгрупп выполнялись параметрический и непараметрический статистические анализы; применялись односторонний ANOVA для формирования новой костной ткани и критерий Краскела-Уоллиса для доли забора. Критерий статистической значимости был установлен на уровне $p < 0,05$.

3 | РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1 | Данные о количестве образцов

Характеристики образцов, участвовавших в настоящем клиническом исследовании, были описаны ранее (Ли Че и др., 2018а). Если говорить кратко, 100 участникам была проведена установка имплантата в постэкстракционную лунку, и у 94 из них были проведен анализ размеров ($n = 47$ для каждой из групп имплантатов из бычьей и свиной кости). Однако девять участников отказались от участия в заключительной процедуре клинического испытания (взятия биопсии во время операции по имплантации). Из остальных 85 образцов биопсии (43 и 42 для групп имплантатов из бычьей и свиной кости соответственно), взятых у оставшихся участников, один образец из группы имплантатов из бычьей кости и три из группы имплантатов из свиной кости не были допущены к гистоморфометрии из-за низкого качества гистологических образцов, минимального включения тканей или наличия серьезных искажений в критической области среза. Таким образом, гистоморфометрия была проведена для 81 образца: 42 и 39 из бычьей и свиной кости соответственно (см. Таблицу 1).

3.2 | Гистология

Гистология не выявила признаков выраженных воспалительных реакций и реакций на инородное тело ни в одном из 81 гистологических образцов. Кроме того, частицы биоматериала можно было визуальным образом идентифицировать по типичной структуре и характерному цвету окрашивания; они интегрированы в нативную кость и частично окружены соединительной тканью с многочисленными клетками и новообразованными сосудами.

ТАБЛИЦА 1 Демографические данные участников исследования

| | Обе группы | Группа (бычья кость) | Группа (свиная кость) |
|----------------------------|------------------|----------------------|-----------------------|
| Количество пациентов | 81 | 42 | 39 |
| Возраст, лет | 55.02 (31-82) | 54.29 (34-81) | 55.82 (31-82) |
| Пол | | | |
| Муж. | 53 (65.4) | 27 (64.3) | 26 (66.7) |
| Жен. | 28 (34.6) | 15 (35.7) | 13 (33.3) |
| Челюсть | | | |
| Верхняя | 45 (55.6) | 28 (66.7) | 17 (43.6) |
| Нижняя | 36 (44.4) | 14 (33.3) | 22 (56.4) |
| Расположение | | | |
| Впереди | | | |
| Резец/ клык | 6 (7.4) | 5 (11.9) | 1 (2.6) |
| Позади | | | |
| Премолярный | 12 (14.8) | 6 (14.3) | 6 (15.4) |
| Молярный | 63 (77.8) | 31 (73.8) | 32 (82.0) |
| Количество удаленных зубов | | | |
| Один | 70 (86.4) | 37 (88.1) | 33 (84.6) |
| Несколько | 11 (13.6) | 5 (11.9) | 6 (15.4) |
| Кол-во имплантата, г | 0.61 (0.20-1.75) | 0.59 (0.20-1.50) | 0.63 (0.25-1.75) |

Примечание: Данные представлены как доля

В частности, новообразованные костные ткани были обнаружены в различных участках образцов биопсии, которые охватывали боковые, апикальные, корональные и центральные области. В обширной области каждого образца наблюдались структуры обычной губчатой кости с явно различимыми остеоцитами, что говорит о жизнеспособности костной ткани.

Образование новой кости прежде всего наблюдалось на границе имплантированного биоматериала и нативной кости. Имплантаты из бычьей и свиной кости отображались как фрагменты костной ткани с бледным окрашиванием эозинофилов и пустыми лакунами, тогда как участки новообразованной кости имели остеоциты в лакунах и отличались более интенсивным окрашиванием эозинофилов. Остальная ткань, присутствующая в образцах, представляла собой соединительную ткань, состоящую из фибробластов, коллагеновых волокон и мелких капилляров. По сравнению с частицами биоматериала из бычьей кости частицы биоматериала из свиной кости, как правило, были чаще окружены новой жизнеспособной костной тканью, чем соединительной (см. рис. 4).

3.3 | Гистоморфометрия

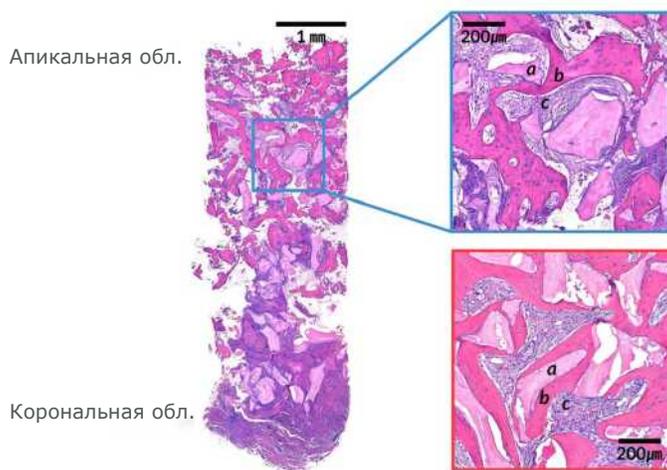
Во всех 81 костном биоптате, полученном с использованием трепана, гистоморфометрические измерения проводились исключительно вокруг областей новообразованной костной ткани, материалов имплантата и волокнистых тканей. Процентное содержание новообразованной кости, остаточных частиц имплантата и волокнистых соединительных тканей составило $15.07 \pm 10.52\%$, $12.37 \pm 5.67\%$ и $72.56 \pm 10.07\%$ соответственно в группе с имплантатом из бычьей кости; соответствующие проценты в группе с имплантатом из свиной кости составили $18.47 \pm 11.47\%$, $12.21 \pm 5.75\%$, и $69.32 \pm 10.02\%$. Существенных различий между этими показателями у имплантатов из бычьей и свиной кости не наблюдается.

Доля забора, т.е. соотношение полученной ткани к общей внутренней площади, очерченной трепановым бором, также приблизительно одинакова: $69,22 \pm 16,00\%$ для имплантатов из бычьей кости и $71,55 \pm 15,47\%$ для имплантатов из свиной кости. Доля забора всех образцов значительно варьировалась - от 32 до 96%, однако такой разброс значений присутствует в обеих группах независимо от применяемого биоматериала. Хотя на долю забора может влиять клиническая плотность кости, точечная диаграмма процента новой костной ткани в сравнении с долей забора не выявила корреляции между гистологическим качеством кости и долей забора (рис. 5b).

Кроме того, когда постэкстракционные лунки разделили на шесть подгрупп в зависимости от клинических дефектов, результаты также не показали значительных отличий. Процентные доли забора в подгруппах A-F составили $70.83 \pm 13.27\%$, $74.54 \pm 15.49\%$, $74.32 \pm 11.11\%$, $72.89 \pm 17.93\%$, $65.13 \pm 17.57\%$ и $63,80 \pm 13,53\%$ соответственно (Таблица 3/Рисунок 6а); соответствующие показатели новообразованной костной ткани составили $13,25 \pm 10,05\%$, $14,44 \pm 8,52\%$, $15,54 \pm 11,37\%$, $21,14 \pm 10,02\%$, $21,39 \pm 11,80\%$ и $14,14 \pm 12,15\%$ (рис. 6b).

Ширина дефекта и высота остаточной стенки представлены в дополнительной таблице (таблицы S1 и S2); также дана точечная диаграмма и результаты корреляции между образованием новой кости и шириной дефекта или высотой остаточной стенки (рис. 7). Максимальная высота остаточной стенки (определяемая как наибольшая высота остаточной щечной или язычной стенки) и ширина щечно-язычного дефекта показали значительную, но слабую корреляцию с образованием новой кости (коэффициент Пирсона = 0,25 и 0,23; $p = 0,02$ и $0,04$), соответственно).

Группа имплантата из бычьей кости



Группа имплантата из свиной кости

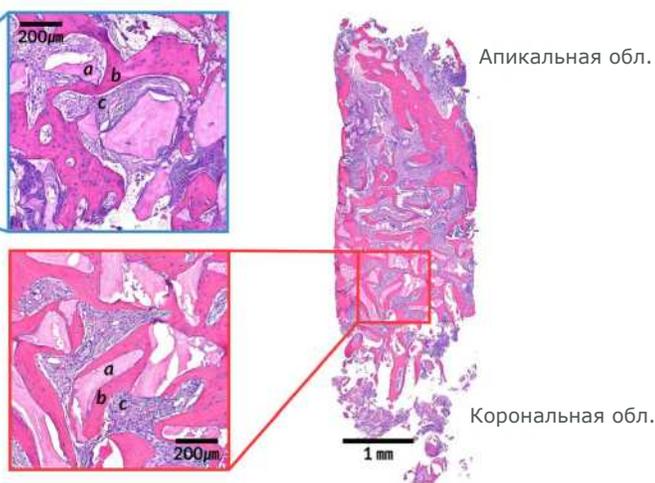


РИСУНОК 4 Репрезентативные микрофотографии гистологических образцов из групп с имплантатами из бычьей и свиной кости. Остаточные биоматериалы бычьей и свиной кости были разбросаны и занимали места в корональной и средней областях образцов, а новообразованная кость присутствовала на этих частицах или в промежутках между частицами. Однако в некоторых образцах из обеих групп в корональной области были видны волокнистые инкапсулированные частицы биоматериала. Увеличенные изображения (области в рамке) были получены из центральной области каждого образца. (a) — остаточный материал костного имплантата (b) минерализованная новая кость; (c) костный мозг и фиброзная ткань

ТАБЛИЦА 2 Качественные результаты гистоморфометрии имплантатов из бычьей и свиной кости

| | Обе группы (n = 81) | Имплантаты из бычьей кости (n = 42) | Имплантаты из свиной кости (n = 39) | Доверительный интервал | t-тест p-значение | Размер эффекта |
|----------------------------------|------------------------|---|---|---------------------------|----------------------|-------------------|
| Остаточный материал имплантата | 12.29 ± 5.71 | 12.37 ± 5.67 | 12.21 ± 5.75 | -2.40, 2.71 | .648 | 0.028 |
| Минерализованная новая кость | 16.71 ± 11.12 | 15.07 ± 10.52 | 18.47 ± 11.47 | -8.31, 1.52 | .831 | 0.309 |
| Костный мозг и волокнистая ткань | 71.00 ± 10.18 | 72.56 ± 10.07 | 69.32 ± 10.02 | -1.25, 7.74 | .559 | 0.323 |
| Доля забора костного ядра | 70.34 ± 15.79 | 69.22 ± 16.00 | 71.55 ± 15.47 | -9.34, 4.76 | .884 | 0.148 |

Примечание: Данные представлены как среднее значения ± стандартные отклонения (%).

Существенные отличия между какими-либо параметрами имплантатов из бычьей и свиной кости отсутствуют.

Доверительный интервал установлен на уровне 95% для разницы между средними значениями двух групп.

4 | АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

В ходе настоящего исследования была проведена гистология биоптатов, взятых с помощью трепана в ходе рандомизированного клинического исследования для сравнения результатов использования имплантатов из бычьей и свиной кости при восстановлении постэкстракционных лунок, поврежденных периодонтитом, у 100 пациентов (Ли Че и др. 2018а). Применение имплантатов как из бычьей, так и из свиной кости привело к размерному увеличению альвеолярного гребня с минимальной объемной усадкой согласно предыдущим исследованиям, но гистологические результаты, полученные в настоящем исследовании, выявили низкое костеобразование <20% в областях установки имплантата спустя 4 месяцев постимплантационного заживления, независимо от применяемых материалов. По сравнению со многими предыдущими исследованиями, в которых сообщалось о примерно 30% гистологического образования новой кости после выполнения процедуры по сохранению гребня (Коок и Мили, 2013; Голами и др., 2012; Хоан и Мили, 2012; Серрано Мендес и др., 2017), в настоящем исследовании было обнаружено относительно низкое образование кости, что может быть связано с задержкой или прерыванием первоначального заживления материалами, нанесенными на поврежденные постэкстракционные лунки с ограничением источников заживления. Сравнение этих результатов с

предыдущими исследованиями, в которых сообщалось о 25-40% минерализованной ткани в биоптатах при традиционном протезировании альвеолярного гребня, таких, как синус-лифтинг или направленная костная регенерация (Hallman, Sennerby, & Lundgren, 2002; Lee, Shin, Yun, & Cho, 2017; Schmitt et al., 2015; Simunek, Kopecka, Somanathan, Pilathadka, & Brazda, 2008), вызывает сомнения в том, что восстановленный альвеолярный гребень за счет имплантации постэкстракционной лунки при повреждении тканей периодонтитом является достаточно устойчивым костным ложем для зубных имплантатов.

Настоящее исследование не выявило существенной разницы в результатах образования новой кости между группами имплантатов из бычьей и свиной кости, что согласуется с аналогичными показателями образования кости 26,20 ± 7,10% в группе имплантатов для бычьей кости и 29,7 ± 9,3% в группе имплантатов из свиной кости, которые наблюдались при трансплантации обоих биоматериалов в верхнечелюстные пазухи в предыдущем исследовании (Ли и др., 2017). Однако в обеих группах наблюдался широкий диапазон колебания результатов не только в объеме образования новой кости (от 0% до 43%), но и в доле забора, полученной из трепана при выполнении биопсии. Остаточные материалы занимали одинаковую долю площади в образцах обеих групп с небольшими признаками резорбции материалов и минимальным появлением многоядерных остеокластов на всех гистологических срезах обеих

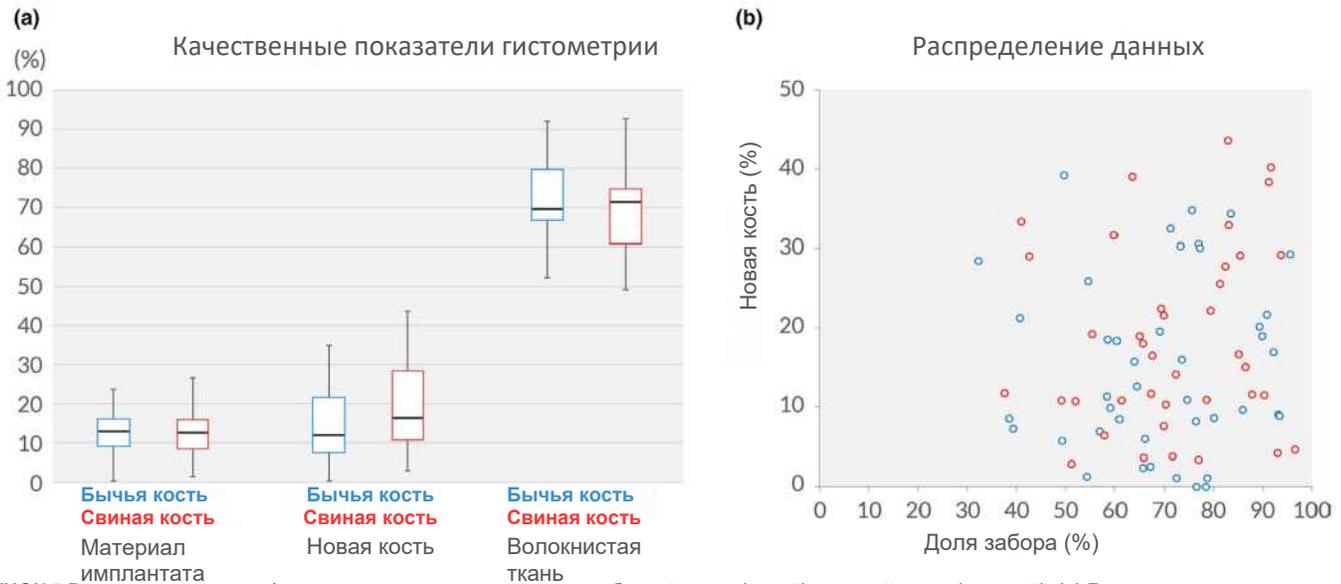


РИСУНОК 5 Результаты гистоморфометрии в группах имплантатов из бычьей кости (синий) и свиной кости (красный). (а) Блок-диаграмма качественных гистоморфометрических показателей с указанием медианы, первого/третьего квартиля и максимальных/минимальных значений для остаточного материала имплантата, новой кости и фиброзной ткани. Каждый компонент гистологического качества кости показал схожее соотношение в группах имплантатов из бычьей и свиной кости. (б) Точечная диаграмма зависимости доли забора трепана (ось x) от доли образования новой кости (ось y). Как доля забора, так и процентное содержание новой костной ткани были равномерно распределены в диапазоне от 30% до 95% и от 0% до 40% соответственно. Хотя на долю забора может влиять клиническая плотность кости, точечная диаграмма указывает на отсутствие корреляции между пропорцией забора кости и образованием новой кости.

ТАБЛИЦА 3 Результаты качественной гистоморфометрии в соответствии с морфологией дефекта

| | подгруппа А (n = 21) | подгруппа В (n = 12) | подгруппа С (n = 7) | подгруппа D (n = 18) | подгруппа Е (n = 12) | подгруппа F (n = 11) |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Остаточный материал имплантата | 12.22 ± 5.83 | 12.67 ± 5.00 | 13.00 ± 4.40 | 11.67 ± 5.98 | 13.14 ± 6.09 | 11.67 ± 5.87 |
| Минерализованная новая кость | 13.25 ± 10.05 | 14.44 ± 8.52 | 15.54 ± 11.37 | 21.14 ± 10.02 | 21.39 ± 11.80 | 14.14 ± 12.15 |
| Костный мозг и волокнистая ткань | 74.53 ± 8.93 | 72.88 ± 9.35 | 71.46 ± 9.19 | 67.19 ± 9.50 | 65.47 ± 9.31 | 74.19 ± 11.15 |
| Доля забора костного ядра | 70.83 ± 13.27 | 74.54 ± 15.49 | 74.32 ± 11.11 | 72.89 ± 17.93 | 65.13 ± 17.57 | 63.80 ± 13.53 |

Примечание: Данные представлены как среднее значения ± стандартные отклонения (%). Значительного отличия в значениях параметров обеих групп не наблюдается.

групп. Согласно результатам гистоморфометрии наименьшая разница в колебании значений наблюдалась в доле площади, занимаемой остаточными биоматериалами ($12,37 \pm 5,67$ и $12,21 \pm 5,75$ для имплантатов из бычьей и свиной кости соответственно) по сравнению с пропорциями площади новой костной ткани ($15,07 \pm 10,52$ и $18,47 \pm 11,47$ соответственно). Таким образом, можно предположить, что имплантаты и из бычьей, и из свиной кости смогли обеспечить пространство в поврежденных постэкстракционных лунках со схожими остеокондуктивными свойствами, в то время как количество новообразованной костной ткани в поддерживаемых пространствах значительно отличалось.

Из-за низкой средней доли регенерированной кости и большого разброса ее доли (от 0% до 43%) установка имплантатов в постэкстракционные лунки, поврежденные периодонтитом, может рассматриваться как нецелесообразная. Одной из причин такой значимой вариативности может являться слишком короткий период заживления, так как проведенная через 4 месяца после операции гистология показала, что такой промежуток времени слишком мал для формирования достаточных объемов кости и оптимального роста минерализованной ткани. В доклиническом исследовании Ли и др. обнаружили, что количество новообразованной костной ткани в поврежденных постэкстракционных

лунках с имплантатом увеличивается с течением времени. Это может означать, что следует рассмотреть более длительные периоды заживления при выполнении этой процедуры на поврежденных периодонтитом участках (Ли, Чхве и др., 2018b). В системном обзоре клинических испытаний, в которых с помощью гистологии анализировали качество кости в неповрежденных постэкстракционных лунках, указывается аналогичная доля образования минерализованной ткани в участках самопроизвольного заживления после 3-4-месячного послеоперационного периода перед имплантацией (Де Ризи и др., 2015). Таким образом, для проверки противоречивых результатов, полученных в текущем исследовании, необходимы дальнейшие клинические исследования для определения оптимального периода заживления после имплантации для постэкстракционных лунок на участках, поврежденных периодонтитом. Кроме того, поскольку гистологическая оценка в настоящем исследовании не была управляемой и включала анализ только конкретного гистологического среза в одной плоскости поперечного сечения, а не группы изображений, сравнение данных результатов с результатами предшественников следует интерпретировать с осторожностью.

В клинических условиях большинство врачей полагаются на тактильное определение плотности костной ткани для оценки успешного клинического исхода костной пластики. Учитывая этот момент, настоящее исследование также включало долю сбора биопсии с помощью трепана для косвенной

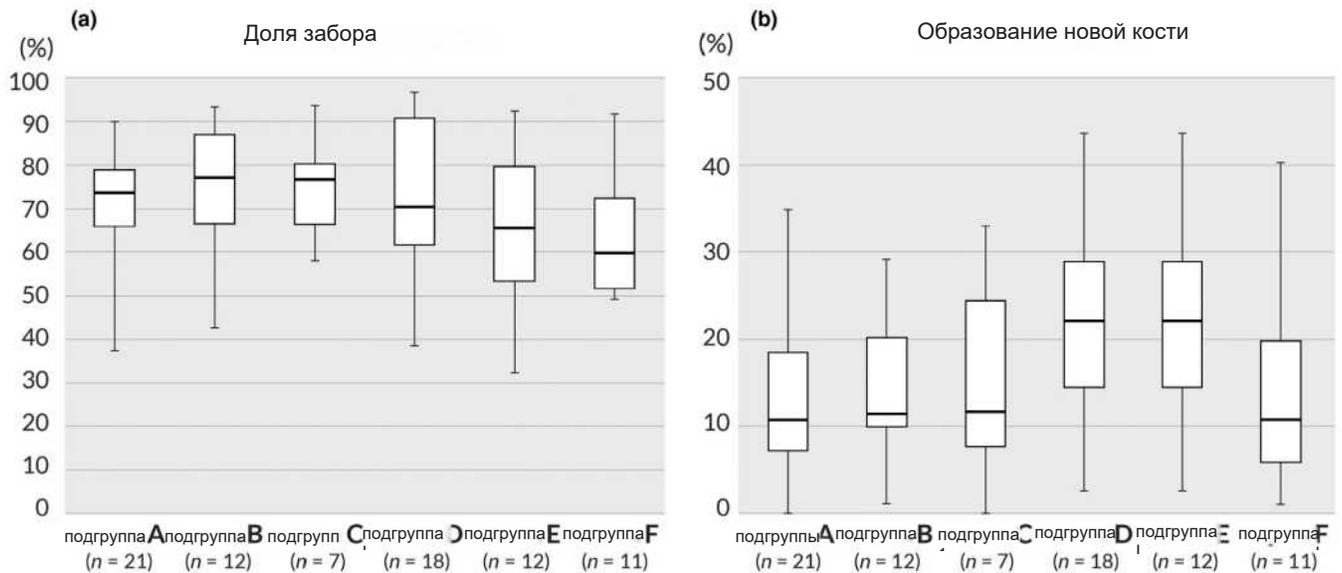


РИСУНОК 6 Анализ результатов гистоморфометрии подгрупп в соответствии с классификацией морфологии дефектов. (а) Блок-диаграмма доли забора в соответствии с классификацией. Для каждого блока указаны медиана, первый/третий квартиль и максимальные/минимальные значения данных. (б) Блок-диаграмма доли новой костной ткани в соответствии с классификацией. При сравнении показателей доли забора и образования новой кости статистически значимые отличия между шестью подгруппами не выявлены.

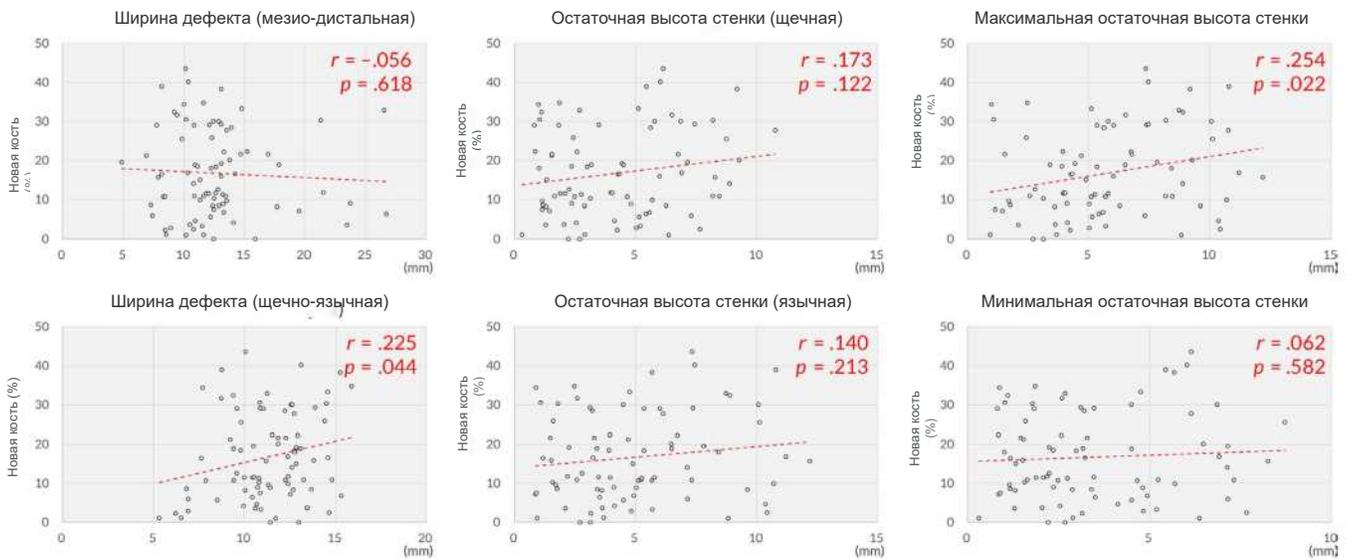


РИСУНОК 7 Корреляционный анализ с применением коэффициента корреляции Пирсона, представленный в виде значений r между размером дефекта (шириной и остаточной высотой стенки) и образованием новой кости. Максимальная остаточная высота стенки и ширина щечноязычного дефекта показали видимую, но слабую корреляцию с образованием новой кости

оценки клинической плотности кости на основании утверждения, что при более высокой плотности кости будет собран биоптат большего объема. Тем не менее, при анализе каждой группы имплантатов (из бычьей и свиной кости) не было обнаружено никакой корреляции, кроме некоторого разброса значений, между долей забора и долей новой кости. Это указывает на то, что клиническая плотность костной ткани не может быть решающим фактором при оценке степени регенерации костной ткани при установке имплантата в постэкстракционные лунки, поврежденные периодонтитом.

В настоящем исследовании был проведен дополнительный анализ влияния особенностей дефекта на формирование новой кости, что может стать дополнительным фактором как при заживлении, так и при обеспечении

стабильности раны. Основная цель этих дополнительных анализов состояла в том, чтобы оценить, существует ли какая-либо связь между различной морфологией лунок и широкой вариативностью объемов формирования новой кости. Анализ Пирсона продемонстрировал корреляцию ширины щечно-язычного дефекта и максимальной высоты остаточной стенки с образованием новой кости. Однако, как оказалось, только максимальная остаточная высота стенки показала положительную корреляцию с дополнительным t -критерием ($p < 0,01$); две подгруппы были намеренно разделены по средней «максимальной высоте стенки» для подтверждения корреляции, сравнивались верхняя и нижняя группы. Это совпадает с результатами анализа подгрупп, согласно которым группы с неповрежденной

стенкой на щечной / язычной стороне (подгруппы D и E) показали самое высокое образование новой кости по сравнению с другими группами с полностью или частично разрушенными стенками (А, В и С). В нашем предыдущем доклиническом исследовании поврежденных постэкстракционных лунок новообразованная кость формировалась из остаточной костной стенки/дна в начальной фазе заживления и, по прошествии надлежащего периода времени, распространялась вплоть до внешней поверхности стабильного имплантата (Ли, Чхве и др., 2018б). Это позволило предположить, что высота остаточной стенки может быть критическим фактором для гистологического качества кости в постэкстракционных лунках с костным имплантатом даже в случаях полного разрушения противоположной стенки.

Однако подгруппа F в исключительных случаях показала низкую долю новообразования кости, несмотря на наличие с обеих сторон остаточных стенок. Это противоречит результатам других подгрупп и доклинического исследования и может быть вызвано трехмерной сложностью постэкстракционной лунки в молярной области. Случаи, включенные в это исследование, включают только области, пораженные периодонтитом, что привело к расшатыванию зубов из-за апикального поражения, в связи с чем в области удаления наблюдалась значительная потеря костной ткани в конкретных участках вокруг стенки лунки или межлуночной перегородки. Большую часть подгруппы F составили зубы с апикально-круговыми дефектами, вызванными фуркацией сохраняющегося воспаления, что может объяснять отличие от результатов других подгрупп в этом исследовании и показателей для однокорневых зубов в предыдущем исследовании. Эти многочисленные факторы, а также системный потенциал заживления могли затруднить интерпретацию заживления лунки и привести к большим различиям в доле формирования кости в настоящем исследовании. Кроме того, широкой вариативности результатов исследования могли способствовать ограниченный период заживления и клинический протокол, согласно которому каждая биопсия проводилась на разных участках в пределах области установки имплантата. Следовательно, для оптимизации понимания клинических факторов при имплантации поврежденной постэкстракционной лунки необходимы дальнейшие исследования с более длительным временем заживления и строгим клиническим протоколом, направленным на оценку гистологического формирования кости.

5 | ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гистология, проведенная в области установки имплантатов из бычьей и свиной кости в поврежденные периодонтитом постэкстракционные лунки с покрытием коллагеновой мембраной, показала сопоставимые результаты формирования кости для обеих групп. Несмотря на то, что после 4 месяцев послеоперационного заживления были выявлены большие различия в формировании новой кости, более высокие темпы костеобразования показали поврежденные лунки с более высокой остаточной стенкой с щечной или язычной стороны.

БЛАГОДАРНОСТИ

Это исследование было проведено благодаря Корейскому проекту выделения грантов на исследования и разработки в области технологий здравоохранения Корейского института развития индустрии здравоохранения (KHIDI), финансируемого Министерством здравоохранения и социального обеспечения Республики Корея (номер гранта: H115C1707 И H117C1901).

Открытый идентификатор исследователей

Тэ-Хван Ку  <https://orcid.org/0000-0001-7670-2568>
 Янг Ву Сонг  <https://orcid.org/0000-0003-1835-5646>
 Дзе-Кук Че  <https://orcid.org/0000-0002-6906-7209>
 Юй-Вон Джан  <https://orcid.org/0000-0001-6371-4172>
 Чанп-Сун Ким  <https://orcid.org/0000-0003-3902-1071>
 Джан-Сеок Ли  <https://orcid.org/0000-0003-1276-5978>

ЛИТЕРАТУРА

- Айметти, М., Романо, Ф., Грига, Ф. Б., Годио, Л. (2009). Клиническое и гистологическое заживление постэкстракционных лунок у человека при заполнении сульфатом кальция. *Международный журнал оральных и челюстно-лицевых имплантатов*, 24, 902-909.
- Араужо, М. Г., Линде, Дж. (2009). Применение коллагена Bio-Oss для сохранения альвеолярного гребня: шестимесячное исследование на собаках. *Клинические исследования оральных имплантатов*, 20, 433-440. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01705.x>
- Артзи, З., Тал, Х., Даян, Д. (2000). Применение пористого материала из бычьей кости при заживлении экстракционных лунок у человека. Часть 1: Гистоморфометрическая оценка спустя 9 месяцев. *Журнал пародонтологии*, 71, 1015-1023. <https://doi.org/10.1902/jor.2000.71.6.1015>
- Бароне А., Альдини Н. Н., Фини М., Джардино Р., Кальво Гирадо Дж. Л., Ковани У. (2008). Использование ксенотрансплантата в сравнении с удалением зуба без каких-либо дополнительных процедур для сохранения альвеолярного гребня: Клиническое и гистоморфометрическое исследование. *Журнал пародонтологии*, 79, 1370-1377. <https://doi.org/10.1902/jor.2008.070628>
- Беккер В., Беккер Б. Э., Кафесс Р. (1994). Сравнение деминерализованной лиофилизированной кости и аутологичной кости для индуцирования образования кости в постэкстракционных лунках человека. *Журнал пародонтологии*, 65, 1128-1133. <https://doi.org/10.1902/jor.1994.65.12.1128>
- Кук, Д.К., Мили, Б. Л. (2013). Гистологическое сравнение заживления после удаления зуба с сохранением гребня при использовании двух разных протоколов ксенотрансплантации. *Журнал пародонтологии*, 84, 585-594. <https://doi.org/10.1902/jor.2012.120219>
- Креспи Р., Каппаре П., Герлоне Э. (2009). Обогащенный магнием гидроксипатит в сравнении с сульфатом кальция при заживлении постэкстракционных лунок человека: рентгенологическая и гистоморфометрическая оценка спустя 3 месяца. *Журнал пародонтологии*, 80, 210-218. <https://doi.org/10.1902/jor.2009.080400>
- Дарби, И., Чен, С.Т., Базер, Д. (2009). Методы сохранения гребня для последующей имплантационной терапии. *Международный журнал оральных и челюстно-лицевых имплантатов*, 24(прил.), 260-271.
- Де Ризи В., Клементини М., Витторини Г., Манночи А., Де Санктис М. (2015). Методики сохранения альвеолярного гребня: системный обзор и мета-анализ гистологических и гистоморфометрических данных. *Клинические исследования оральных имплантатов*, 26, 50-68. <https://doi.org/10.1111/clr.12288>
- Фикл С., Шнайдер Д., Зур О., Хинце М., Эндер А., Юнг Р. Э., Хурцелер М. Б. (2009). Изменение размеров контура гребня после процедуры сохранения лунки и восстановления щечной стороны: исследование на животных. *Журнал клинической пародонтологии*, 36, 442-448. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2009.01381.x>
- Голами Г. А., Наджафи Б., Машхадиаббас Ф., Гетц В., Наджафи С. (2012). Клиническая, гистологическая и гистоморфометрическая оценка сохранения лунки с использованием синтетического нанокристаллического гидроксипатита в сравнении с бычьим ксенотрансплантатом: рандомизированное клиническое исследование. *Клинические исследования оральных имплантатов*, 23, 1198-1204. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02288.x>
- Холлман М., Сеннерби Л., Лундгрэн С. (2002). Клиническая и гистологическая оценка интеграции имплантата в задней части верхней челюсти после имплантации дна пазухи аутогенной костью, бычьим гидроксипатитом или комбинацией 20:80. *Международный журнал оральных и челюстно-лицевых имплантатов*, 17, 635-643.
- Хоанг Т. Н., Мили Б. Л. (2012). Гистологическое сравнение заживления после процедуры сохранения гребня с использованием человеческой деминерализованной костной матрицы с частицами двух разных размеров. *Журнал пародонтологии*, 83, 174-181. <https://doi.org/10.1902/jor.2011.110209>

- Иецци Г., Дегиди М., Пиаттелли А., Мангано К., Скарано А., Шибли Дж. А., Перротти В. (2012). Сравнение результатов гистологии при применении различных биоматериалов в процедурах синус-лифтинга: шестимесячное исследование на людях. *Клинические исследования оральных имплантатов*, 23, 1369-1376. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2011.02308.x>
- Ли Дж. С., Ча Дж. К., Ким К. С. (2018a). Регенерация альвеолярного гребня поврежденных экстракционных лунок с использованием депротенизированного материала из свиной кости в сравнении с материалом из бычьей кости: рандомизированное клиническое исследование. *Клиническая имплантологическая стоматология и сопутствующие исследования*, 20, 729-737. <https://doi.org/10.1111/cid.12628>
- Ли, Дж. С., Чхве, С. Х., Ча, Дж. К., Со, Г. Ю., и Ким, К. С. (2018b). Рентгенографические и гистологические наблюдения последовательных процессов заживления после восстановления гребня на месте удаленного зуба в лунках с дефицитом щечной кости у собак породы бигль. *Журнал клинической пародонтологии*, 45, 1388-1397. <https://doi.org/10.1111/jcpre.13014>
- Ли Дж. С., Юнг Дж. С., Им Г. И., Ким Б. С., Чо К. С., Ким, К. С. (2015). Регенерация гребня поврежденных постэкстракционных лунок с использованием rhBMP-2: экспериментальное исследование на собаках. *Журнал клинической пародонтологии*, 42, 678-687. <https://doi.org/10.1111/jcpre.12414>
- Ли Дж. С., Шин Х. К., Юн Дж. Х., Чо К. С. (2017). Рандомизированное клиническое исследование лифтинга верхнечелюстного синуса с использованием депротенизированного минерала из свиной и бычьей кости. *Клиническая имплантологическая стоматология и сопутствующие исследования*, 19, 140-150. <https://doi.org/10.1111/cid.12430>
- Мардас Н., Чадха В. и Донос Н. (2010). Сохранение альвеолярного гребня с направленной регенерацией кости и синтетическим заменителем кости или ксенотрансплантатом из бычьей кости: рандомизированное контролируемое клиническое исследование. *Клинические исследования оральных имплантатов*, 21, 688-698. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01918.x>
- Роккуццо М., Гаудиозо Л., Бунино М., Далмассо П. (2014). Долгосрочная стабильность мягких тканей после процедуры восстановления альвеолярного гребня: результаты десятилетнего проспективного исследования непогружных имплантатов. *Международный журнал оральных и челюстно-лицевых имплантатов*, 34, 795804. <https://doi.org/10.11607/prd.2133>
- Шейер Э.Т., Херд Р., Джанакиевский Дж., Манделарис Г., Невинс М.Л., Пикеринг С.Р., Нагурский Х. (2016). Рандомизированное контролируемое многоцентровое клиническое исследование сохранения альвеолярного гребня после удаления. *Журнал клинической пародонтологии*, 43, 1188-1199. <https://doi.org/10.1111/jcpre.12623>
- Шмитт К.М., Моест Т., Лутц Р., Нойкам Ф.В., Шлегель К.А. (2015). Неорганическая бычья кость (АВВ) по сравнению с аутологичной костью (АВ) плюс АВВ при лифтинге верхнечелюстного синуса. Проспективное нерандомизированное клиническое и гистоморфометрическое исследование. *Клинические исследования оральных имплантатов*, 26, 1043-1050. <https://doi.org/10.1111/clr.12396>
- Серино Г., Бьянку С., Иецци Г., Пиаттелли А. (2003). Сохранение гребня после удаления зуба с использованием полилактидной и полигликолидной губки в качестве филлера: Клиническое и гистологическое исследование на людях. *Клинические исследования оральных имплантатов*, 14, 651-658. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0501.2003.00970.x>
- Серрано Мендес К.А., Ланг Н.П., Канева М., Рамирес Лемус Г., Мора Солано Г., Боттичелли Д. (2017). Сравнение аллотрансплантатов и ксенотрансплантатов, используемых для сохранения альвеолярного гребня. Клиническое и гистоморфометрическое исследование на людях. *Клиническая имплантологическая стоматология и сопутствующие исследования*, 19, 608-615. <https://doi.org/10.1111/cid.12490>
- Симунек А., Копецка Д., Соманатан Р. В., Пилатхадка С., Бразда Т. (2008). Депротенизированная бычья кость в сравнении с бета-трикальцийфосфатом для процедуры синус-лифтинга: сравнительное гистологическое и гистоморфометрическое исследование. *Международный журнал оральных и челюстно-лицевых имплантатов*, 23, 935-942.
- Трайни Т., Дегиди М., Сэммонс Р., Стэнли П., Пиаттелли А. (2008). Гистологическое и элементное микроаналитическое исследование замещения неорганической бычьей кости после поднятия дна синуса у людей. *Журнал пародонтологии*, 79, 1232-1240. <https://doi.org/10.1902/jor.2008.070504>
- Уокер С. Дж., Прихода Т. Дж., Мили Б. Л., Лашо Д. Дж., Нуджейм М., Хюинь-Ба Г. (2017). Оценка заживления в местах удаления моляров с сохранением гребня и без него: рандомизированное контролируемое клиническое исследование. *Журнал пародонтологии*, 88, 241-249. <https://doi.org/10.1902/jor.2016.160445>
- Вильдбургер А., Пайер М., Яксе Н., Странк Д., Эчард-Лихтенштейн Н., Зауэрбир, С. (2014). Влияние аутогенного концентрированного аспирата костного мозга на регенерацию кости после лифтинга дна синуса с помощью заменителя бычьей кости. Пилотное исследование с разделением полости рта. *Клинические исследования оральных имплантатов*, 25, 1175-1181. <https://doi.org/10.1111/clr.12228>
- Вуд Р.А. и Мили Б.Л. (2012). Гистологическое сравнение заживления после удаления зуба с сохранением гребня с использованием минерализованного и деминерализованного лиофилизированного костного аллотрансплантата. *Журнал пародонтологии*, 83, 329-336. <https://doi.org/10.1902/jor.2011.110270>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дополнительную информацию можно найти на сайте в разделе «Дополнительная информация».

Как следует цитировать эту статью: Koo T-H, Song YW, Cha J-K, Jung U-W, Kim C-S, Lee J-S. Гистологический анализ после пластики поврежденных постэкстракционных лунок с использованием депротенизированного минерала бычьей или свиной кости: рандомизированное клиническое исследование. *Клиническое исследование* 2019;00:1-10. <https://doi.org/10.1111/clr.13557>