

Н.Г. Идашкина

Использование обогащенного тромбоцитами фибрина в комплексном лечении замедленной консолидации нижней челюсти

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины», Украина

Цель: оценка эффективности методики использования инъекционного обогащенного тромбоцитами фибрина в профилактике и лечении замедленной консолидации отломков у пациентов с переломами нижней челюсти.

Методы. За период с 2010 по 2016 г. под наблюдением находились 60 пациентов, у которых через месяц после репозиции и фиксации отломков сохранялась подвижность отломков в зоне перелома. Все пациенты были рандомизированы в две группы по 30 человек, идентичных по возрасту и полу. Пациентам во второй группе дополнительно к лечебному комплексу для стимуляции репаративного остеогенеза проводили инъекции обогащенного тромбоцитами фибрина (БотФ) поднадкостнично вдоль линии перелома нижней челюсти. В контрольную группу вошли 19 практически здоровых лиц-добровольцев, у которых не было обнаружено клинических признаков острых или хронических заболеваний, а также патологии зубов и пародонта. Проводились расширенные иммунологические и биохимические исследования, направленные на определение факторов, вызывающих нарушение процесса репаративного остеогенеза.

Результаты. Применение созданной патогенетически обусловленной стратегии профилактики и лечения замедленной консолидации переломов нижней челюсти позволило достигнуть у всех пациентов купирования клинических симптомов осложнений консолидации в короткие сроки (до семи суток). Однако процесс клинически-репаративного остеогенеза у пациентов в двух группах протекал с некоторыми отличиями: с формированием значительной костной мозоли у большинства пациентов из первой группы (у 22 больных (73,3 %)), в то время как в группе пациентов, получавших БотФ, выраженная периостальная реакция отмечалась только у 11-ти пациентов (36,7 %). Во второй группе чаще наблюдалась репаративная реакция по типу первично отсроченного контактного сращения. Определены прогностические критерии возникновения и успешности лечения воспалительных осложнений переломов нижней челюсти у практически здоровых людей.

Выводы. Основными факторами, способствующими развитию замедленной консолидации отломков нижней челюсти, являются нарушение костного метаболизма, процессов свободнорадикального окисления липидов, изменения функционирования основных цитокинов и ослабление местного гуморального иммунитета. Базисная программа лечения пациентов с замедленной консолидацией переломов нижней челюсти должна включать оптимизацию процессов остеогенеза остеотропными препаратами, устранение усиления процессов свободнорадикального окисления липидов антиоксидантами и коррекцию синтеза цитокинов и иммуноглобулинов иммуномодуляторами. Включение в комплексную профилактику и лечение замедленной консолидации переломов нижней челюсти БотФ существенно влияет на качество регенерата. Основным лабораторным критерием эффективности комплексного лечения замедленной консолидации отломков нижней челюсти является положительная динамика показателей антиоксидантной системы (СОД и каталазы) и параметров ИЛ-1 β и IgA.

Ключевые слова: перелом нижней челюсти, замедленная консолидация, патогенез, репаративный остеогенез, обогащенный тромбоцитами фибрин.

Репаративная регенерация костной ткани включает в себя последовательность генетически запрограммированных процессов, направленных на образование костной ткани в месте повреждения кости для ее полноценного структурно-функционального восстановления [1]. При неосложненном физиологически протекающем репаративном остеогенезе отломки нижней челюсти срастаются в сроки от 4 до 5-ти недель [2].

Общезвестно, что регуляция остеогенеза реализуется посредством сложного комплекса факторов, к которым относят механические условия формирования полноценного регенерата, сосудистые реакции, влияние нервной и эндокринной системы, действие метаболитов и факторов роста [3].

Однако при ряде нарушений местных и общих процессов консолидация может задерживаться на 2–3 и более недель. Принято считать, что диагноз замедленная консолидация подтверждается отсутствием консолидации спустя 50 дней от начала лечения перелома [4].

Несмотря на изложенное, на сегодня все же не существует единого мнения о патогенетических механизмах возникновения замедленной консолидации отломков нижней челюсти, что существенно затрудняет разработку в клинической практике стандартного протокола лечебно-

профилактических мероприятий, направленного на лечение и профилактику развития осложнений такого типа. Справедливо приоритетным путем профилактики проблемной замедленной консолидации отломков челюстей считают качественную репозицию и отсутствие смещения уже зафиксированных отломков [5]. Однако даже в случаях удовлетворительного сопоставления отломков и достаточной фиксации на протяжении всего периода лечения у пациентов с переломами нижней челюсти возможно возникновение осложнений, связанных с нарушением консолидации отломков [6].

В последнее десятилетие в связи с появлением новых остеопластических материалов все больше авторов используют их для лечения замедленной консолидации отломков челюстей. J. Cameron и соавт. (2013) [7] считают, что идеально выбранное лечение для остеорепарации должно обеспечивать три основных характеристики: остеокондуктивность, остеоиндуктивность и остеогенность. Остеокондуктивные материалы способствуют росту местных капилляров, создают основу (матрикс) для разрастания и формирования костной ткани, ускоренного деления ее клеток с последующей дифференциацией. Остеоиндуктивные материалы напрямую стимулируют процесс трансформации недифференцированных

мезенхимальних кліток в остеобласти, т. е. безпосередньо впливають на ріст і формування кістки [8, 9]. Для посилення утворення кістки (остеогенності) і її механічного заміщення в ряді випадків використовують гідроксиапатит (НА) або трикальційфосфат (ТСП). Синтетичними замісниками кістки повинні бути присутні біологічна активність, остеокондуктивність, остеоіндуктивність або остеогенність, а також необхідні механічні характеристики [10]. Основною проблемою при обширній кістковій імплантації є недостатнє кровопостачання в зонах «графтинга» (кісткопластичного матеріалу). Крім того досить часто недостаток кровопостачання виникає в процесі проростання «нової» кістки в щільний «графтинг», імітуючий архітектуру кісткової тканини. В таких місцях відсутність однорідності кістки, що призводить до затриманого загоєння, патологічним переломам, несращенню і ложним сугубам. В даний момент існує два підходи до розв'язання проблеми забезпечення достатнього кровопостачання кісткового регенерата, всі вони базуються на сучасних біоінженерних технологіях і, на жаль, мають обмежене застосування, добре зарекомендувалися поки тільки в досвіді *in vitro* [11, 12, 13].

Альтернативним терапевтичним підходом є використання як кісткового «графтинга» остеоіндуктивного внекліточного матриксу, остеоіндуктивних протеїнів і частіше остеогенних кліток. На сьогодні вже отримали схвалення FDA (Food and Drug Administration, USA), кісткові морфогенетичні протеїни BMP2 і BMP7, але ще потребують уточнення дозування і особливостей застосування.

Уже два десятиліття в хірургії, травматології і стоматології широко використовують фактори росту і біологічно активні білки, що містяться в багатій тромбоцитами плазмі (БТП). Даний аутологічний продукт безпечний і доступний для широкого практичного застосування, однак його клінічна ефективність ще не підтверджена з позицій доказової медицини [8].

Використання БТП є одним з небагатьох можливостей запуску і прискорення природних механізмів регенерації за рахунок факторів росту, які містяться в тромбоцитах [14, 15], хоча на сьогодні існують інші гіпотези дії плазми (нутриєнтна, середовища, гормональна і др.) [16].

В останні роки інтерес дослідників привернув т. н. багатий тромбоцитами фібрин (БТФ) – волокнистий білок з функцією тимчасової матриці, відомий як стимулятор заживлення ран за рахунок сприяння фільтрації і проліферації кліток, в той час як тромбоцити утримують на собі фактори росту. Методи використання БТФ знайшли застосування в судинній і кардіохірургії, стоматологічній імплантології і пластичній хірургії [17, 18, 19].

Застосування БТФ як оптимізатора репаративного остеогенезу дозволить виділити певні компоненти і сигнальні молекули з власної крові хворого і їх перенесення в пошкоджений ділянку для природної підтримки процесу регенерації. Тромбоцити, направляючись до місця пошкодження і з'єднуючись між собою, прикріплюються до стінок судин з можливістю герметизації пошкоджених судин і наступної зупинки кровотечі за рахунок утворення кров'яного сгустка. При цьому утворюється фібринова сітка, яка допомагає утримувати сгустки, а тромбоцити і імунні клітки звільняють різноманітні сигнальні субстанції, тобто фактори росту, які і керують наступним процесом заживлення. Фактори росту сприяють проліферації і диференціації кліток, формують кість, з'єднательну тканину і нові кровоносні судини. С цим пов'язано високу здатність

БТФ посилювати регенеративні процеси в тканинах, в т. ч. оптимізувати процес репаративного остеогенезу.

Таким чином, існує потреба в дослідженні можливостей і особливостей застосування багатий тромбоцитами фібрин (БТФ) для профілактики і лікування порушень репаративного остеогенезу при затриманому загоєнню кісткових відломків у хворих з переломами щелеп.

Ціль роботи – оцінка ефективності методики використання ін'єкційного збагаченого тромбоцитами фібрин в профілактиці і лікуванні затриманого загоєння відломків у хворих з переломами нижньої щелепи.

Матеріали і методи

За період з 2010 по 2016 рр. під нашим спостереженням знайшлися 60 хворих з затриманою консолидацією відломків нижньої щелепи. Всі хворі були обрані в час амбулаторного прийому в поліклініку ГУ «ДМА МЗ України», куди їх направляли з поліклінік по місцю проживання після закінчення термінів лікування перелома нижньої щелепи, тобто через місяць після здійснених раніше в стаціонарних умовах репозиції і фіксації відломків. У всіх хворих на момент звернення до клініки, незважаючи на пройдений по місцю проживання курс лікування, зберегалася рухливість відломків в зоні перелома. Таким чином, діагноз затриманого загоєння перелома нижньої щелепи був результатом і встановлювався на момент закінчення іммобілізаційного періоду. Для розв'язання поставлених завдань в дослідження включали тільки хворих з затриманою консолидацією перелома нижньої щелепи, які не мали важкої супутньої патології, що вимагає додаткового лікування. Серед досліджуваних були 57 чоловіків і 3 жінки в віці від 21 до 52-х років (середній вік 27,6 років).

В контрольну групу увійшли 19 практично здорових осіб-добровольців в віці від 24 до 30-ти років (середній вік 25,1 року, з них 15 (78,9 %) чоловіків і 4 (21,1 %) жінки, у яких не було виявлено клінічних ознак гострих або хронічних захворювань, а також патологій зубів і пародонта.

Лікування 51 (85 %) хворого було здійснено методом двощелепного шинювання, у 9-ти (15 %) хворих було використано метод остеосинтезу. В вибірку увійшли тільки хворі з задовільним якісним станом первинної репозиції (підтвердженої на рентгенограмах негайно після з'єднання відломків і при першому прийомі в нашій клініці, тобто в середньому через місяць після фіксації відломків).

Розширене клінічне, рентгенографічне і лабораторне дослідження здійснювалося в день звернення, а в наступному на 7 і 21-і дні.

Крім клінічного обстеження проводили розширені імунологічні і біохімічні дослідження всіх хворих з затриманою консолидацією перелома нижньої щелепи і представителів контрольної групи, направлених на визначення факторів, які сприяють або призводять до порушення репаративного остеогенезу. Об'єктом дослідження були сироватка і плазма крові. Найбільш важливим і інтегральним методом, який дозволяє оцінити стан остеогенезу, є визначення маркерів резорбції і відновлення кісткової тканини. Виходячи з цього, інтенсивність патологічних процесів резорбції вивчали за динамікою росту β -Cross Laps (β CL) в сироватці крові. Стан кісткового формування оцінювали за кількісним вмістом в сироватці крові остеокальцину (ОКЦ) і активності загальної щелепно-фосфатази (ОЩФ). Кількість β -Cross Laps і ОКЦ в сироватці крові визначали імуноферментним методом

на люмінесцентному аналізаторі «ELECSYS-2010» з використанням діагностических наборів «Hoffmann La Roche» (Швейцарія). Концентрацію ОЩФ визначали фотометричним способом на біохімічному аналізаторі «Хума-лазер-2000» (Германія) з використанням наборів реактивів «Hospitex Diagnostics».

В якості маркера запалення і резорбтивного процесу був вибран інтерлейкін-1 β (ІЛ-1 β); інтерлейкін-4 (ІЛ-4) – як цитокін протизапального дієвства.

Уровень содержания в ротовой жидкости ИЛ-1 β и ИЛ-4 оценивали с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием Pro Con (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург).

Основою є літературні та власні дані про ранню прогнозування затриманої консолідації кісткових відломків нижньої щелепи, ми розробили систему профілактики та лікування даного ускладнення.

Згідно їй, увагу приділяли наступним напрямкам: в першу чергу – повноцінної репозиції кісткових фрагментів, усуненню місцевих шкідливо діючих факторів (удалення зуба з лінії перелому, пародонтологічним лікувально-гігієнічним заходами); во-вторых – запобігання і своєчасному усуненню інфекційно-запальних ускладнень шляхом застосування короткотривалих курсів антибактеріальної терапії в комбінації з імуномодуляторами; в-третьих – підвищенню активності антиоксидантної системи; в-четвертих – стимуляції процесів кісткової ремоделювання. Тому з перших днів всім пацієнтам з проблемною консолідацією відломків призначали препарат остеотропного дієвства стронцій Ранелат (Бівалос, «Серв'є», Франція), одно саше один раз в день в період 14-ти днів – для оптимізації процесів остеогенезу, антиоксидант Мексидол – 100 мг в/м два рази в день в період 10–14 днів – для усунення посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів, рекомбінантний ІЛ-2 людини – 2–3 внутрішньовенні введення препарату в період 48–72 годин (в/в інфузії 500 тис. МО (24 час.), 2-е на 2–3 дні, 3-є на 4–5-і дні) як імуномодулююче засіб для корекції синтезу цитокінів і імуноглобулінів.

Для рішення поставленої мети дослідження всі пацієнти були рандомізовані в дві групи по 30 осіб, ідентичних за віком і статтю. Всім пацієнтам призначали комплексне лікування за розробленою схемою. Пацієнтам другої групи додатково до лікувального комплексу для стимуляції репаративного остеогенезу проводили ін'єкції збагаченого тромбоцитами фібрину (БотФ).

Методику приготування БотФ здійснювали наступним чином. В день звернення проводили забор в стерильну пробірку 10–20 мл венозної крові пацієнта і підвертали її однократно центрифугуванню на протязі 10,0–10,5 хв з центробіжним прискоренням 400–450 g. В час центрифугування різні компоненти крові розділялись на фракції, і одночасно починався процес коагуляції (звертывание) крові. Фibrин як «натуральний клей» формує сітку посередині пробірки, в якій застрягають тромбоцити в високій концентрації (500000 на 1 мкл). Над фібриновим ступком знаходиться шар рідкої плазми з низькою концентрацією тромбоцитів (50000 на 1 мкл). При заборі з пробірки в шприц відбирали рідку плазму, змішуючи її з фібрином, багатим тромбоцитами, і, таким чином, їх концентрація становилась середньою для двох фракцій і отримували багатий тромбоцитами фibrин в об'ємі 1,0–2,0 мл. Відомо, що тромбоцити, які знаходяться в фібриновій матриці, містять велику кількість факторів росту, які будуть звільнятися в рану і оптимізувати процес репаративного остеогенезу і сприяти заживленню природним чином.

присутствию концентрата факторов роста. При лікуванні БотФ вводили ін'єкційним способом піднадкостнично вздовж лінії перелому нижньої щелепи як оптимізатор репаративного остеогенезу.

Статистичну обробку матеріалів здійснювали стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакету прикладних програм STATISTICA 6.0 Stat soft Ine, USA, на персональному комп'ютері в середі Windows з використанням табличного процесора Microsoft Excel 2000 [20].

Результати і їх обговорення

У всіх 60-ти хворих з затриманою консолідацією перелому нижньої щелепи в час звернення в клініку було виявлено імунодефіцитне стан по гуморальному типу різної ступені вираженості. Неоднорідність змін імунологічних показників пояснюється впливом багатьох факторів, а саме терміном звернення за медичною допомогою, вираженістю симптомів, характером і тривалістю перебігу посттравматичного запалення і др.

Слід особливо підкреслити, що у всіх 60-ти хворих на початковому етапі достовірно визначалась значительна зниження sIgA, ІЛ-4, підвищення продукції ІЛ-1 β в змішаній слюні. Встановлено, що в найбільшій ступені змінювалась концентрація sIgA і ІЛ-1 β в слюні. Продукція sIgA подавлялась більше ніж в 3,5 рази (в середньому $0,27 \pm 0,02$ г/л при нормі $1,14 \pm 0,01$ г/л), що було свідченням ослаблення бар'єрної і мікробіоцидної функцій слизової оболонки ротової порожнини. У рівні в ротовій рідині ІЛ-1 β в 5,3 рази перевищував показники здорових осіб (підвищувався до $112,3 \pm 17,8$ пг/мл порівняно з нормою $21,2 \pm 3,4$ пк/мл). По нашому думанню, таке збільшення показників слід вважати наслідком стресу, який пов'язаний з травмою і некупірованными місцевими запальними реакціями різної ступені вираженості.

Параметри антиоксидантного статусу у таких пацієнтів також відрізнялись від показників контрольної групи: активність СОД знижувалась в 1,8 рази ($9,4 \pm 0,3$ МЕ/мг Нб), активність каталази підвищувалась в 1,3 рази ($810,4 \pm 14,6$ МЕ/мг Нб).

Слід звернути увагу, що у 13-ти пацієнтів (21,7 %) з затриманою консолідацією перелому нижньої щелепи, які мали виражені зміни показників місцевого імунітету, цитокінового профілю і антиоксидантної системи, були виявлені неусунені місцеві фактори, які, по нашому думанню, перешкодили заживленню переломів нижньої щелепи шляхом контактної остеогенезу. Так, у 9 (15 %) пацієнтів в щілі перелому залишились зуби (у 3 пацієнтів це були кліки, і у 6-ти – третій моляр). У більшості пацієнтів, лікування яких здійснювалось методом двучелюстного шинювання (44 пацієнта (86,3 % серед шинюваних і 73,3 % від загальної кількості хворих)), назубні шинювальні конструкції стали причиною вираженого запалення тканин пародонта з клінічними проявами катарального або гіпертрофічного гінгівіта (отек, гіперемія, кровоточивість десен).

Такі ситуації вимагали додаткового об'єму лікувального втручання, направлено на санацію запальних осередків, включаючи видалення зуба з щіли перелому, пародонтологічні лікувально-гігієнічні заходи. Слід відзначити, що у всіх пацієнтів застосування створеної патогенетично обумовленої стратегії профілактики і лікування затриманої консолідації переломів нижньої щелепи дозволило досягти купування клінічних симптомів ускладнення консолідації в короткі терміни (до семи днів). Застосування комплексної схеми лікування забезпечило позитивну клінічну динаміку вже в першу тиждень початку лікування. У всіх

пациентов ослаблялись клинические проявления воспаления в зоне перелома и со стороны пародонтального комплекса, исчезала подвижность отломков, начинала формироваться костная мозоль. Однако клинически репаративный остеогенез у пациентов в двух группах протекал с некоторыми отличиями: с формированием значительной костной мозоли у большинства пациентов из первой группы (у 22 больных (73,3 %), в то время как в группе пациентов, получавших БоТФ, выраженная периостальная реакция отмечалась только у 11-ти пациентов (36,7 %). Во второй группе чаще наблюдалась репаративная реакция по типу первично отсроченного контактного сращения – в 19 случаях (63,3 %) по сравнению с 8 (26,7 %) случаями в первой группе.

Положительный эффект разработанной лечебно-профилактической схемы может обеспечиваться как за счет непосредственной (послеоперационной), так и длительной (в течение двух недель) коррекции показателей местного гуморального иммунитета, цитокинового статуса, липопероксидации и маркеров костного ремоделирования. В то же время БоТФ, очевидно, за счет факторов роста, способствует клеточной пролиферации, ускоряет прорастание сосудов, тем самым влияя на качество регенерата, что клинически проявляло себя более качественной остеорепарацией, протекающей без выраженных фиброзно-хрящевых фаз.

В ходе исследования была выявлена положительная динамика как клинических, так и анализируемых лабораторных показателей у 96,7 % (58 человек) пациентов в обеих группах в течение трех недель. И только у двух пациентов на 7-е сутки исследования положительное изменение отсутствовало или находилось за пределами диагностических возможностей. Поэтому уже с 7-х суток исследования этим двум пациентам первой группы в дополнение к разработанному нами лечебному комплексу для стимуляции репаративного остеогенеза проводили инъекции обогащенного тромбоцитами фибрина. Определенные на 21-е сутки иммунологические и биохимические показатели у этих пациентов демонстрировали уверенную тенденцию приближения к норме. У всех пациентов, прошедших исследование, завершение консолидации происходило в сроки до 21-х суток, однако качество регенерата имело существенные различия в группах: в группе с БоТФ чаще наблюдался контактный остеогенез, в то время как в первой группе в большинстве случаев репарация проходила с выраженным формированием костной мозоли.

Пример

Больной Б. 1986 г. р. обратился в клинику хирургической стоматологии медицинского центра ДЗ «ДМА МОЗ Украины» (амб. карта № 1161 от 05.08.14) по поводу замедленной консолидации перелома нижней челюсти. Из анамнеза: травма бытовая хулиганская, получена 5.7.2014. Сознание не терял, тошноты, рвоты не было. Госпитализирован urgently в отделение патологии головы и шеи КЗ «Днепропетровская городская многопрофильная клиническая больница № 4» (выписка из истории болезни 12261). Диагноз при поступлении: открытый ангулярный перелом нижней челюсти слева. Ретенция 38-го зуба.

На момент поступления: лицо асимметрично за счет отека мягких тканей в области нижней челюсти слева. В области угла нижней челюсти слева определяются подвижность отломков, крепитация, резкая болезненность при пальпации. Открывание рта ограничено до 2,5 см. Прикус нарушен (по типу открытого) за счет смещения костных фрагментов нижней челюсти. В ретромолярной области на нижней челюсти определяются разрыв слизистой, подслизистая гематома. Коронка 38-го зуба в полости рта не прорезалась, 38 зуб полностью ретинирован. На рентгенограмме определяются линия перелома в области угла нижней челюсти слева, ретинированный 38-й зуб в линии перелома.

05.07.2014 г. выполнены операция атипичного удаления 38-го зуба из линии перелома, бимаксиллярное шинирование. 09.07.2014 – металлоостеосинтез в области угла нижней челюсти слева. На контрольном рентгеновском снимке репозиция отломков удовлетворительная.

Выписан на амбулаторное лечение 21.07.2014.

Шины сняты в поликлинике по месту жительства 01.08.2014, однако больной ощущал тугую подвижность отломков в зоне перелома, вызывающую дискомфорт при приеме пищи и разговоре. 05.08.2014 обратился в клинику меакадемии с вышеперечисленными жалобами. На момент осмотра: лицо симметричное, открывание рта свободное, прикус ортогнатический. При пальпации определяется тугая подвижность отломков в области угла нижней челюсти слева, при пальпации в ретромолярной области – незначительное уплотнение надкостницы за счет воспалительной инфильтрации, пальпация нижней челюсти безболезненная, симптом непрямой нагрузки слабо болезненный в области угла слева. На рентгенограмме линия перелома определяется в виде хорошо визуализирующейся линии 1 мм шириной, увеличивающейся в области альвеолярного гребня до 2 мм. Прослеживается зона «затемнения» в области 38-го зуба за счет постэкстракционного дефекта кости (рис. 1).

При первом посещении в качестве оптимизатора процесса репаративного остеогенеза был использован БоТФ. После антисептической обработки ротовой полости раствором 0,02 % биглюконата хлоргексидина инъекционно ввели 1,0 мл БоТФ под слизистую оболочку на протяжении щели перелома нижней челюсти (БоТФ получили по предлагаемой методике). На 7-е сутки отмечались ослабление подвижности отломков, воспалительная периостальная реакция купирована, симптом непрямой нагрузки отрицательный. Рентгенографических изменений в динамике нет. На 21-е сутки наблюдения отломки челюсти устойчивы, при пальпации край нижней челюсти ровный, гладкий. На рентгенограмме усиление костного рисунка вдоль линии перелома и в области постэкстракционного дефекта (рис. 2).

Анализ полученных клинико-лабораторных данных указывает на ряд моментов, имеющих принципиальное значение при оценке вероятности осложнений консолидации у больных с переломами нижней челюсти. Определены прогностические критерии возникновения и успешности лечения воспалительных осложнений переломов нижней челюсти у практически здоровых людей. Этот факт необходимо учитывать еще на дооперационном этапе и рассматривать у пациентов с переломами нижней челюсти как высокий риск развития замедленной консолидации в ближайшие сроки, после травмы дефицит местного гуморального иммунитета, избыточное накопление в ротовой жидкости ИЛ-1 β и продуктов липопероксидации в сыворотке крови. Такие изменения анализируемых лабораторных показателей инициируют нарушение остеогенеза даже у практически здоровых людей с переломами нижней челюсти. Выраженность и глубина этих нарушений обуславливают активность воспалительных проявлений и возникающих на их фоне осложнений консолидации. Высокая активность процесса воспаления в зоне перелома и задержка купирования его основных проявлений сопровождаются максимальными изменениями иммунологического фона, переключением синтеза противовоспалительных цитокинов на провоспалительные, накоплением продуктов липопероксидации, ослаблением процессов образования кости и повышением ее резорбции, что приводит к порочному кругу в развитии заболевания.

На основании уточненных патогенетических звеньев развития замедленной консолидации стала возможной разработка лечебно-профилактической схемы, учитывающей влияние на все вышеперечисленные факторы риска



Рис. 1. Ортопантограмма больного Б. 28-и лет при первом посещении, перелом нижней челюсти зафиксирован титановой мини-пластиной месяц назад, линия перелома определяется в виде линии 1 мм шириной, расширяющейся в области альвеолярного гребня до 2 мм, зона «затемнения» в области 38-го зуба за счет постэкстракционного дефекта кости.



Рис. 2. Ортопантограмма больного Б. 28-и лет, на 21-е сутки наблюдения отмечается усиление костного рисунка в области постэкстракционного дефекта, линия перелома визуализируется слабо.

развития этого осложнения. В разработанную схему вошли остеотропный препарат для оптимизации процессов остеогенеза, антиоксидант – для устранения повышения процессов свободнорадикального окисления липидов и рекомбинантный ИЛ-2 человека как иммуномодулирующее средство для коррекции синтеза цитокинов и иммуноглобулинов. Ключевым звеном комплексного лечения, существенно влияющим на качество костного регенерата, следует считать использование БоТФ.

Таким образом, новое использование БоТФ в комплексной профилактике и лечении замедленной консолидации переломов нижней челюсти может быть полезным в клинике хирургической стоматологии, челюстно-лицевой хирургии, ортопедии и травматологии.

Выводы

1. Основными факторами, способствующими развитию замедленной консолидации отломков нижней челюсти, является нарушение костного метаболизма, процессов свободно-радикального окисления липидов, изменение функционирования основных цитокинов и ослабление местного гуморального иммунитета.
2. Базисная программа лечения пациентов с замедленной консолидацией переломов нижней челюсти должна включать оптимизацию процессов остеогенеза остеотропными препаратами, устранение усиления процессов свободнорадикального окисления липидов антиоксидантами и коррекцию синтеза цитокинов и иммуноглобулинов иммуномодуляторами. У всех 60 пациентов, получивших комплексное лечение, клинически завершение консолидации происходило в сроки до 21-х суток, показатели гуморального клеточного иммунитета и параметры цитокиновой системы и значения большинства показателей липопероксидации и антиоксидантной системы, маркеров костного ремоделирования находились в границах условной нормы.
3. Включение в комплексную профилактику и лечение замедленной консолидации переломов нижней челюсти БоТФ существенно влияет на качество регенерата. У пациентов в группе с применением БоТФ чаще наблюдался отсроченный контактный остеогенез – в 19 случаях (63,3 %) по сравнению с 8 случаями (26,7 %) в первой группе. В то же время без использования БоТФ в большинстве случаев репарация проходила с выраженным формированием костной мозоли – у 22 пациентов (73,3 %), а в группе пациентов, получивших БоТФ, выраженная периостальная реакция отмечалась только у 11-ти пациентов (36,7 %).
4. Основным лабораторным критерием эффективности комплексного лечения замедленной консолидации отломков нижней челюсти является положительная динамика показателей антиоксидантной системы (СОД и каталазы) и параметров ИЛ-1 β и sIgA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ткаченко П.І. Репаративний остеогенез: теоретичні аспекти у практичній стоматології / П.І. Ткаченко, С.С. Білокінь, О.В. Гуржій, Н.П. Білокінь // Стоматолог. – 2003. – № 11. – С. 15–18.
2. Бруско А.Т., Гайко Г.В. Современные представления о стадиях репаративной регенерации костной ткани при переломах / А.Т. Бруско, Г.В. Гайко // Вісник ортопедії, травматології та протезування. – 2014. – № 5. – С. 5–8.
3. Корж Н.А., Дедух Н.В. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Стадии регенерации / Н.А. Корж, Н.В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 76–84.
4. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А.А. Тимофеев. – 4-е изд. – Киев: ООО «Червона Рута-Турс», 2004. – 1061 с.
5. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на проблему. Локальные факторы, влияющие на заживление перелома (сообщение 4) / Н.А. Корж, Л.Д. Горидова, К.К. Романенко // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 2. – С. 99–106.
6. Guerrissi J.O. Fractures of mandible: is spontaneous healing possible? Why? When? / J.O. Guerrissi // J. Craniofac. Surg. – 2001. – 12 (2). – P. 157–166.
7. Employing the biology of successful fracture repair to heal critical size bone defects / J.A. Cameron, D.J. Milner, J.S. Lee, J. Cheng, N.X. Fang and I.M. Jasiuk // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2013. – Vol. 367. – P. 113–132. doi: 10.1007/82_2012_291.
8. Designing biomimetic scaffolds for bone regeneration: why aim for a copy of mature tissue properties if nature uses a different approach? / Willie B.M., Petersen A., Schmidt-Bleek K., Cipitria A., Mehta M., Strube P., Lienau J., Wildemann B., Fratzl P., Duda G. // Soft Matter. – 2010. – Vol. 6. – P. 4976–4987.
9. Biomaterial delivery of morphogens to mimic the natural healing cascade in bone / Mehta M., Schmidt-Bleek K., Duda G.N., Mooney D.J. // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2012. – doi:10.1016/j.addr.2012.05.006.
10. Bioresorbability, porosity and mechanical strength of bone substitutes: what is optimal for bone regeneration? / Hannink G., Chris Arts J.J. // Inj-Int. J. Care. Inj. – 2011. – Vol. 42. – P. 522–525.
11. Principals of neovascularization for tissue engineering / Nomi M., Atala A., DeCoppi P., Soker S. // Mol. Aspects. Med. – 2002. – Vol. 2. – P. 463–483.
12. Vascularization in tissue engineering / Rouwkema J., Rivron N.C., van Blitterswijk C. // Trends. Biotech. – 2008. – Vol. 26. – P. 434–441.
13. Vascularization is the key challenge in tissue engineering / Novosel E.C., Kleinhans C., Kluger P.J. // Adv. Drug. Deliv. Rev. – 2011. – Vol. 63. – P. 300–311.
14. Ефективність застосування збагаченої тромбоцитами плазми для оптимізації репаративного остеогенезу при переломах нижньої щелепи з ускладненим клінічним перебігом / С.І. Трифаненко, М.П. Продан, Н.Б. Кузняк // Буковинський медичний вісник. – 2012. – Т. 16, № 4 (64). – С. 162–164.

15. Platelet-Rich Plasma: From Basic Science to Clinical Applications / T.E. Foster, B.L. Puskas, B.R. Mandelbaum, M.B. Gerhardt and S.A. Rodeo // The American J. Sports Med. – Nov. 2009. – Vol. 37. – P. 2249–2251.

16. Ахмеров Р.Р. Регенеративная медицина на основе аутологичной плазмы. Технология Plasmolifting / Р.Р. Ахмеров. – М.: Литтерра, 2014. – 160 с.

17. Choukroun J., Diss A., Simonpieri A. et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. – 2006. – Vol. 101, № 3. – P. 299–303.

18. Матрос-Таранець І.М. Використання остеопластичних композицій FRP з авто-

генним тромбоцитарним концентратом у щелепно-лицьовій хірургії та імплантології / І.М. Матрос-Таранець, Д.К. Калиновський // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. – 2009. – № 1. – С. 31–40.

19. Возможность ускорения репаративных процессов в костных тканях в результате применения фибрина / И.В. Майбородин, И.С. Колесников, Д.М. Козодий и др. // Fundamental research. – 2011. – № 2. – С. 98–105.

20. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сессик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.: ил.

Використання збагаченого тромбоцитами фібрину в комплексному лікуванні уповільненої консолидації нижньої щелепи

Н.Г. Ідашкіна

Мета: оцінка ефективності методики використання ін'єкційного збагаченого тромбоцитами фібрину у профілактиці й лікуванні уповільненої консолидації уламків у пацієнтів з переломами нижньої щелепи.

Методи. За період із 2010 по 2016 р. під наглядом перебували 60 пацієнтів, у яких через місяць після репозиції й фіксації відламків зберігалась рухливість уламків у зоні перелому. Усі пацієнти були рандомізовані у дві групи по 30 осіб, ідентичних за віком і статтю. Пацієнтам із другої групи додатково до лікувального комплексу для стимуляції репаративного остеогенезу проводили ін'єкції збагаченого тромбоцитами фібрину (ЗТФ) підокістно вздовж лінії перелому нижньої щелепи. У контрольну групу увійшли 19 практично здорових осіб-добровольців, у яких не було виявлено клінічних ознак гострих або хронічних захворювань, а також патології зубів і пародонту. Проводились розширені імунологічні та біохімічні дослідження, спрямовані на визначення факторів, що викликають порушення репаративного остеогенезу.

Результати. Застосування створеної патогенетично обумовленої стратегії профілактики та лікування уповільненої консолидації переломів нижньої щелепи дозволило досягти в усіх пацієнтів купірування клінічних симптомів ускладнень консолидації в короткі строки (до семи діб). Однак клінічно репаративний остеогенез у пацієнтів у двох групах протікав з деякими відмінностями: з формуванням значної кісткової мозолі в більшості пацієнтів з першої групи (у 22 хворих (73,3 %), у той час як у групі пацієнтів, які отримували ЗТФ, виражена періостальна реакція відзначалась тільки в 11-ти пацієнтів (36,7 %). У другій групі частіше спостерігалась репаративна реакція за типом первинно відстроченого контактного зрощення. Визначено прогностичні критерії виникнення та успішності лікування запальних ускладнень переломів нижньої щелепи у практично здорових людей.

Висновки. Основними факторами, що сприяють розвитку уповільненої консолидації уламків нижньої щелепи, є порушення кісткового метаболізму, процесів вільнорадикального окислення ліпідів, зміни функціонування основних цитокінів і ослаблення місцевого гуморального імунітету. Базова програма лікування пацієнтів з уповільненою консолидацією переломів нижньої щелепи повинна включати оптимізацію процесів остеогенезу остеотропними препаратами, усунення посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів антиоксидантами й корекцію синтезу цитокінів та імуноглобулінів імуномодуляторами. Включення в комплексну профілактику й лікування уповільненої консолидації переломів нижньої щелепи ЗТФ істотно впливає на якість регенерату. Основним лабораторним критерієм ефективності комплексного лікування уповільненої консолидації уламків нижньої щелепи є позитивна динаміка показників антиоксидантної системи (СОД і каталази) і параметрів ІЛ-1β і sIgA.

Ключові слова: перелом нижньої щелепи, сповільнена консолидація, патогенез, репаративний остеогенез, збагачений тромбоцитами фібрин.

The use of platelet-rich fibrin in combination therapy of mandibular delayed union

N. Idashkina

Purpose: to evaluate the effectiveness of the using injectable platelet-rich fibrin techniques in the prevention and treatment of delayed consolidation of fragments in patients with mandibular fractures.

Methods. For the period from 2010 to 2016, 60 patients with a mobility of fragments in the fracture zone in one month after repositioning and fixing the fragments were observed treatment. All patients were randomized into two groups of 30 people, identical in age and sex. The injection of platelet-enriched fibrin (PRF) sub-periosteal along the line of mandibular fracture was performed in addition to the treatment complex for stimulation of reparative osteogenesis by the patients in the second group. The control group consisted of 19 practically healthy volunteers with absents of clinical signs of acute or chronic diseases, as well as pathology of teeth and periodontal disease. Carried out the extended immunological and biochemical researches, directed on determination of factors which result in disorders of reparative osteogenesis.

Results. The use of the pathogenetically determined strategy of prevention and treatment of delayed consolidation of mandibular fractures allowed to achieve in all patients the relief of clinical symptoms of consolidation complications in a short time (up to 7 days). However, clinically reparative osteogenesis in patients in the second group proceeded with some differences: with the formation of significant bone callus in the majority of the first group (in 22 patients (73.3 %), whereas in the group of patients receiving PRF, a pronounced periosteal reaction was noted only in 11 patients (36.7 %). In the second group, a reparative reaction was more often observed in terms of the type of primary delayed contact arrest. Prognostic criteria for the emergence and success of inflammatory complications treatment of mandibular fractures in practically healthy people have been determined.

Conclusions. The main factors contributing to the development of delayed consolidation of mandibular fragments are disorders of bone metabolism, processes of free radical lipid oxidation, changes in the functioning of the main cytokines and a decrease in local humoral immunity. The basic program for the treatment of patients with delayed consolidation of the mandibular fractures should include optimization of osteogenesis processes with osteotropic drugs, elimination of the increase in free radical lipid oxidation by antioxidants, and correction of the synthesis of cytokines and immunoglobulins by immunomodulators. Inclusion in the comprehensive prevention and treatment of delayed consolidation of mandibular fractures of the PRF significantly affects the quality of the regenerate. The main laboratory criteria for the effectiveness of complex treatment of delayed consolidation of mandible fragments are the positive dynamics of the parameters of the antioxidant system (SOD and catalase) and the parameters of IL-1β and sIgA.

Key words: fracture of lower jaw, delayed consolidation, pathogenesis, reparative osteogenesis, enriched platelets fibrin.

Ідашкіна Наталія Георгіївна – канд. мед. наук, зав.кафедрою хірургічної стоматології, імплантології та пародонтології ГУ «Днепропетровська медичинська академія МОЗ України».

Адрес: г. Днепр, 49044, ул. Вернадского, 9. E-mail: idashkina@ukr.net.