

Применение биоматериалов для стимуляции репаративных процессов при лечении заболеваний слизистой оболочки рта

ХАСАНОВ Р.А., ШАНГИНА О.Р., МАНСУРОВА У.А., ХУСАИНОВА Л.Р.

ФГУ «Всероссийский Центр глазной и пластической хирургии Росздрава»
МУ «Стоматологическая поликлиника №2»

Уфа, Россия

РЕФЕРАТ. В статье представлены результаты клинических испытаний, разработанных авторами комплексов диспергированных биоматериалов Аллоплант с антибиотиками. Определены показания для их клинического применения при патологии слизистой оболочки рта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: слизистая оболочка рта, стимуляция регенерации

ВВЕДЕНИЕ

В стоматологической практике часто встречаются такие поражения слизистой оболочки рта, когда глубокие структурные изменения в эпителиальном покрове приводят к образованию локальных или диффузных эрозий, различных форм язвенных дефектов (Барабаш А.Г. с соавт., 1998; Сысоев Н.П., 1991). В указанных случаях требуется закрытие раневого дефекта и создания оптимальных условий для репаративной регенерации слизистой оболочки рта и ее эпителия.

Для этих целей в клинической практике применяются самые разнообразные средства, и в том числе биологического происхождения. Среди них препараты гиалуроновой кислоты и ее комплексы с лекарственными веществами, коллагеновые пленки, солкосерил и другие (Безрукова А.П., 1999). Данные препараты являются биостимуляторами, поэтому при местном применении оказывают ранозаживляющие и обезболивающие действие. В то же время представленные биополимеры, являясь высокоочищенными или выделенными в чистом виде препаратами, как правило, включаются в одно из

звеньев патологического процесса и не всегда доступны в поликлинических условиях, ввиду их дороговизны.

В связи с изложенным, при указанных видах патологии нами проведены клинические испытания разрешенного в медицинской практике диспергированного биоматериала Аллоплант. Данный препарат содержит весь комплекс биологически активных веществ внеклеточного матрикса плотной волокнистой соединительной ткани и стандартизован в соответствии с требованиями технических условий (ТУ-42-2-537-2006).

Указанный биоматериал показал свою высокую эффективность при лечении трофических язв кожных покровов (Соколов В.П., 1997), лечения ожогов (Хасанов Р.А., 1999), поражений конъюнктивы (Белова Л.Н., 2000). В ранее выполненных работах было показано, что ДБМА способствует восстановлению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки при язвенной болезни (Зарипов Ш.А., 1998), стимулирует ангиогенез при многих патологических состояниях (Муслимов С.А., 2000). Однако, в литературе мы не нашли работ по применению ДБМА для лечения таких поражений слизистой оболочки полости рта, которые связаны с нарушениями целостности ее эпителиального покрова.

Проведенные в этой орбите многочисленные исследования и полученные нами собственные результаты позволяют рассматривать возможные аспекты механизмов действия ДБМА на репаративные процессы в эпителии слизистой оболочки при ее дефектах.

Физико — химические свойства диспергированного биоматериала Аллоплант и его комплексов с антибиотиками

Мы предлагаем при лечении больных с поражениями слизистой оболочки полости рта применять антибактериальные суспензии. Для получения данной лекарственной формы необходимы:

- диспергированный биоматериал Аллоплант (ДБМА), (ТУ-42-2-537-2006), производства Всероссийского центра глазной и пластической хирургии, г. Уфа, Россия;

- 4% раствор гентамицина сульфата, Государственный реестровый номер 83/247/5, производства ОАО «Биохимик», г. Саранск, Россия.

Суспензия готовится путем разведения стерильного ДБМА раствором антибиотика непосредственно перед применением. Это позволяет свести к

минимуму неблагоприятные воздействия внешних факторов, например, механические загрязнения, микробную контаминацию. Соотношение ингредиентов подбирается таким образом, чтобы обеспечить максимально возможную концентрацию антибиотика в матриксе биоматериала при сохранении благоприятных биофизических характеристик, главным образом смачиваемости и образовании стабильной высококонцентрированной суспензии (пасты). Проведенные наблюдения показали достаточно хорошую смачиваемость образцов ДБМА раствором антибиотика, быстрое намокание порошка и образование однородной вязкой массы.

Путем разведения биоматериала различными объемами 4% раствора гентамицина сульфата производится реологическая оценка суспензии по показателям однородности, вязкости и стабильности. ДБМА при разведении раствором гентамицина способен образовывать концентрированные суспензии — пасты с высоким содержанием антибиотика. Наиболее приемлемым является разведение 100 мг сухого ДБА в 1 мл 4% раствора гентамицина. При данном соотношении концентрация антибиотика в пасте ДБМА составляет 3,65%.

Полученная антибактериальная суспензия обладает выраженным бактериостатическим действием по отношению к тест-культуре *Bacillus pumilus*. Антибактериальная активность комбинации ДБМА с гентамицином практически не уступает активности чистого антибиотика и может использоваться для подавления патогенной микрофлоры полости рта.

При определении биологической доступности выясняется, что высвобождение гентамицина из антибактериальной суспензии ДБМА происходит достаточно интенсивно на протяжении первых 12 часов, очевидно, за счет экстрагирования из поверхностных слоев матрикса биоматериала. Затем наступает стабилизация и последующее снижение высвобождения гентамицина. Дальнейшее высвобождение гентамицина возможно только по мере разрушения матрикса ДБМА. При клиническом применении первоначальная экстракция из ДБМА и поддержание терапевтической концентрации гентамицина за счет простой диффузии из матрикса биоматериала сменится постепенным длительным высвобождением антибиотика в результате биодеструкции ДБА в организме.

К тому же, иммобилизация на биоматериале способствует значительному снижению токсического действия гентамицина на ткани, что очевидно связано с депонированием в матриксе ДБМА основ-

ного количества антибиотика и, следовательно, отсутствием его массивного выброса в ткани.

Применение диспергированного биоматериала Аллоплант в лечении эрозивных и язвенных поражений слизистой оболочки рта

Показаниями для применения разработанной нами методики являются различные стоматологические заболевания: химические ожоги слизистой оболочки, травматические язвы и эрозии, язвенно-некротические стоматиты и гингивиты различной этиологии.

У больных с химическими ожогами область и размеры поражений могут быть переменными: локальные травмы, чаще в области десны, обширные поражения слизистой оболочки. Во всех случаях область дефекта слизистой оболочки обрабатывается антисептическим раствором с последующим нанесением порошка ДБМА на раневую поверхность. Уже через сутки после начала лечения отмечается уменьшение отека слизистой по краям дефекта, уменьшение болевого синдрома. Более благоприятное течение процесса наблюдается при двух — трехкратной аппликации ДБМА на поверхность дефекта слизистой. При этом порошок ДБМА пропитывается экссудатом и формирует биологическое пленочное покрытие дефекта. Последующие аппликации закрывают вновь обнажившиеся пораженные участки. Наблюдения показали, что обработка области поражения суспензией ДБМА приводит к формированию адекватного биологического покрытия по всей поверхности дефекта.

Идентичные результаты обнаруживаются при лечении больных с травматическими язвами и эрозиями слизистой оболочки. Пациентам производится обработка ран антисептическими растворами (фурацилин). Затем на дефект наносится слой порошка ДБМА. За счет плазморрагии и пропитывания тканевой жидкостью биоматериала формируется своеобразное пленочное покрытие на поверхности раны. Выраженные адгезивные свойства ДБМА позволяют сформированному покрытию длительно фиксироваться на поверхности раны. Однако повторные обработки с использованием ДБМА необходимо проводить ежедневно, а при показаниях — 2–3 раза в день. Это связано в ряде случаев с обнажением новых участков слизистой и образованием эрозий или язв. В указанных случаях наиболее эффективно комбинированное применение инъекций ДБМА «Стимулятор регенерации» в ме-

сто поражения слизистой оболочки рта и покрытие области поражения суспензией биоматериала Аллоплант и антибиотика.

У больных с язвенно-некротическими стоматитами и гингивитами, с учетом наличия гнойно-воспалительного процесса, нами предлагается использование комплекса ДБМА с антибиотиком. Кроме того, при язвенно-некротических стоматитах может быть использован метод добавления красителя метиленового синего в ДБА. Данный краситель позволяет при биомикроскопии определять область и характер поражения, что необходимо для оценки динамики заболевания. Следует отметить, что все процедуры по биологической пломбировке язв и эрозий в указанных группах пациентов проводятся после тщательной антисептической обработки слизистой оболочки.

Клинические наблюдения показали, что сроки амбулаторного лечения при всех указанных видах патологии сокращаются в зависимости от тяжести патологического процесса от 2 до 5-6 дней. При этом ускоряется формирование первичного эпителиального покрова в области эрозий и язв слизистой оболочки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы проблема лечения поражений слизистой оболочки полости рта продолжает оставаться актуальной задачей современной стоматологии из-за наблюдающегося увеличения частоты и тяжести патологии. Это обусловлено как многофакторностью этиологии (механические, химические, термические травмы, операционные вмешательства, дистрофические процессы), так и сложными социально-экономическими условиями. В частности, высокая стоимость лекарственных средств зарубежного производства способствовали активизации научно-исследовательской работы по поиску новых эффективных методов лечения поражений слизистой оболочки рта.

Анализ основных тенденций в решении проблем заживления ран показал широкое использование в качестве средств воздействия на регенераторные процессы природных биологически активных веществ (Билич Г.Л., 1994; Лиознер Л.Д. и др., 1990; Martin P., 1997). Применение биоматериала в виде размельченной массы позволяет заполнять раневые дефекты любой формы и значительно увеличить площадь контакта с раневой поверхностью,

что способствует интенсификации химических и физико-химических взаимодействий и легкому выходу биологически активных веществ из матрикса и, в конечном итоге, более активному заживлению мягких тканей (Грязнухин Э.Г. и др., 1990; Урбанович Л.И., Марченко Н.В., 1993; Чайлахян Р.К., 1994).

Таким образом, одними из наиболее эффективных регуляторов обменных процессов в тканях и стимуляторов регенерации признаны фармакологические препараты, полученные из биологических тканей (Иванкин А.Н. и др., 1985; Мироненко П.А., 1989; Гайворонский И.В. и др., 1995). Применение в качестве стимулятора регенерации диспергированного биоматериала Аллоплант (ДБА), главными структурными компонентами которого являются коллагеновые белки и ряд гликозаминогликанов представляется вполне обоснованной (Хасанов Р.А., 1999).

На основе настоящей работы нами предлагается метод биологической пломбировки дефектов слизистой оболочки полости рта различной локализации и этиологии (эрозии, язвы слизистой оболочки, последствия оперативных вмешательств) с применением ДБА и его комплексов с лекарственными веществами.

При применении ДБА наблюдается активация репаративных процессов в области поражения эпителия и полноценное заживление язвенного дефекта. Значительно сокращаются сроки лечения больных.

Цитологические исследования мазков слизистой оболочки показали активацию процессов дифференцировки клеток эпителия, формирование полноценного эпителиального покрова и восстановление подслизистой соединительнотканной основы.

Важным моментом при использовании ДБА в лечении поражений слизистой оболочки полости рта являлось отсутствие патологических реакций и образование менее грубого рубца в послеоперационном периоде, что полностью соответствует экспериментальным данным по применению биоматериалов Аллоплант (Мулдашев Э.Р., 1994).

Благодаря большой удельной поверхности ДБА проявлял выраженный гемостатический эффект, способствующий значительно меньшей кровоточивости раневой поверхности и, соответственно, лучшей эпителизации.

Следует отметить факт заживления ран в местах, удаленных от непосредственного контакта ДБА с раневой поверхностью, свидетельствующий об общем резорбтивном действии экстрагируемых из

матрикса ДБА биологически активных веществ на регенераторные процессы, что согласуется с ранее опубликованными данными по биохимическому составу и особенностям терапевтической эффективности ДБА (Хасанов Р.А., 1999).

Важным условием для успешного лечения поражений слизистой оболочки полости рта является борьба с инфекционными осложнениями (Безрукова А.П., 1999; Боровский Е.В., Леонтьев В.К., 1991).

Используемые в настоящее время антибактериальные средства в традиционных лекарственных формах не всегда позволяют гарантировать надежную защиту раневой поверхности от инфицирования из-за кратковременности сохранения терапевтических концентраций антибиотиков в зоне поражения. В этой связи интересной представляется изучение возможности комбинации ДБА с антибактериальными препаратами. Благоприятные биофизические характеристики и уникальная микроструктура матрикса ДБА позволили предложить для лечения поражений слизистой оболочки полости рта высококонцентрированную антибактериальную суспензию с пролонгированным терапевтическим эффектом.

Результаты исследований показали, что приготовленная *ex tempore* суспензия с использованием стандартных официальных препаратов (диспергированного биоматериала Аллоплант и 4% раствора гентамицина) обладает выраженным бактериостатическим действием. Особенности фиброархитектоники ДБА способствуют депонированию лекарственного препарата и пролонгированию его терапевтического эффекта.

При клиническом применении комбинации ДБА с гентамицином наблюдалось значительное снижение частоты инфекционных осложнений. Морфологические признаки также указывали на положительную динамику процесса, отсутствие лейкоцитарных инфильтраций, нормализацию структуры эпителиального покрова.

Представленные данные позволяют сформулировать следующие практические рекомендации:

- предлагаемый нами метод биологической пломбировки дефектов слизистой оболочки полости рта может быть успешно использован для лечения эрозивных и язвенных поражений слизистой различной этиологии, а также послеоперационного ведения больных с повреждениями слизистой оболочки. При показаниях возможно одновременное проведение локальных инъекций ДБА и его комплекса с антибиотиками.

- разработанный нами комплекс ДБА с антибиотиками может использоваться для лечения инфицированных ран и профилактики гнойных осложнений при заболеваниях слизистой оболочки рта.

- для получения предлагаемой антибактериальной суспензии не требуется наличие специальных условий, методика может применяться в стоматологических поликлиниках.

- данные методические рекомендации определяют лишь некоторые возможные показания к применению ДБА и его комплексов с антибиотиками. С учетом многокомпонентного биохимического состава ДБА и возможности депонирования антибиотиков в его структуре специалисты могут значительно расширить область применения предлагаемого биоматериала в стоматологической практике.

Несомненно, область применения ДБА в стоматологии, в дальнейшем, будет неуклонно расширяться, в связи, с чем следует остановиться еще на одном аспекте исследуемой проблемы. По мнению

А.П. Безруковой (1999), «...любые изменения в области кожи и слизистых оболочек верхних дыхательных путей и полости рта влекут за собой изменения в органах, связанных с ними топографически, физиологически и эмбриогенетически...»

С другой стороны, любое воздействие, направленное на восстановление структуры и функции указанных слизистых оболочек способствует нормализации функции целого ряда связанных органов нервной и эндокринной систем (гипофиза, вегетативных ганглиев, тимуса). Описанные взаимодействия автор определяет как эмбриогенетически зависимые связи.

Данный интегративный подход позволяет оценить любые лечебные мероприятия, включая биологическую пломбировку дефектов слизистой оболочки биоматериалом Аллоплант не только как местное воздействие на патологический очаг, но и как системное влияние на множественные патогенетические звенья различных поражений слизистой оболочки полости рта и ее эпителиального покрова.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барабаш А.Г., Цветкова Г.М., Прокаева Т.Б., Гетлинг З.М. Клинико-морфологическое обоснование комплексного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта с применением солкосерила // *Стоматология*. — 1998. Т. 77, № 3. — С. 31-34.
2. Зарипов Ш.А. Эндоскопическое применение аллогенных препаратов Аллоплант в лечении длительно незаживающих язв желудка и двенадцатиперстной кишки. — Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 1998.
3. Безрукова А.П. Пародонтология. — М.: ЗАО «Стоматологический научный центр», 1999. — 333с.
4. Сысоев Н.П. Влияние восков эфиромасличных растений на активность дегидрогеназ нейтрофилов крови при травмах слизистой оболочки полости рта // *Стоматология*. — 1991. — Т. 70, № 1. — С. 12-13.
5. Хасанов Р.А. Инъекционная форма аллотрансплантатов серии Аллоплант. Получение, анализ и биологическая активность / Автореф. дисс. ... канд. фарм. наук. — Пермь, 1999. — 24с.
6. Соколов В.П. Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей с использованием стимулятора регенерации Аллоплант и энергии лазерного излучения. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Кфа, 1998. — 19с.
7. Мулдашев Э.Р. Теоретические и прикладные аспекты создания аллотрансплантатов серии Аллоплант для пластической хирургии лица: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — С-Пб., 1994. — 40с.
8. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. — М., Медицина, 1991.