

Инновационный метод лечения начального кариеса у детей препаратом InnoDent

А.У. Замураева

доктор медицинских наук., профессор

Б.А. Айтуов

Научный директор, докторант PhD

Д.Ж. Аубакирова

врач-стоматолог-детский

Д.Б. Егизбекова

врач-стоматолог

Кафедра ортопедической и детской стоматологии АО «Медицинский университет Астана», ТОО Институт «BioSmart», ТОО Центр стоматологии «Жайыкдент», г. Астана, Казахстан
ТОО «InnoDent» г. Астана, Казахстан

Актуальность проблемы. За последние годы множественное поражение зубов у детей кариесом возросло и стало одной из острых и нерешенных проблемой детской стоматологии. Это связано, как с недостаточной профилактической стоматологической работой среди детского населения, так и с фоновой патологией у большинства детей [1].

В то же время известно, что отсутствие эффективных методов лечения кариеса зубов у детей на ранней стадии проявления патологического процесса, часто приводит к развитию осложненных форм заболевания. Это в последующем сказывается на психофизическом состоянии ребенка, одновременно, требует значительных усилий и существенных стоматологических и материальных затрат на функциональное и анатомическое восстановление зуба [2,3]. В этом направлении несомненный интерес вызывает инновационный метод восстановления (регенерации) эмали, патологически измененной кариозным процессом, путем неоперативной и безболезненной имплантации белкового матрикса.

Развитие эмали в период гистогенеза зубных тканей сопровождается образованием органического матрикса, который стимулирует кристаллизацию гидроксиапатита. После такого активного включения минералов в созревающую эмаль, данный матрикс удаляется. Ввиду того, что зубная эмаль более не содержит матрикс, который мог бы поддержать биоминерализацию, а также не содержит живых клеток - амелобластов, которые могли бы сформировать новую ткань, регенерация эмали до сегодняшнего дня была невозможной [4].

Ученые Института BioSmart добились возможности имитировать формирование органического матрикса эмали в очаге кариозных поражений, таким образом стимулируя регенерацию новой эмали путем природной *de novo* биоминерализации [5].

Под воздействием изменений pH полости рта, пептиды InnoDent™ обладают уникальной способностью к самосборке в трёхмерный биоматрикс (белковая сетка). По своим структурным и функциональным характеристикам, образованный 3D биоматрикс аналогичен органическому матриксу эмали (амелогенину), который деградирует в период амелогенеза. Биоматрикс InnoDent™ сорбирует на себя минералы кальция и фосфора из слюны, образуя новые кристаллы гидроксиапатита (ГАП). При этом, пептиды InnoDent™ сконструированы таким образом, что стимулируют *denovo* кристаллизацию ГАП. После нуклеации ГАП (начало образования кристаллов), инициируется рост вторичных кристаллов и образование эмалевых призм. По мере образования «новой» эмали содержание биоматрикса InnoDent™ снижается, что связано с его вытеснением из межкристаллических пространств.

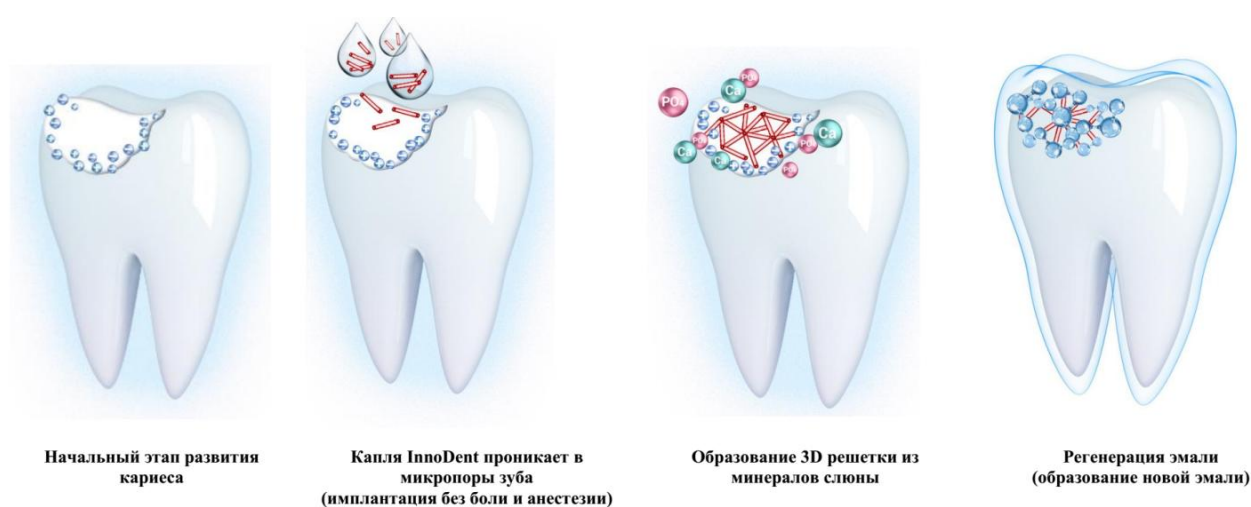


Рисунок 1 - Механизм действия препарата InnoDent.

После нанесения капли разведенного препарата на деминерализованный участок, инициируется образование трёхмерного каркаса который затем из слюны пациента сорбирует на себя ионы минералов, образуя новые кристаллы ГАП. Таким образом инициируется процесс амелогенеза регенерируя (восстанавливая) тем самым структуру эмали.

Под воздействием препарата InnoDent™, эмаль патологически измененная вследствие развития кариозного процесса, восстанавливается за 1 месяц, обладая всеми морфофизиологическими свойствами природной эмали человека. Ввиду того, что данная технология имитирует природный амелогенез, она также называется *биомиметической регенерацией* [5].

Препарат InnoDent показанный на рисунке 2, разработан для регенерации эмали и является аминокислотным аналогом человеческого белка амелогенина. InnoDent был получен путем твердофазного химического синтеза в корпорации Vachem (Бубендорф, Швейцария). Имеет две формы InnoDent Junior и InnoDent Repair. Пептиды InnoDent™ производятся по уникальной формуле Института BioSmart в ведущем биотехнологическом концерне Vachem AG [6].



Рис. 2 - Продукция InnoDent™

Продукция InnoDent™ зарегистрирована в странах Таможенного Союза (Россия, Казахстан, Беларусь) и соответствует требованиям Технического Регламента Таможенного Союза №009/2011. Декларация о соответствии Таможенного Союза № KZ.5110317.24.01.40603 от 26.09.2014г. Все производственные мощности компании находятся в Швейцарии и полностью соответствуют международным стандартам качества GMP.

Показаниями к применению InnoDent™, согласно Инструкции производителя, являются:

- ✓ кариес в стадии пятна,
- ✓ трещины, сколы эмали травматического происхождения,
- ✓ поверхностный кариес (E1, E2),
- ✓ фиссурный начальный кариес,
- ✓ кариес, вызванный установкой брекет-системы,
- ✓ снятие чувствительности при начальном пришеечном кариесе.

Данная система ранее не использовалась в Казахстане, что явилось предметом наших исследований.

Цель исследования - оценка эффективности действия препарата InnoDent для восстановления эмали при лечении начального кариеса у детей.

Материал и методики исследований.

До-клиника. Пептиды InnoDent были получены путем стандартного ФМОС- твердофазного пептидного синтеза [7]. Полученные пептиды были очищены методом обращённо-фазной хроматографией HPLC используя градиент вода:ацетонитрил в присутствии 0,1% трифлоруксусной кислоты. Масс-спектрометрия определила присутствие пептида в чистой форме (99,9%).

Для изучения способности препарата InnoDent стимулировать регенерацию кариеса провели эксперименты «рН осцилирующей модели» (симулирование интраоральных кондиций) [8]. Очищенные экстрагированные постоянные зубы инкубировали 14 дней в кислом желатиновом геле по протоколу Silverstone et al [9], после 14 дней инкубации коронки промыли. В результате на поверхности эмали образовались отверстия глубиной 100 микрометров (мкм). Данные «кариесоподобные поражения» были обработаны пептидом InnoDent разведенном в dH₂O и только dH₂O (контроль). Капли проникли в коронки в течение 30 минут при комнатной температуре. В течение следующих 5 дней коронки инкубировали в рН-циклической модели полости рта (35С), что включало инкубирование 3

раза по 20 минут в кислотной среде ($1.5 \text{ mM Ca(NO}_3)_2$, $0.9 \text{ mM KH}_2\text{PO}_4$, 50 mM уксусная кислота, $\text{pH } 4.8$) с чередованием в нейтральной среде ($1.5 \text{ mM Ca(NO}_3)_2$, $0.9 \text{ mM KH}_2\text{PO}_4$, 130 mM KCl , 60 mM Tris , $\text{pH } 7.4$). После 5 дней спектрометрическим методом произведен подсчет потери/насыщения минералов в инкубационном растворе.

Клиника. Нами в ТОО Центр стоматологии «Жайыкдент» (г. Астана) проведено лечение начального кариеса зубов у детей с использованием препарата InnoDentTM Junior и InnoDentTM Repair [5]. Под наблюдением находились 23 ребенка школьного возраста, начальный кариес диагностирован в 132 постоянных зубах разной степени формирования корней. Из них, в пяти случаях наблюдали кариес в стадии пятна в верхних резцах с отломом угла коронки зуба в результате травмы. Исследуемые зубы по групповой принадлежности относились к фронтальной и жевательной. Из методов диагностики использовали визуальный осмотр, зондирование, термометрию зубов, метод витального окрашивания.

Одним из основных признаков начального кариеса было наличие очага поражения на поверхности зуба в виде белого пятна. При первоначальном осмотре трудно обнаружить пятно на влажной поверхности зуба. Это связано с тем, что эмаль при деминерализации становится пористой, сквозь поры вода, проникая на поверхность зуба, увлажняет ее. Потому, при визуальном исследовании, оценку состояния зубов проводили только после тщательного высушивания их поверхности. Выявленные беловатые пятна разной формы и величины локализовались на вестибулярной поверхности верхних резцов и щечной поверхности первых премоляров и моляров. При инструментальном исследовании зубов поверхности пятен были гладкие, плотные, безболезненные (рис. 3).



Рис. 3 - Начальный кариес 2.2 зуба до лечения

Реакция на термические раздражители отсутствовала. Дифференциальную диагностику начального кариеса и некариозных

поражений зубов проводили методом витального окрашивания с помощью 2% раствора метиленовой сини. У всех исследуемых детей пятна на поверхности зубов окрашивались в голубовато-синий цвет разной интенсивности. Безусловно, важным моментом являлось недопущение разрушения более глубоких слоев тканей зуба и лечение кариеса на стадии пятна.

С целью лечения мы выбрали современную технологию регенерации эмали с помощью нового активного препарата InnoDent™. Перед началом нанесения препарата InnoDent необходимо его приготовить: растворить InnoDent™ в 0,05мл дистиллированной воды согласно Инструкции производителя.

Непосредственно процедура лечения представлена на Рисунке 4. Методика применения препарата InnoDent, проведенная в рамках настоящего исследования представлена схематически на Рисунке 5. Методика включает следующие шаги:

- 1) очистка поверхности зубов пастой Depural;
- 2) ирригация 0,05% раствором хлоргексидина или 3% раствором перекиси водорода;
- 3) установка коффердама, Optra Dam Plus (size regular) высушивание;
- 4) обработка протравочным гелем 32-36% ортофосфорной кислоты в течение 10 секунд;
- 5) промывание, высушивание;
- 6) нанесение 1 капли InnoDent™ на 5 минут;
- 7) нанесение 1 капли наноГАП на 5 минут.

После п.7 не смывать и не полоскать. При обработке труднодоступных участков - удобно использовать изогнутые канюли. С канюлей также удобнее регулировать объем и расход капли. Повторно наносить каплю InnoDent не нужно, так как лишний пептид не свяжется с тканями и смывается



Рис. 4 - Нанесение препарата InnoDent™ на очаг поражения в зубе



Чистка зуба



Хлоргексидин / H₂O₂ (20 сек)



Протравочный гель (10 сек)



Растворить в 0,05мл dH₂O



1 капля InnoDent (5 мин)



1 капля наноГАП (5 мин)

Рисунок 5 - Методика применения препарата InnoDent в клинике.

В течение 3 дней после процедуры, пациентам рекомендовалось не чистить механически щеткой участок обработанного зуба. Вместо этого им было рекомендовано полоскание ополаскивателем. На 4-й день, возобновить стандартную гигиену полости рта.

Осмотр детей проводили ежемесячно в течение первых 3-месяцев.

Результаты и их обсуждения

Доклиника. Однократная обработка пептидом InnoDent поверхности кариеса значительно увеличила степень биоминерализации кариозного участка на 5-й день по сравнению с контролем (без пептида), который деминерализовался [5]. Действие пептида InnoDent в данном случае: стимулирование реминерализации и ингибирование деминерализации. Таким образом, в данном эксперименте было показано, что обработка кариозных участков препаратом InnoDentTM под воздействием флуктуаций pH и ионной силы среды стимулирует регенерацию кариозной эмали за счет реминерализации ионов гидроксиапатита.

Клиника. При визуальном осмотре на поверхностях 123 зубов пятна не определялись, цвет зубов был однородный, блеск сохранен, болевые

ощущения отсутствовали. Зонд плавно скользил по ровной гладкой поверхности зуба (рис. 6). Метод витального окрашивания не выявил изменения цвета поверхности зубов в области бывших дефектов. Один ребенок не явился на повторный осмотр, а в трех других зубах результат был отрицательный. В зубах с травматическим дефектом определялись слегка заметные желтоватые пятна, окрасившиеся метиленовой синью в голубоватый цвет слабой интенсивности. Было принято решение о проведении повторной обработки зубов препаратом InnoDent™. Через следующие три месяца на поверхности эмали во всех пяти случаях пятна отсутствуют, при зондировании эмаль гладкая ровная. Детям с отрицательным результатом будет в последующем продолжено лечение.



Рис. 6 Состояние 2.2 зуба после лечения

Воздействие препарата InnoDent™ на пораженные участки зубов привело к восстановлению пораженной эмали на поверхностях зубов с начальным кариесом, пептиды InnoDent™ стимулировали природную, естественную регенерацию патологически измененной эмали.

Выводы. Таким образом, описанный в данной статье инновационный атравматичный метод лечения кариеса на ранней стадии развития, позволил добиться не просто стабилизации патологического процесса у детей, а восстановления эмали, причем в короткие сроки. Данное сообщение является предварительным, однако полученные эффективные результаты позволяют рекомендовать инновационный метод восстановления эмали зуба в широкую клиническую практику.

Литература

1. Супиев Т.К., Божбанбаева Н.С., Негаметзянов Н.Г. и др. Персистирующая инфекция и ее влияние на соматическое и стоматологическое здоровье детей, меры профилактики и лечения. – Алматы, 2015. – 208 с.

2. Детская стоматология // Под ред. проф. Ричарда Р. и соавторов. – Изд-во ГЭОТАР-Медиа. – М., 2013. – 455 с.
3. Корчагина В.П. Лечение кариеса у детей раннего возраста. - М., 2008. - 167 с.
4. Терапевтическая стоматология детского возраста // Под ред. проф. Л.А.Хоменко. - Киев «Книга плюс», 2007. – 815 с.
5. Инновационный патент РК на изобретение № 30310 «Способ неинвазивного лечения кариеса».
6. Инструкция по применению Препарата InnoDent™. <http://innodent.net/ru/faq/>
7. Chang CD, Meienhofer J. Solid-phase peptide synthesis using mild base cleavage of N alpha-fluorenylmethyloxycarbonylamino acids, exemplified by a synthesis of dihydrosomatostatin.. *International Journal of Peptide and Protein Research*. 1978, 11(3):246-9.
8. Robinson C. *et al.* A flexible and rapid pH cycling procedure for investigations into the remineralization and demineralization behavior of human enamel. *Caries Research*. 1992, **26**(1):14-7
9. Silverstone LM. The primary translucent zone of enamel caries and of artificial caries-like lesions. *British Dental Journal*. 1966, **120**(10):461-71.