

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**Иванов Павел Юрьевич**

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ БОГАТОЙ  
ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ С АУТОГЕННЫМ АКТИВАТОРОМ ПРИ  
ПЛАСТИКЕ АЛЬВЕОЛЯРНЫХ ОТРОСТКОВ ЧЕЛЮСТЕЙ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ  
К ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

**14.01.14 – стоматология**

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель: доктор медицинских наук,  
профессор **В.П. Журавлёв**

Екатеринбург - 2012

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<b>ОГЛАВЛЕНИЕ .....</b>	<b>2</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>5</b>
<b>ВВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>6</b>
<b>Глава 1. Анатомические и функциональные особенности костной ткани, процессы регенерации и ремодуляции кости при планировании дентальной имплантации (обзор литературы).....</b>	<b>11</b>
1.1. Современные возможности устранения дефектов альвеолярных отростков челюстей.....	11
1.2. Структурно-морфологические и анатомо-рентгенологические изменения при атрофии кости.....	18
1.3. Теоретические и экспериментальные подходы к проблеме регуляции репаративного остеогенеза и оптимизации процессов регенерации кости.....	22
<b>Глава 2. Материалы и методы клинического исследования.....</b>	<b>32</b>
2.1. Организация исследования и общая характеристика обследуемых, дизайн исследования .....	32
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Рентгенологический метод исследования .....	35
2.2.2.1. Рентгенография.....	35
2.2.2.2. Рентгенометрия.....	37
2.2.2. Морфологический метод исследования .....	38

2.2.3. Определение первичной стабильности имплантата.....	39
2.2.4. Определение степени интеграции имплантата.....	41
2.2.5. Лабораторный метод исследования .....	45
2.3. Методы лечения.....	46
2.3.1. Костная пластика альвеолярных отростков челюстей .....	46
2.3.2. Хирургические этапы дентальной имплантации.....	48
2.4. Методы статистической обработки результатов.....	51

<b>Глава 3. Лабораторное обоснование применения богатой тромбоцитами плазмы с аутогенным активатором для костной пластики альвеолярных отростков челюстей (результаты собственных исследований).....</b>	<b>52</b>
3.1 Способ получения плазмы с высоким содержанием фибрина.....	52
3.2 Способ получения аутогенной активированной обогащённой тромбоцитами плазмы для хирургической стоматологии .....	57

<b>Глава 4. Сравнительная характеристика эффективности применения плазмы, богатой фибрином и плазмы, богатой тромбоцитами при пластике альвеолярных отростков челюстей для подготовки к дентальной имплантации (результаты собственных исследований)....</b>	<b>69</b>
4.1. Результаты клинического и рентгенологического исследования.....	69
4.2. Показатели репаративного остеогенеза в биоптатах челюстей.....	74
4.3. Оценка первичной стабильности имплантата при проведении первого этапа дентальной имплантации.....	83

4.4. Оценка степени интеграции имплантата при проведении второго этапа дентальной имплантации.....	86
<b>Глава 5. Обсуждение полученных результатов.....</b>	<b>89</b>
<b>Выводы. ....</b>	<b>96</b>
<b>Практические рекомендации.....</b>	<b>97</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>98</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДОГ альвеолярный дистракционный остеогенез

БоТП богатая тромбоцитами плазма

КР костный регенерат

МР мягкотканый регенерат

FRP platelet rich fibrin “тромбоцитарный гель” с высоким содержанием фибрина

IGF-1 инсулиноподобный фактор роста

PDAG фактор роста сосудов

PDEGF тромбоцитарный фактор роста эпителия

PDGF тромбоцитарный фактор роста

PF-4 тромбоцитарный фактор

PRP platelet rich plasma богатая тромбоцитами плазма

TGF- $\beta$  трансформирующий фактор роста- $\beta$

## **Введение.**

### **Актуальность проблемы.**

Самой частой причиной отказа от дентальной имплантации является атрофия костной ткани альвеолярного отростка челюсти. По данным отечественных и зарубежных исследователей, дефицит кости и мягких тканей наблюдается более чем в половине случаев [8, 43, 50, 76, 95, 122, 138, 161]. Согласно данным литературы, атрофия приводит к уменьшению объёма и к структурно-морфологическим изменениям челюстей, что неблагоприятно сказывается на результате и долгосрочном прогнозе протезирования на имплантатах [9, 11, 31, 125, 158, 166].

В последние годы сформировались несколько направлений, позволяющих решить проблему атрофии. Ряд авторов описывают успешное протезирование, основанное на адаптации внутрикостных частей имплантатов к конкретной анатомической ситуации и использование субпериостальных, скуловых и коротких винтовых имплантатов [45, 73, 82, 83, 120, 147, 181]. Часть исследований направлены на усовершенствование существующих видов покрытия имплантатов и разработку нового дизайна имплантатов [23, 28, 60, 63, 153]. Большинство же исследователей рекомендуют проводить реконструктивные операции для создания адекватных анатомических условий в месте планируемой имплантации [35, 48, 51, 53, 64, 67, 79, 95, 112, 118, 119, 160, 175, 187].

Несмотря на достижения современной медицинской науки и совершенствования технологий, проблема создания идеального костнопластического материала далека от своего решения. Применение существующих на стоматологическом рынке материалов при устранении дефектов челюстей может сопровождаться такими негативными особенностями как повышенная резорбция или мало прогнозируемая

ремодуляция кости, воспаление, антигенная реакция, а также остаётся вероятность инфицирования [56, 57, 65, 93, 137, 143, 165].

В последние годы активно проводится внедрение методов тканевой инженерии и клеточных технологий в стоматологию. Активно изучаются возможности костных морфогенетических протеинов и тромбоцитарных факторов роста для использования в ортопедической хирургии и челюстно-лицевой хирургии [17, 42, 55, 58, 101, 109, 112, 132, 140, 148, 149].

Не вызывает сомнения тот факт, что будущее в восстановлении утраченных органов и тканей за аутогенными материалами. Аутогенная кость является «золотым стандартом», но при её заборе создаётся дополнительное операционное поле, что увеличивает вероятность осложнений и удлиняет время послеоперационного периода. Сложность будет вызывать необходимость повторных заборов при многоэтапном и объёмном лечении [2, 4, 39, 110, 129].

Использование факторов роста открывает новые возможности при решении проблемы атрофии костной ткани. В исследуемой нами литературе не найдено сообщений о методах получения богатой тромбоцитами плазмы для применения в амбулаторных условиях.

За последние 5-7 лет распространение получил метод одноэтапного центрифугирования аутогенной венозной крови с выделением «тромбоцитарного геля» с высоким содержанием фибрина (FRP) [1, 34, 38, 49, 66, 108, 113, 116, 145]. Результаты исследований FRP являются противоречивыми. Ряд учёных и клиницистов отрицают какие-либо преимущества при его использовании [75, 88, 91, 127, 172].

Следовательно, необходим поиск новых методов получения богатой тромбоцитами плазмы из малых объёмов крови для использования в стоматологической практике. Требуется изучение процессов регенерации кости и мягкотканого компонента при реконструкции дефектов челюстей

для подготовки к дентальной имплантации и оценка результатов костнопластического вмешательства на всех хирургических этапах.

Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для улучшения результатов костной пластики и благоприятного прогноза ортопедического лечения с применением имплантации.

**Цель исследования** - повышение эффективности костной пластики альвеолярных отростков челюстей путём применения богатой тромбоцитами плазмы при подготовке к дентальной имплантации.

**Задачи исследования:**

1. Разработать способ получения богатой тромбоцитами плазмы с аутогенным активатором для применения на амбулаторном хирургическом приёме.

2. Изучить морфологические особенности формирования костной ткани при пластике альвеолярных отростков челюстей богатой тромбоцитами плазмой с аутогенным активатором и плазмой, богатой фибрином.

3. Провести сравнительный анализ результатов клинических, морфологических и рентгенологических данных после проведения костной пластики с применением различных видов плазмы.

4. Определить величину первичной стабильности имплантата после проведённой пластики.

5. Оценить степень интеграции имплантатов перед ортопедическим лечением.

### **Научная новизна.**

Впервые разработан способ получения богатой тромбоцитами плазмы с аутогенным активатором для стоматологии (пат. № 2410127 зарегистрирован в Госреестре 27.01.2011).

Впервые изучены морфологические особенности формирования костной ткани при пластике с использованием богатой тромбоцитами плазмы с контролем концентрации тромбоцитов.

Впервые определены показатели первичной стабильности и степень интеграции имплантатов при костной пластике с применением богатой тромбоцитами плазмы с аутогенным активатором.

### **Практическая значимость работы.**

Внедрение нового вида костной пластики снижает количество воспалительных осложнений после операций удаления зуба на 30%, сокращает срок эпителизации лунки на 2,3 суток. Оптимизация процессов регенерации костной ткани и мягкотканого компонента способствует успешной имплантации и изготовлению эстетичных ортопедических конструкций.

### **Положения, выносимые на защиту.**

1. Разработанный метод получения богатой тромбоцитами плазмы позволяет выделить плазму с оптимальной концентрацией тромбоцитов.
2. Аутогенная активированная обогащенная тромбоцитами плазма оптимизирует процессы остеогенеза и способствует ремоделированию костной ткани.

### **Внедрение результатов исследования.**

Результаты исследования внедрены в практику работы стоматологической поликлиники многопрофильной поликлиники ГБОУ ВПО

УГМА Минздравсоцразвития России, в практику лечебного процесса ООО «Стоматологическая клиника «Колибри» (г.Екатеринбург), в учебный процесс на кафедре хирургической стоматологии и ЧЛХ ГБОУ ВПО УГМА.

### **Апробация работы.**

Основные результаты исследований доложены и обсуждены на Всероссийском конгрессе «Стоматология Большого Урала» (Екатеринбург, 04.04.2008 г.), Международной конференции «Пути повышения качества жизни жителей крупного индустриального центра» (Екатеринбург, 05.12.2008 г.), Международной конференции «Инновационные технологии в реальном секторе экономики» (Екатеринбург, 09.11. 2009).

Апробация работы проведена на заседании кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ УГМА (10.11.2011 г.), проблемной комиссии УГМА по стоматологии (23.12.2011 г.).

### **Публикации.**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК России, получен патент РФ на изобретение № 2410127 зарегистрирован в Госреестре 27.01.2011.

### **Объём и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 188 источников, из них 110 отечественных и 78 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 37 рисунками, содержит 11 таблиц.

# **Глава 1. Анатомические и функциональные особенности костной ткани, процессы регенерации и ремодуляции кости при планировании дентальной имплантации (обзор литературы)**

## **1.1. Современные возможности устранения дефектов альвеолярных отростков челюстей**

По мнению ряда авторов, более чем в половине случаев при протезировании с опорой на дентальные имплантаты объёма костной ткани в области адентии недостаточно для изготовления идеального с точки зрения эстетики и функции зубного протеза [5, 48, 76, 79, 99, 157].

Неблагоприятные анатомические условия имеют место при наличии дефектов костной ткани альвеолярных отростков, которые появляются после удаления зубов, при выраженной атрофии беззубых отделов челюстей. Резорбция стенок альвеол, дефекты после удаления зубов, а также горизонтальная резорбция приводят к истончению альвеолярных отростков и дефициту толщины костной ткани для имплантации [8, 90, 94, 104, 178]. Кроме того, в результате значительного снижения высоты костной ткани, особенно нижней челюсти, происходит изменение глубины преддверия полости рта. При мелком преддверии либо его полном отсутствии мимические мышцы могут прикрепляться непосредственно к гребню атрофированного альвеолярного отростка, что создаёт неблагоприятные условия в отношении функционирующих имплантатов. Мелкое преддверие может стать причиной ишемии и хронической травмы тканей, формирующих десневую манжетку имплантатов, что вызовет воспалительный процесс, резорбцию и ускоренную атрофию окружающей имплантаты костной ткани [30, 47, 66, 95].

Утрата альвеолярной кости может происходить в связи с потерей зубов, в результате травмы, быть связанной с дефектами развития, резекционными вмешательствами, направленными на устранение патологических образований. Альвеолярная кость играет исключительно важную роль при изготовлении и стабилизации как традиционных протезов, так и конструкций с опорой на имплантаты. В течение первого года после удаления происходит необратимая атрофия альвеолярного отростка челюсти. Кроме того, потеря кости часто происходит в результате пародонтита, что приводит к формированию значительных костных дефектов. Развитие науки позволило клиницистам устранять выраженные дефекты анатомических структур и обеспечить скелетную опору для протезов зубов с помощью имплантатов. Подобный подход позволяет проводить реабилитацию пациентов с адентией при помощи фиксированных вместо съёмных протезов, опирающихся на мягкие ткани. Несъёмные протезы с опорой на имплантаты обладают лучшими функциональными возможностями, более долговечны, эстетичны и практически всегда удовлетворяют пациентов[20, 65, 73, 129].

Наибольшее распространение в клинической практике получили хирургические подходы, предусматривающие одновременное с имплантацией или предварительное восстановление объёма кости, обхождение верхнечелюстной пазухи и нижнечелюстного канала и установку имплантатов [35, 53, 104]. Если установка имплантата осуществляется в области дефекта кости, необходимо провести комплекс мероприятий, направленных на создание условий для образования костной ткани в области дефекта, реконструкцию и придание объёма окружающей имплантат кости.

Это можно осуществить при помощи:

- направленной регенерации кости
- трансплантации кости
- дистракционного остеогенеза.

Ортопедическая реабилитация пациентов с выраженной атрофией верхней челюсти представляет собой сложную проблему. В большинстве случаев таким пациентам необходимо проводить трансплантацию больших аутогенных костных блоков область всего альвеолярного отростка в сочетании с поднятием нижней стенки верхнечелюстной пазухи [53, 64, 67, 112, 118, 160, 175]. Однако данная процедура может быть невозможна по медицинским показаниям или при отсутствии у пациента мотивации, ввиду длительного периода заживления и остеоинтеграции. Альтернативным решением в подобных ситуациях могут быть скуловые имплантаты, которые были специально разработаны для использования в качестве опоры удалённых от полости рта участков кости среднего лицевого отдела. Такие имплантаты устанавливают в области второго премоляра или первого моляра и используют для стабилизации фиксированного протеза верхней челюсти. В конечном итоге, имплантат интегрируется в скуловой кости и кости альвеолярного отростка верхней челюсти. Для протезирования с опорой на скуловые имплантаты необходимы ещё, как минимум, два имплантата в переднем отделе верхней челюсти. Стандартный период остеоинтеграции перед протезированием составляет 6 месяцев. Наиболее оптимально изготавливать фиксированный мостовидный полный протез, не перекрывающий нёбо [77].

С 1980 Briene и Branemark описали трансплантацию костных блоков в виде накладок для реконструкции атрофированных беззубых челюстей. Исследователи использовали аутогенные кортикально-губчатые костные блоки, полученные из большеберцовой кости. Блоки фиксировали к атрофированному альвеолярному гребню винтовыми внутрикостными имплантатами. Однако при данной методике происходила непредсказуемая резорбция трансплантата в период консолидации, которая приводила к обнажению витков резьбы имплантата [4, 39, 51].

В перестройке костного трансплантата задействовано три механизма: остеогенез, остеоиндукция и остеокондукция. Значение каждого из них во многом зависит от вида костного материала и условий в принимающем ложе. В процессе перестройки трансплантата идёт конкуренция между костью и мягкими тканями, которые стремятся заполнить дефект[81, 122,].

Позднее Collins сформулировал принципы реконструкции с использованием аутогенных костных блоков в сочетании с установкой имплантатов. Правила успешной трансплантации включают:

- Предоперационное (ортопедическое) планирование (имитация результата) для определения типа окончательной ортопедической конструкции. Это позволяет изготовить хирургический шаблон и идентифицировать участок трансплантации, что способствует правильной установке имплантатов.

- Анатомическое замещение. Трансплантаты должны как можно лучше напоминать по форме альвеолярный гребень и основную кость.

- Плотное прилегание. Трансплантат должен быть как можно ближе к принимающему ложу.

- Перекрытие имплантата трансплантатом толщиной как минимум 1,5 мм.

- Ушивание лоскута без натяжения.

- Провизорные реставрации без давления на область трансплантации.

- Реальные ожидания. Необходимо правильно подбирать и тщательно информировать пациентов.

Соблюсти все эти условия довольно сложно, а в некоторых ситуациях порой и невозможно. Следовательно, у врача должно быть в арсенале несколько альтернативных способов восстановления костной ткани.

Альвеолярный дистракционный остеогенез является ещё одним методом увеличения высоты атрофированного альвеолярного гребня. Альвеолярный дистракционный остеогенез (АДОГ) – это процесс, создающий новую альвеолярную кость для коррекции деформаций альвеолярного отростка, связанных с его высотой и шириной. Первоначально дистракционный остеогенез применяли в ортопедии для коррекции челюстно-лицевых аномалий. При дистракционном остеогенезе выпиленный костный блок смещается от донорского участка жестко фиксированным устройством. Пространство между смещаемым костным блоком и донорским участком заполняет дистракционный регенерат, который затем преобразуется в зрелую кость. По мнению многих исследователей и практикующих врачей, главное преимущество данной методики заключается в возможности наращивания альвеолярной кости без использования костных материалов с одновременным наращиванием соответствующего количества мягких тканей без дополнительных хирургических вмешательств. Отсутствие дополнительных хирургических доступов для забора кости позволяет уменьшить выраженность послеоперационных болей [24, 77, 105, 130].

Данный метод имеет ряд преимуществ перед трансплантацией костных блоков:

- происходит формирование естественной кости в относительно короткий период времени
- не требуется создания дополнительного операционного поля для забора кости
- мягкие ткани перемещаются вместе с увеличением объёма кости
- меньше риск инфицирования области хирургического вмешательства.

Недостатки данного метода следующие:

- возможно отклонение вектора дистракции

- ширина кости в области distraction может оказаться недостаточной для установки имплантатов
- сложно одновременно увеличить высоту и ширину альвеолярного гребня
- при использовании метода на верхней челюсти возможен перелом, повреждение верхнечелюстного синуса и полости носа.

Впервые попытки применения distractionного остеосинтеза в качестве метода устранения дефектов альвеолярного гребня после травм описали M. Chin и V. A. Toth в 1996 году.

Особенности дизайна конструкций для distractionного остеосинтеза отличаются местом расположения направляющих – в полости рта или вне её – на коже лица. У внеротовых distractionных аппаратов больше возможностей для distraction по различным векторам, но при этом остается рубцовая деформация кожи лица, требующая последующего устранения [130]. При использовании внеротовых аппаратов стержневой фиксации в послеоперационном периоде за устройством легко ухаживать и следить за гигиеной в области воздействия. Кроме того, основные узлы аппарата постоянно доступны для осмотра, необходимого как в случае возможных повреждений устройства, так и при коррекции тактики лечения.

Внутриротовые distractionные аппараты, как правило, могут вызывать перемещения только в одном направлении и на малые расстояния (P. Rubio-Bueno, E. Villa, A. Carreno - 2008 ).

Расположение distractionора вне гребня является основной причиной отказа пациентов от альвеолярной distraction. В качестве альтернативы можно использовать внутрикостные имплантаты одновременно как для distraction, так и для последующего ортопедического лечения. Однако для успешной интеграции такого имплантата требуется снизить скорость distraction, что в некоторых случаях приводит к преждевременной

консолидации смещаемого костного блока. Кроме того, установить имплантат для дистракции так, чтобы он затем оказался в идеальном для эстетического протезирования положении, достаточно сложно. А после ушивания раны коррекция вектора дистракции невозможна. Поэтому для осуществления правильной ориентации и фиксации дистрактора во время операции хирург должен обладать определенными мануальными навыками и опытом [130,153].

С 1997 года зарубежными авторами разработана и применяется новая система дистракции с внедрением дистракционного имплантата. Её используют для дистракции альвеолярного отростка, а по окончании периода фиксации она остается в области альвеолярного отростка в качестве имплантата для последующего протезирования. Через 4 – 6 месяцев после дистракции имплантаты нагружали суперструктурными протезами. Осуществляли клинический и рентгенологический контроль. Изучали значения перитестирования, случаи кровотечения около имплантатов. Исследования проводили перед протезированием, а также через 3, 6 и 9 месяцев после нагружения. По мнению исследователей дистракция альвеолярного отростка с помощью дистракционных имплантатов является адекватным методом наращивания альвеолярного отростка, что приводит к улучшению зон внедрения имплантатов и состояния дёсен [77,105,130].

Направленная регенерация кости, по мнению ряда исследователей, должна применяться более чем в половине случаев при дентальной имплантации. Предпочтение в последнее время отдаётся использованию аутогенных материалов [2, 35, 49, 51, 62, 90]. Аутогенная кость является золотым стандартом, однако для её получения необходимо создание дополнительного операционного поля. Ещё одним недостатком является то, что из внутриротовых участков не всегда можно получить достаточное количество материала. Часто используемыми аллогенными материалами являются деминерализованная и минерализованная лиофилизированная

кость. Osteoиндуктивные свойства деминерализованной и лиофилизированной кости из различных банков тканей или даже от разных доноров могут отличаться. Сохраняется теоретическая вероятность переноса инфекционных заболеваний[6, 7, 10, 28, 57, 65].

## **1.2. Структурно-морфологические и анатомо-рентгенологические изменения при атрофии кости**

Согласно закону диалектики, функция определяет форму. Применительно к медицине - изменение функции ведет к изменению формы и структурной перестройке костного органа, изменению его архитектоники. Увеличение функциональной нагрузки усиливает биоэлектрические потенциалы кости, активизирует перио- и эндостальное образование кости [9, 44, 78, 85].

При превышении допустимого уровня физической нагрузки (более 3000 циклов микронапряжений структурных единиц в день) костная ткань испытывает перегрузочное напряжение. Ответной реакцией является резорбция кости в результате нарушения кровообращения и микроциркуляции в зоне чрезмерной физической нагрузки. Начинается дезорганизация и рассасывание структурных единиц кости, микропереломы трабекул и остеонов с образованием полостей, заполненных волокнистой соединительной тканью. Однако остеоид сохраняет способность к обратному развитию и восстановлению при нормализации микроциркуляции и адекватной структурной перестройке [11, 59, 78].

Снижение функциональной нагрузки ведет к снижению биоэлектрических потенциалов и интенсивности кровообращения кости. Это ингибирует остеогенез и активизирует резорбтивную реакцию кости, приводит к уменьшению микроциркуляторного русла с редукцией капиллярной сети и повышением сосудистой проницаемости. Первые

признаки атрофии костной ткани определяют уже через 2—3 недели после ухудшения кровоснабжения. При длительном нарушении кровотока явления атрофии и остеопороза становятся необратимыми. Наступает регрессивная трансформация кости, срыв жизнедеятельности костной ткани, уменьшение прочности. При этом минимальные физические нагрузки могут привести к деформациям, патологическим переломам костных структур и самой кости [27, 44, 58, 65, 86].

Атрофия челюстей — это процесс, характеризующийся уменьшением объёма, размеров и общей костной массы костного органа. Причиной атрофии являются не только патологические состояния, но и естественный процесс старения организма. После 40 лет убыль компактного слоя составляет 0,4% в год, а губчатый слой уменьшается на 1 % в год у мужчин и на 2—3% в год у женщин. К 70 годам потеря костной массы составляет около 30% компактного и 40% губчатого слоя. Убыль костной массы челюстей начинается с 25-30 лет снижением их высоты на 0,2 мм в год. Эндо- или экзогенные факторы увеличивают скорость патологической атрофии челюстей, нарушая баланс между резорбцией и остеогенезом в процессе структурной перестройки кости [9, 11, 85].

Патологическое ускорение атрофии челюстей (более 0,4 мм в год) может вызвать изменение гормонального фона, нарушение обмена веществ, нервно-психический стресс, заболевания пародонта, нарушение окклюзии и функциональная перегрузка пародонта, адентия, нерациональное протезирование, использование съёмных зубных протезов [8, 20, 48, 76].

Классификацию степеней атрофии челюстей в 1985 году разработали Lekholm и Zarb, учитывая, что атрофия при адентии приводит не только к полному исчезновению альвеолярных отростков, но и частичной атрофии базальных отделов челюстей со значительными топографо — анатомическими нарушениями полости рта и челюстно-лицевой области. При этом устанавливается прогеническое соотношение беззубых челюстей,

изменяется соотношение альвеолярных отростков в боковых отделах челюстей. У 80—94% пациентов резко уменьшается глубина или полностью отсутствует преддверие полости рта, у 25% пациентов ухудшается положение уздечек губ и языка [11, 77].

Проблема атрофии костной ткани после удаления зубов, является одним из важнейших вопросов современной стоматологии, так как значительная атрофия костной ткани челюстей делает невозможным проведение внутрикостной имплантации, а также создает серьезные трудности при ортопедическом лечении пациентов с использованием съемных и несъемных протезов [8, 37, 50, 76, 119].

Уменьшение объема альвеолярного гребня вследствие прогрессирующей атрофии костной ткани снижает возможности применения внутрикостной имплантации из-за высокой степени вероятности повреждения нижнечелюстного нерва, перфорации дна и разрыва слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи [5, 77, 92].

Достаточные высота и ширина альвеолярного отростка важны для оптимального восстановления функции и эстетики. Известно, что альвеолярная кость, лишенная своей основной опорной функции, всегда подвергается атрофии после удаления зубов. Особенно атрофия выражена при осложненном заживлении лунки [12, 65, 157].

По данным ВОЗ, 26% пациентов после протезирования съемными протезами ими не пользуются по различным причинам, одна из которых - наличие резкой атрофии альвеолярных отростков и, как следствие, - плохая фиксация зубных протезов [8, 20, 48, 104, 122].

Несмотря на достигнутые успехи, проблема выбора методов и материалов для увеличения костной ткани альвеолярного отростка при протезировании с использованием дентальных имплантатов до конца не

решена, так как при этом необходимо учитывать морфо-функциональные особенности костной ткани в конкретной клинической ситуации. Успех реабилитации пациентов с использованием внутрикостных дентальных имплантатов во многом зависит от тщательного планирования проведения хирургического этапа имплантации [13, 15, 70, 80, 122].

Морфологические изменения, которые являются типичными в процессе развития атрофии альвеолярных отростков, характеризуются снижением качественно-количественных показателей костно-клеточных и соединительно-тканых элементов, угнетением их синтетических свойств. Вместе с тем, в перестройке гистоархитектоники альвеолярной кости человека заложены компенсаторно-адаптационные механизмы, но их низкий уровень не позволяет в полной мере предотвратить развитие органной патологии зубочелюстной системы человека.

Таким образом, морфологические исследования костно-клеточных элементов альвеолярной кости в норме и в динамике развития атрофии выявили закономерные патоморфологические сдвиги. Основные позиции при этом характеризовались слиянием синтетических свойств собственно клеток костной ткани с соединительно-ткаными структурами альвеолярной кости. В процессе атрофии происходит перераспределение в кооперации клеточных популяций с развитием элементов склероза, а в основе перестройки альвеолярной кости в процессе атрофии "патологического" типа лежат компенсаторно-адаптационные механизмы [9, 27, 31, 43, 92].

Строение и морфометрические характеристики альвеолярного отростка верхней челюсти у взрослого человека определяются его индивидуальными особенностями, наличием или отсутствием зубов, формой лицевого черепа, а также топографо-анатомическими характеристиками верхнечелюстной пазухи, поэтому на этапе планирования операции дентальной имплантации

целесообразно проводить комплексную оценку всей области лица в целом [53, 77, 80, 95, 100, 129, 166].

При потере зубов происходит достоверное уменьшение значений большинства параметров, характеризующих верхнюю челюсть и ее альвеолярный отросток. В частности, при атрофических процессах в костной ткани при адентии происходит заметное снижение высоты и ширины альвеолярного отростка, а также уменьшение всей альвеолярной дуги как в длину, так и в ширину. Форма, строение, пневматизация верхнечелюстной пазухи и строение альвеолярного отростка верхней челюсти находятся в тесной анатомической зависимости. Форма и степень пневматизации верхнечелюстных пазух определяют соотношение таких параметров альвеолярного отростка, как высота и ширина. Высокий и узкий альвеолярный отросток является характерным для умеренно пневматизированных пазух и еще чаще для гипопневматизированных пазух, а также для пазух щелевидной и неопределенной формы [11, 13, 31, 43, 95, 161, 180].

Таким образом, развитие адентии – это длительный процесс, приводящий к существенным изменениям в строении челюстей. Данные особенности необходимо учитывать при планировании реконструктивных операций и дентальной имплантации, а также при выборе ортопедической конструкции и сроков протезирования.

### **1.3. Теоретические и экспериментальные подходы к проблеме регуляции репаративного остеогенеза и оптимизации процессов регенерации кости**

Процесс регенерации кости затрагивает многие системы организма, обеспечивающие его реактивность и резистентность. Данные литературы указывают на существование определённого взаимодействия гемопоза и

остеогенеза. Оно основано на анатомо-физиологической связи между костной и кроветворной тканями и выявляется при экспериментальном изучении гистогенеза этих тканей. Система крови участвует в неспецифических и специфических адаптивных реакциях, определяющих реактивность организма, сущность которой состоит в сохранении клеточного гомеостаза (Селье Г., 1960, 1972; Горизонтов П.Д., 1976, 1981). Эти реакции мобилизуют клеточные резервы и сопровождаются выработкой новых клеток, необходимых для компенсации трат организма.

В настоящее время убедительно доказано участие клеток крови в ауторегуляции кроветворения (Ужанский Я.Г., 1949,1968; Новиков Н.М., 1966; Фраш В.Н., 1968; Осипенко А.В., 1972 и др.). Известно, что костная и кроветворная ткани находятся в тесных регуляторно-физиологических отношениях, свидетельством чему является костномозговое кроветворение и многочисленные данные о функциональном влиянии этих тканей друг на друга. Принципиально важным является факт успешного приживления пересаженного костного мозга только в тех случаях, когда трансплантировали фрагмент костного мозга со стромой, а не взвесь клеток. (Amsell et al., 1971). Авторы работы объяснили такое свойство фрагмента костного мозга сохранением в нём межклеточных взаимодействий после трансплантации.

Непосредственные механизмы индукции костной ткани интенсивно изучаются. Установлено, что в организме появляются гуморальные факторы, выделяемые костным матриксом и направленные на пополнение пула остеогенных клеток. Минерализация и ремоделирование кости невозможны без остеоонектина и остеокальцина. Остеоиндуктивные факторы не только формируют костную ткань, но и участвуют в развитии опухолевых заболеваний кости. Результаты исследований по экстрamedулярной трансплантации костного мозга, его восстановлению после повреждения, индукции остеогенеза, формированию кроветворения в эмбриогенезе и

опытам в культуре костного мозга свидетельствуют о стромальной функции кости в гемопоэзе. Известно, что определённую роль в формировании как костной, так и кроветворной ткани выполняет микроциркуляторное русло как составная часть гемопоэзиндуцирующего микроокружения. В связи с этим уже проводились данные об общности предшественников остеобластов и эндотелиальных клеток сосудов и даже непосредственной трансформации эндотелия сосудов в костные клетки (ангиогенная теория костеобразования) [9, 44, 59, 78, 85, 111].

Общебиологические данные о механизмах регенерации тканей и органов свидетельствуют о том, что в их регуляции принимают участие продукты жизнедеятельности и разрушения клеток. Ряд исследователей считает регуляцию с помощью продуктов разрушения наиболее простой по механизму и филогенетически более древней в механизмах ауторегуляции клеточного роста [86]. В отношении клеток крови это нашло экспериментальное подтверждение в многочисленных исследованиях лабораторий Я.Г. Ужанского и Н.А. Фёдорова, в которых была убедительно доказана стимуляция кроветворения продуктами распада клеток крови. Можно предположить, что такие же механизмы заложены в основе активации кроветворения при регенерации кости.

Одним из биологических свойств кости является её способность восстанавливать свою анатомическую структуру и функцию после повреждения [9, 65, 78, 85]. Процесс регенерации кости – весьма сложное переплетение общих влияний на системном уровне и местных изменений тканевого метаболизма, включая изменения на молекулярном уровне. Нейро-эндокринная система с её мощным секреторным аппаратом, а также биологически активные вещества, образующиеся в процессе распада тканей, приводят в подвижность генетические структуры специализированных и неспециализированных клеток регенерата кости, в результате чего осуществляется биосинтез специализированных белков остеогенными

клетками. Биосинтез белков и специфических ферментов – ключевые процессы, лежащие в основе регенерации кости. От их стабильности и темпа зависит весь последующий ход репаративного процесса. Немаловажными будут и оптимальные условия среды, а именно: скорость восстановления васкуляризации, т.е. оксигенация зоны регенерата, поскольку нормальная функция остеобластов возможна именно в таких условиях. Поскольку регенерат кости в своём развитии васкуляризуется с неодинаковой скоростью, группы клеток функционируют по-разному [44, 58, 85, 86, 111].

Таким образом, регенерацию кости следует рассматривать как непрерывный переход стадий, в которых превалируют те или иные метаболические и морфологические процессы. Оптимизация остеогенеза возможна за счёт действия регуляторов на каждой стадии регенерации.

Биологический эффект БоТП основан на увеличении концентрации всех «первичных» факторов роста и факторов дифференциации. Эти факторы важны в регуляции и стимуляции процесса заживления раны посредством влияния на такие клеточные реакции, как: митогенез, хемотаксис, дифференцирование и метаболизм. Поэтому факторы роста, находящиеся в БоТП, могут способствовать заживлению мягких тканей и положительно влиять на регенерацию кости. Взаимодействие факторов роста чрезвычайно сложно. Один и тот же фактор роста может оказывать противоположные эффекты. Взаимодействуя последовательно факторы роста формируют сложные и малоизученные биохимические каскады, включающие в себя экспрессию специфических генов и синтез специфических белков. Поэтому использование БоТП может иметь определённые преимущества перед рекомбинантными факторами роста, так как позволяет имитировать естественный регенераторный каскад полностью, а не усиливать отдельный аспект этого каскада. Использование БоТП значительно ускоряет эпителизацию ран, а также образование кости. Более того, образованная

кость оказывается плотнее окружающей кости, что благоприятно для установки имплантатов.

Регенерация кости начинается с высвобождения PDGF, TGF- $\beta$ , IGF при дегрануляции тромбоцитов в области раны. PDGF стимулирует митоз стволовых клеток костного мозга и увеличивает их количество на несколько порядков, а также инициирует митоз эндотелия сосудов, т.е. ангиогенез. TGF- $\beta$ , в первую очередь, активирует фибробласты и преостеобласты, увеличивая количество последних и стимулируя дифференцирование в зрелые остеобласты. Продолжающаяся секреция этих факторов роста влияет на синтез костного матрикса остеобластами и коллагена фибробластами, которые являются опорой для растущих капилляров. IGF воздействует на эндостальные остеобласты, выстилающие трабекулы наращенной губчатой кости. Эти процессы начинают развиваться уже в момент ушивания раны. На третьи сутки можно обнаружить растущие в толщу сгустка капилляры. Прорастание капилляров завершается к 14-17-м суткам.

Эволюционный смысл описанного механизма заключается в сохранении энергии. Большинство человеческого организма представлено дифференцированными структурами или функционирующими клетками. Содержать большую популяцию нефункционирующих клеток энергетически невыгодно. В ходе эволюции относительное количество таких клеток уменьшалось. В результате возник механизм, позволяющий при необходимости очень быстро увеличить количество стволовых клеток и стимулировать их активность. Находящиеся в тромбоцитах факторы роста функционируют в течение пяти дней. Пролонгирование эффекта факторов роста обеспечивается двумя механизмами. Во-первых, образовавшиеся из стволовых клеток остеобласты сами секретируют TGF- $\beta$  и IGF в остеоид.

Во-вторых, с третьего дня раневого процесса основную часть факторов роста синтезируют макрофаги, хемотаксис и активация которых

обеспечиваются тромбоцитарными факторами роста. Макрофаги перемещаются, привлекаемые PDGF, а также по градиенту концентрации кислорода.

По мере уменьшения влияния PDGF, влияние макрофагальных и ангиогенных факторов роста увеличивается (с 5-го по 7-й день). Впрочем, макрофагальные и ангиогенные факторы роста могут быть идентичны PDGF, только синтезируются макрофагами. Стволовые клетки костного мозга синтезируют TGF- $\beta$  и IGF, продолжая стимуляцию образования кости по аутокринному механизму. Формирование кости начинают остеобласты эндоста, выстилающего поверхность губчатой кости. Эти клетки выживают благодаря своему поверхностному расположению, что позволяет поглощать достаточное количество диффундирующих питательных веществ до завершения реваскуляризации. Остеобласты – это уже дифференцированные клетки, поэтому они формируют остеоид, в то время как стволовые клетки всё ещё делятся и дифференцируются под действием PDGF и TGF- $\beta$ . Образующаяся кость характеризуется низкой структурной организацией и отсутствием системы гаверсовых каналов. Такая кость формируется через 4 недели после трансплантации костного материала и называется костью I фазы. Через 4 недели завершается ангиогенез, и поэтому исчезает градиент концентрации кислорода, необходимый для поддержки активности макрофагов, которые покидают участок регенерации, несмотря на незрелое состояние костной ткани. После чего начинается ремоделирование кости, в результате чего формируется система гаверсовых каналов и упорядочивается расположение костных трабекул. Такая кость называется костью II фазы (или зрелой), она имеет хорошо развитые эндоост и периост и характеризуется структурной целостностью.

Процесс заживления ран можно разделить на три стадии. Под биохимической активацией понимают преобразование повреждения в биохимические сигналы, воспринимаемые организмом как признак

повреждения. Пусковым фактором этого биохимического каскада является фактор Хагемана, находящийся в сыворотке крови. Повреждение приводит к нарушению целостности сосудистой стенки, в том числе на уровне микроциркуляторного русла, и плазма вступает в контакт с тканевыми протеинами базальной мембраны. Это и активирует фактор Хагемана наряду с циркулирующими тромбоцитами. Активированный фактор Хагемана запускает четыре других биохимических каскада, что усиливает реакцию и приводит к активации клеток. При активации коагуляционного каскада образуются фибрин и тромбин, вызывающие максимальную дегрануляцию  $\alpha$ -гранул тромбоцитов. При активации системы комплемента образуются вещества, которые важны в раневом процессе. В процессе кининового каскада образуется брадикинин, вызывающий локальную вазодилатацию и превращение плазминогена в плазмин, который разрушает фибрин. Продукты ферментной деградации фибрина, в свою очередь, также являются биологически активными, поскольку вызывают вазодилатацию и привлекают к ране моноциты.

Стадия клеточной активации характеризуется появлением в ране «клеток воспаления». К ним относятся нейтрофилы, моноциты и тромбоциты. Под воздействием биохимических сигналов тромбоциты накапливаются в области раны, под влиянием фибрина происходит их дегрануляция и, как следствие, создаётся высокая локальная концентрация факторов роста. Эти факторы роста стимулируют хемотаксис, митоз и дифференцирование клеток-предшественников. Считается, что количество «первичных» факторов роста определяет дальнейший ход заживления.

Моноциты, вышедшие из периферической крови в ткани, называются макрофагами. Кроме того, что они являются материальной основой неспецифического иммунитета организма-хозяина, они также синтезируют «вторую волну» факторов роста, которые будут направлять дальнейший процесс заживления.

Исследователями доказано, что стимулирующий эффект обогащенной тромбоцитами плазмы проявляется, если концентрация тромбоцитов в ней равна 1.000.000/мкл. Поэтому, на настоящий момент обогащенной тромбоцитами плазмой называют плазму, концентрация тромбоцитов в которой равна 1.000.000/мкл. При меньшей концентрации эффект не проявляется, в то же время до сих пор не было показано, что увеличение концентрации тромбоцитов свыше 1.000.000/мкл приводит к дальнейшему ускорению регенерации. Практикующему врачу следует помнить, что БоТП должна иметь концентрацию тромбоцитов не менее 1 млн./мкл, быть стерильной и апирогенной, тромбоциты в ней должны быть жизнеспособными. Стерильность – это отсутствие микроорганизмов. Апирогенность – это отсутствие любых веществ, которые могут вызвать лихорадку. В устройствах для получения БоТП должны использоваться только сертифицированные апирогенные материалы.

С середины прошлого века активно в хирургической практике стал использоваться фибриновый гель или клей в качестве гемостатического агента. При дальнейшем изучении появилось определение «богатая тромбоцитами плазма» - БоТП, которая позволяла создавать в месте вмешательства высокую концентрацию факторов роста.

Использование БоТП сегодня представляет собой одну из немногих возможностей модулировать и улучшать заживление ран. Богатая тромбоцитами плазма позволяет увеличить концентрацию факторов роста в области использования [26, 58, 65, 77, 91, 125, 132, 144, 145, 160, 162, 172, 173, 185].

Рабочее состояние БоТП достигается благодаря смешиванию с активатором, состоящим из тромбина и кальция хлорида. БоТП – это «взвесь» увеличенного количества тромбоцитов в плазме. Смешивание БоТП с активатором приводит к дегрануляции тромбоцитов (выбросу содержимого

их  $\alpha$ -гранул). Факторы роста являются полипептидами, регулирующими рост и дифференцирование различных клеток и тканей. Основные факторы роста, секретируемые тромбоцитами, включают в себя: тромбоцитарный фактор роста (PDGF), трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), тромбоцитарный фактор роста эпителия (PDEGF), фактор роста сосудов (PDAG), инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), тромбоцитарный фактор (PF-4) [86, 88, 109, 115, 116, 159, 174, 177, 183].

Marx и соавт провели первое качественное исследование, посвященное использованию БоТП в комбинации с костным материалом. Исследователи оценивали эффективность БоТП при устранении дефектов нижней челюсти протяженностью 5 см и более после резекции опухолей. В одной группе использовали аутогенную губчатую кость, смешанную с БоТП, а в контрольной – только аутогенную губчатую кость. В исследовании подробно описан процесс получения БоТП. Через 2, 4 и 6 месяцев после операции делали обзорные рентгеновские снимки, с помощью которых субъективно оценивали индекс зрелости кости. Авторы отметили, что при использовании БоТП через 2 и 4 месяца после вмешательства кость в области операции была более чем в два раза и чуть менее чем вдвое зрелой соответственно. Были проведены гистологические исследования используемых тромбоцитов и костного материала, окрашивая их моноклональными антителами. Тромбоцитарный и  $\beta$ -трансформирующий факторы роста абсорбировались костным материалом, а в последнем обнаружили рецепторы к упомянутым факторам роста. Анализ биоптатов из области пересадки через 6 месяцев после операции показал наличие TGF- $\beta$  и отсутствие PDGF. Анализы крови и БоТП выявили, что концентрация тромбоцитов увеличилась на 338%. Авторы провели гистоморфометрический анализ через 6 месяцев после операции. Биоптаты из области трансплантации сравнивали с костной тканью, взятой из подбородка. Площадь костных трабекул (ПКТ) в нативной кости равнялась  $38,9 \pm 6\%$ , в контрольной группе –  $55,1 \pm 8\%$ , а в испытуемой

(комбинация аутогенной кости и БоТП) -  $74\pm 11\%$ . Они доказали увеличение скорости образования новой кости улучшение её качества при использовании БоТП, а также наличие в аутогенной кости рецепторов к факторам роста, а в тромбоцитах – сами факторы роста [148, 149].

Anitua использовал БоТП после экстракции зубов по поводу их перелома или пародонтита для сохранения топографии гребня. У всех пациентов провели биопсию в сроки между 10 и 16 неделями. Гистологическое исследование показало наличие компактной зрелой кости с нормальной морфологией и хорошо организованными трабекулами.

Kassolis и соавт. проводили синус-лифтинг с использованием БоТП и аллогенной лиофилизированной деминерализированной костью. Авторы предположили, что использование БоТП позволяет устанавливать и нагружать имплантаты в более ранние сроки.

За последние 5-7 лет распространение получил метод одноэтапного центрифугирования аутогенной венозной крови с выделением «тромбоцитарного геля» с высоким содержанием фибрина (FRP) [1, 34, 38, 49, 66, 108, 113, 116, 145]. Результаты исследований FRP являются противоречивыми. Ряд учёных и клиницистов отрицают какие-либо преимущества при его использовании [75, 88, 91, 127, 172].

Таким образом, анализ литературы показывает, что богатая тромбоцитами плазма нашла широкое применение в стоматологической практике. Существующие методы получения БоТП не лишены недостатков и необходим поиск и разработка нового метода выделения БоТП (PRP) с контролем концентрации тромбоцитов, который сочетал бы эффективность и удобство использования в амбулаторных условиях, а также исключил бы необходимость добавления материалов ксеногенного происхождения.

## **Глава 2. Материал и методы клинического исследования**

### **2.1. Организация исследования и общая характеристика обследуемых, дизайн исследования**

В период с 2008 по 2010 год на базе хирургического отделения Многопрофильной поликлиники СП и кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ проведено проспективное моноцентровое простое слепое исследование. Обследовано и прооперировано 99 человек обратившихся за медицинской помощью в хирургическое отделение многопрофильной стоматологической поликлиники УГМА (г.Екатеринбург). Всем пациентам планировалось удаление зуба(ов) и последующее протезирование с использованием метода дентальной имплантации. После заполнения анкеты здоровья, некоторые пациенты направлялись для консультации к специалистам (терапевт, эндокринолог, кардиолог и т.д.). Критериями исключения стали заболевания, нарушающие остеогенез и метаболизм костной ткани (заболевания щитовидной, паращитовидной желёз, сахарный диабет, болезни крови, онкологические заболевания, системные заболевания соединительной ткани и др.), бруксизм, ксеростомия, неудовлетворительная гигиена полости рта и т.п. Все пациенты были информированы о проводимом исследовании и о равной вероятности попадания как в основную группу, так и в группу сравнения. После обсуждения пациент подписывал согласие на участие в исследовании. Рандомизация проводилась с использованием генератора случайных чисел [3,25,32].

В основной группе 47 человек – 21 мужчин и 26 женщин в возрасте от 23 до 62 лет (удалено 86 зубов) пластику проводили с использованием богатой тромбоцитами плазмы БоТП - PRP (platelet-rich plasma ), полученной

методом квалифицированного выделения. В группе сравнения 52 человека – 22 мужчин и 30 женщин в возрасте от 25 до 58 лет (удалено 69 зубов) пластику проводили с использованием плазмы с высоким содержанием фибрина – FRP (platelet rich fibrin).

Спустя 3 месяца после удаления зубов на нижней челюсти и 6 месяцев на верхней челюсти, проводился 1 этап имплантации – установка имплантата, при этом во время операции трепаном забирался костный блок - биоптат челюсти и определялась величина первичной стабильности имплантата в сформированном ложе.

Спустя 2 месяца на нижней челюсти и 4 месяца на верхней пациент приглашался на 2 этап имплантации – обнажение имплантата и установка десневого формирователя, при этом измеряли степень остеоинтеграции имплантата аппаратом «Периотест С», после чего пациент направлялся к ортопеду для протезирования.

Этапы исследования представлен на рисунке 1.

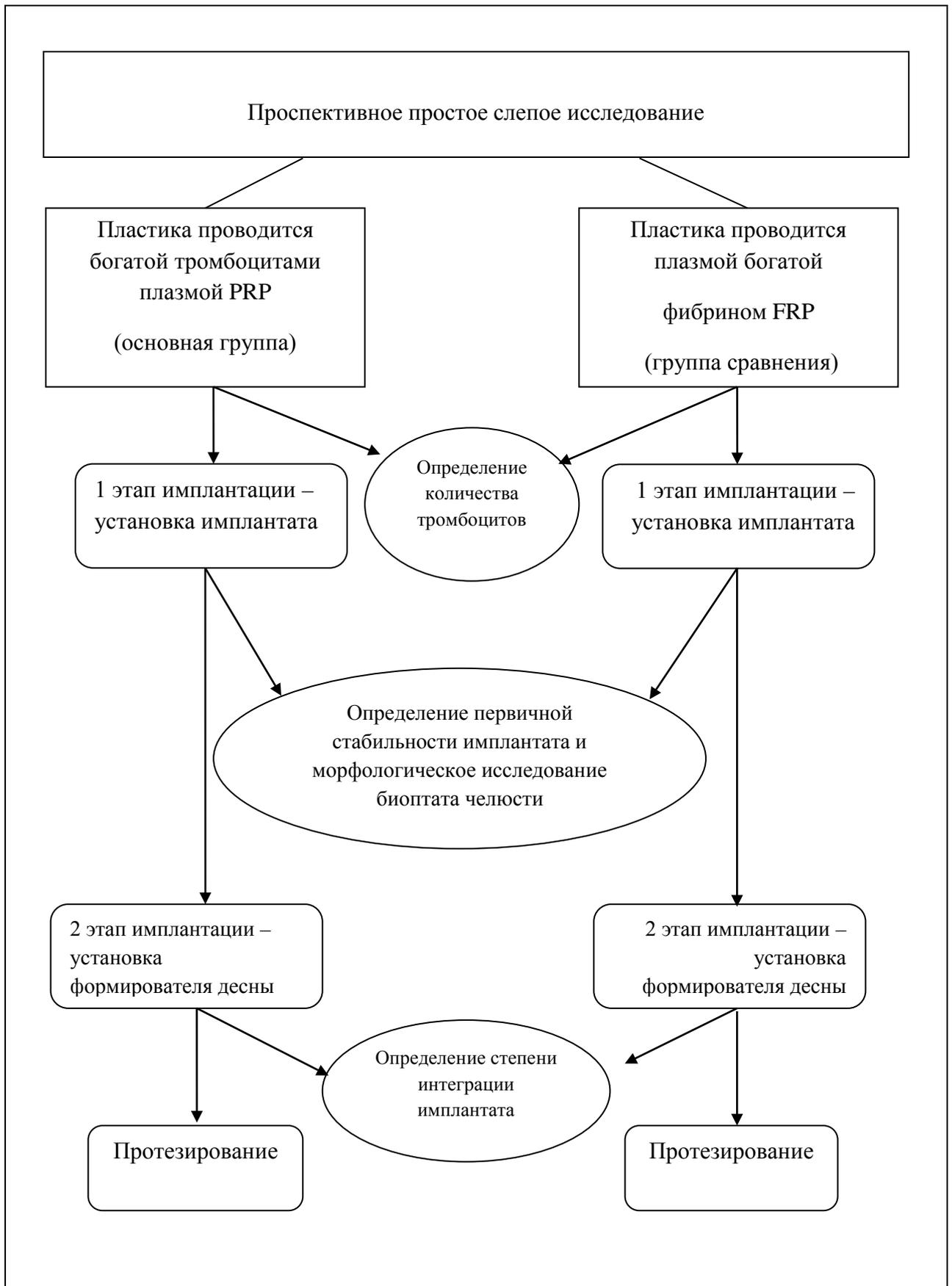


Рис. 1. Клинические этапы исследования

## **2.2. Методы исследования**

На каждого пациента выписывалась медицинская карта стоматологического больного (форма № 043/у), в которую заносились данные первичного осмотра, анкета здоровья, зубная формула, план обследования и лечения. Хронические заболевания лиц, включенных в исследование (хронический гастрит, хронический холецистит, хронический гастродуоденит, хронический тонзиллит и т.д.) были вне обострения, что подтверждалось данными клинического и лабораторного обследования, заключением специалистов. После удаления зуба с пластикой пациента приглашали на осмотр на следующий день после манипуляции, затем на 3, 5, 7, 10 сутки после удаления. Оценивали жалобы, состояние мягких тканей и швов, гигиену полости рта. При необходимости (неудовлетворительная гигиена полости рта, болевые ощущения, гиперемия мягких тканей и др.) пациент назначался чаще.

### **2.2.1. Рентгенологический метод исследования**

#### **2.2.2.1. Рентгенография**

До удаления все пациенты проходили рентгенологическое исследование – панорамную томографию, близкофокусную внутриротовую рентгенографию или визиографию, в некоторых случаях проводилась компьютерная томография. Исследование проводилось в рентгенологическом отделении Многопрофильной поликлиники СП ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ на аппарате Sirona Dental Systems GmbH «Orthophos XG 5 DS/Ceph» напряжение на трубке 60-90 кВ, ток на трубке 3-16 мА. Интраоральная цифровая рентгенография зубов проводилась на установке «Geliodont Vario», мощность 70 кВ, время экспозиции

определялось регулятором времени экспозиции (таймер) «Xgenus». Внутривитровые исследования проводились с позиционерами. Цифровые системы позволяют снизить лучевую нагрузку на пациента, расширяют диагностические возможности и являются более безопасными по сравнению с традиционными рентгеновскими снимками [13,14].

Компьютеризированная рентгеновская система «Sidexis» позволяет проводить линейные измерения и анализировать денситограммы в исследуемых зонах (рис. 2, 3).

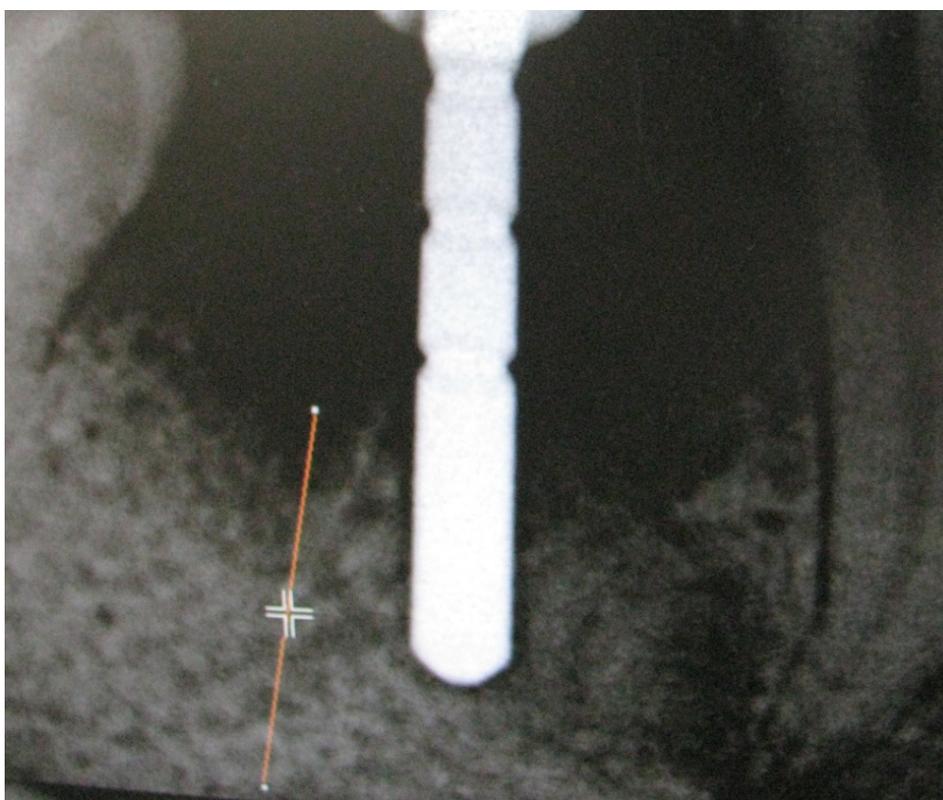


Рис. 2. Построение зоны денситограммы.

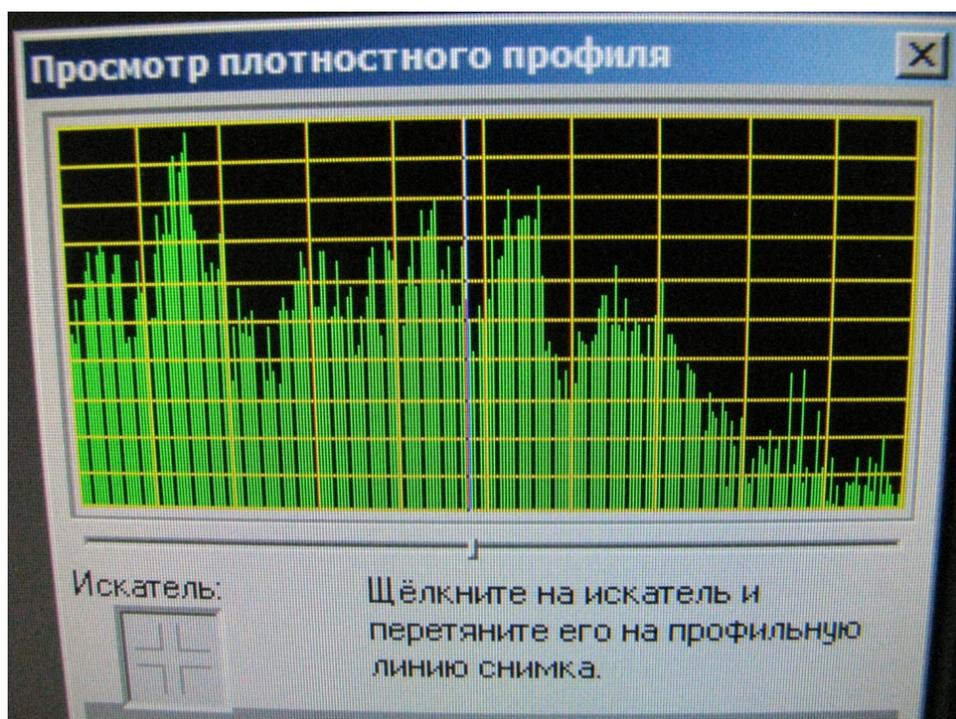


Рис. 3. Просмотр плотностного профиля в выбранной зоне.

Компьютерная томография проводилась в лаборатории объёмной дентальной диагностики «GUDlab» на аппарате Galileos Sirona Dental Systems GmbH с программным обеспечением «Sidexis». В данном аппарате используется рентгеновский луч конической направленности, фокусируемый на круглом детекторе, суммарная доза облучения не превышает 45-60 мкЗв.

Спустя 3 месяца после удаления с пластикой на нижней и 6 месяцев на верхней челюсти проводили повторное рентгенологическое исследование с целью оценки состояния костной ткани в месте удаления и выбора размера имплантата. Аналогичное по срокам исследование проводили перед вторым этапом имплантации.

#### 2.2.2.2. Рентгенометрия

При анализе ортопантомограмм и интраоральных цифровых рентгенограмм проводились линейные измерения:

- в боковых отделах нижней челюсти определяли высоту тела челюсти и альвеолярной части (ориентиром служил канал нижнелуночного нерва)
- в боковых отделах верхней челюсти определяли высоту альвеолярной части (ориентиром служила нижняя граница верхнечелюстного синуса)
- в переднем отделе нижней челюсти расстояние измеряли от нижнего края челюсти
- в переднем отделе верхней челюсти границей служила условная линия проведённая по нижней части грушевидных отверстий слева и справа.

В каждом случае проводилось три - четыре измерения – первое по оси зуба, удаление которого планировалось, второе и третье по аппроксимальным поверхностям и четвёртое на уровне межкорневых перегородок (для многокорневых зубов). Аналогичные измерения проводились перед дентальной имплантацией. Путём вычитания определялась величина атрофии костной ткани в месте пластики в обеих группах в мм.

При исследовании денситограмм определяли величины в области проведённой костной пластики в 3 – 5 (область моляров) точках. Данные оптической локальной денситометрии (относительной плотности кости) измеряются в процентах [13, 14].

### **2.2.2. Морфологический метод исследования**

Морфометрическое исследование проводилось на базе лаборатории морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УрО РАН (директор – акад. Черешнев В.А.). Для анализа были отобраны 70 наиболее информативных препаратов по 35 из каждой группы. При биопсии с использованием трепана часть взятого материала представляла костную стружку и была мало пригодна для изучения. По стандартной методике осуществляли декальцинацию, проводку и заливку (автоматические станции

Leica TP 1020 и Leica EG 1160), нарезку выполняли на микротоме Leica SM 2000R. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином. Морфометрия структур костной ткани в биоптатах альвеолярных отростков челюстей проводилась с использованием морфометрической программы Видеотест Морфология 5.0 (Санкт-Петербург) и системы визуализации изображения, включающей компьютер, видеокамеру, микроскоп.

После получения изображения на компьютере с гистологического препарата на увеличении микроскопа X100 калибровали и измеряли объекты. Для исследования объема трабекулярной кости с помощью инструмента «ручные измерения» выделяли объекты трабекулярной кости изолированно и в сочетании со структурами костного мозга с оценкой их поверхностной площади ( $\text{мкм}^2$ ). Рассчитывали индекс трабекулярной кости, равный отношению объема трабекулярной кости к сумме объема трабекулярной кости и костного мозга, умноженное на 100 [31, 93, 85]. Кроме того, подсчитывали количество остеобластов и клеток воспалительного инфильтрата костной ткани на единицу площади среза с последующим пересчетом на  $1 \text{ мм}^2$ . Делали измерения в 10-ти полях зрения [85]. Полученные данные анализировали с помощью методов вариационной статистики.

### **2.2.3. Определение первичной стабильности имплантата**

При проведении первого этапа имплантации, а именно при введении имплантата в сформированное костное ложе, оценивалась первичная стабильность имплантата. Данный показатель, измеряется в Н×см при машинном введении имплантата на аппарате типа Имплантмед (Implantmed, W&H Dentalwerk, Австрия), либо при ручном введении с использованием динамометрического ключа [77]. Отечественная система Конмет в этом исследовании не участвовала, по причине отсутствия технической возможности данных измерений.

При финишном позиционировании сначала выставлялась сила вращения на понижающем наконечнике микромотора 15 Н×см, а затем увеличивалась (по программе это увеличение возможно на 5 единиц), т.е. следующее значение будет 20 Н×см, 25, 30, 35 (рис. 4).

Также измерение можно осуществить ручным динамометрическим ключом, который имеет цифровую индикацию на ручке, что показано на рисунке (рис. 5).



Рис. 4. Индикация величины первичной стабильности имплантата на дисплее аппарата Имплантмед.

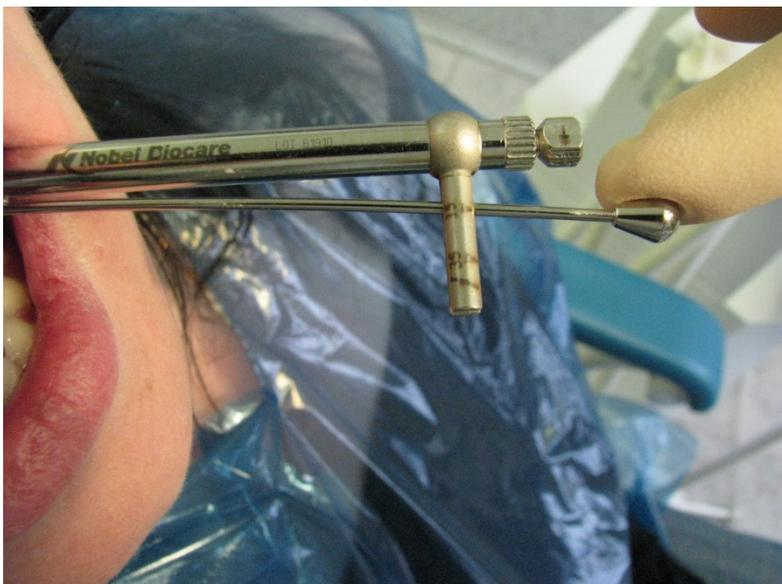


Рис. 5. Величина первичной стабильности имплантата на динамометрическом ключе

#### **2.2.4. Определение степени интеграции имплантата**

Аппарат Periotest S для определения степени интеграции имплантата был разработан фирмой Сименс, Университетом Тюбингена и институтом Фрауенхофа (Германия) и сейчас производится компанией «Медицинская промышленность Гульден» по лицензии Сименс. Аппарат зарегистрирован как изделие медицинской техники, а именно прибор стоматологический ПЕРИОТЕСТ С с принадлежностями; имеет регистрационное удостоверение ФС №2006/2282 выданное федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития и действительное до 28.12.2016, а также сертификат соответствия системы сертификации ГОСТ Р ГОССТАНДАРТА РОССИИ № РОСС DE АЯ46.А02980 (8046201), выданный 24.04.2008 (Орган по сертификации – РОСС RU.0001.11АЯ46 Промышленной продукции РОСТЕСТ-Москва), серийный №. 07273 (рис.6).



Рис. 6. Внешний вид аппарата Периотест С.

Методика использования прибора «Периотест С» предполагает электронно контролируемую и воспроизводимую перкуссию, создаваемую толчком катушки. Регулирующая катушка обеспечивает скорость стучащего бойка, которая является постоянной 0,2 м/с с компенсацией трения и силы тяжести. Значение periotest высчитывается по сигналу акселерометра. Аппарат измеряет реакцию на воспроизводимый толчок, прилагаемый к формирователю десны имплантата. Механические свойства кости окружающей имплантат имеют большую степень нелинейности.

Значение periotest само по себе является биофизическим параметром, таким как кровяное давление. «Периотест С» обеспечивает объективное измерение устойчивости имплантата, что подтверждает его интеграцию воспроизводимой величиной.

Показатели Периотеста варьируются от -08 до +50, чем меньше показатель, тем выше стабильность имплантата; показатели более 20 не составляют интереса в имплантологии. Клиническая значимость показателя представлена в таблице № 1 .

*Таблица № 1*

**Значения показателей Периотест.**

$< 0$	Имплантат интегрирован.
от 0 до +9	Необходим клинический контроль.
$\geq +10$	Имплантат не окружён костной тканью или недостаточно окружён.

Точкой перкуссии при измерениях, используя стандартную методику, является центр лицевой поверхности десневого формирователя.



Рис. 7. Измерение аппаратом «Периотест С».

Во время измерения муфта наконечника может не касаться формирователя. Расстояние до заживляющего абатмента должно быть 0,5 – 2,5 мм (рис. 7, 8).

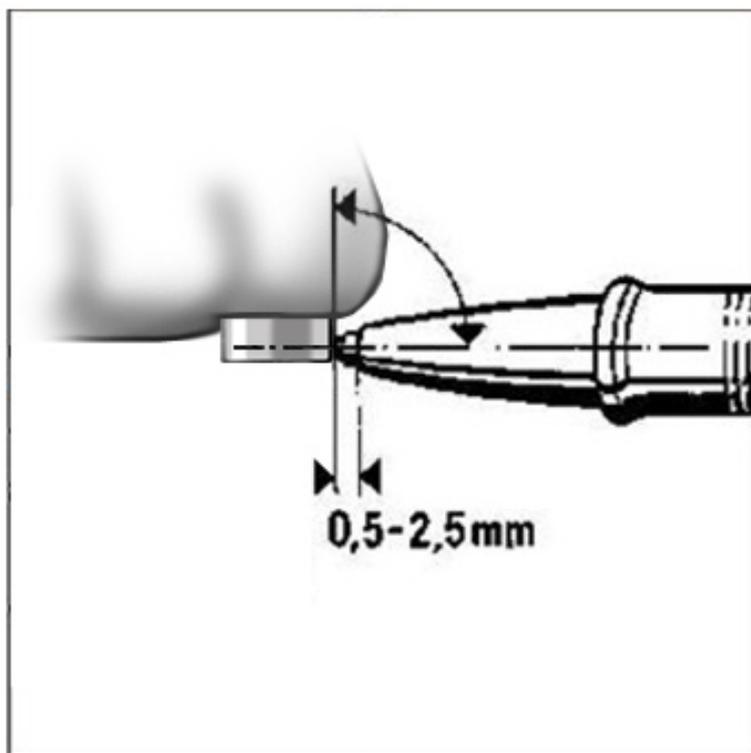


Рис. 8. Измерение аппаратом «Периотест С».

### 2.2.5. Лабораторный метод исследования

При данном исследовании была сформирована подгруппа из 10 человек (5 человек из основной группы и 5 человек из группы сравнения), которым проводилось взятие крови сразу для получения БотП (27 мл крови) и “геля” с повышенным содержанием фибрина (9мл крови). Исследование проводилось в лаборатории клеточных технологий ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ (руководитель проф. Макеев О.Г.) Используя автоматизированный гематологический анализатор COBAS MICROS OT (Open Tube) «Roche», подсчитывалось количество тромбоцитов в сгустке геля с повышенным содержанием фибрина – FRP, в обогащённой тромбоцитами плазме – PRP ( $\times 10^3$ / мкл). Каждый тип клеток анализируется микропроцессором, который строит гистограммы распределения по объёму. Для подсчёта тромбоцитов используется высокоточная электроника, благодаря чему не требуется применение сложной гидравлической системы

для устранения ложных импульсов, генерируемых на задней стороне апертурной диафрагмы. Когда эритроциты пересекают измерительную зону возникают импульсы с амплитудой, соизмеримой с амплитудой сигналов от тромбоцитов, но другой формы. Инструмент использует сложную систему сортировки импульсов. Эта система отбрасывает любые импульсы, не имеющие типичной тромбоцитарной формы. Эта система сортировки импульсов позволяет использовать подходящую апертурную диафрагму и традиционную гидравлическую систему.

## **2.3. Методы лечения**

### **2.3.1. Костная пластика альвеолярных отростков челюстей**

Удаление зуба с последующей костной пластикой проводили в условиях хирургического отделения многопрофильной поликлиники СП ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ. После обсуждения планируемого вмешательства пациент подписывал информированное согласие на удаление зуба, информированное согласие на забор крови. Показаниями для удаления служили: естественная резорбция дна полости зуба с деструктивными изменениями в области фуркации корней, резорбция корня ниже уровня десневого края до края альвеолы, продольный перелом корня. После проведения местной анестезии карпульным анестетиком проводилось удаление зуба, кюретаж лунки, лунка орошалась антисептическим раствором, после чего в неё вносился приготовленный для пластики материал, накладывались швы. Пациентам назначались анальгезирующие препараты, антисептические ванночки. Осмотры проводились на 1, 3, 5, 7, 10 сутки после операции.

Метод получения “тромбоцитарного геля” с высоким содержанием фибрина заключается в однократном центрифугировании венозной фракции

крови, взятой из декубитальной вены, которая помещается в вакуумные пробирки для забора крови (Vacuette №455092 производства Greiner Bio-One). После центрифугирования (скорость и время в соответствии с инструкцией аппарата) образуется три фракции, в центре – средняя фракция «гель», содержащий тромбоциты с повышенным содержанием фибрина [1, 38, 77, 91] (рис. 9).



Рис. 9. Пробирка Vacuette после центрифугирования.

Совместно с лабораторией клеточных технологий ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ (руководитель проф. Макеев О.Г.) был предложен «Способ получения аутогенной активированной обогащённой тромбоцитами плазмы для стоматологии». Данный метод включает в себя двухэтапное центрифугирование венозной фракции крови и использование набора «PRPack», содержащего пробирки и пипетки для последовательного разделения бедной и богатой тромбоцитами плазмы. Особенностью является получение аутогенного активатора [36].

### **2.3.2. Хирургические этапы дентальной имплантации**

Во всех случаях применялась двухэтапная методика имплантации. Первый хирургический этап – введение дентального имплантата и закрытие его слизистой оболочкой на период остеоинтеграции [77, 99].

Спустя 3 месяца на нижней и 6 месяцев на верхней челюсти после проведенной костной пластики проводилась хирургическая биопсия и последующая эндооссальная имплантация системами Конмет (Россия), МИС (Израиль), Нобель (Швеция). Имплантационная система выбиралась самим пациентом, исходя из его предпочтений. При проведении операции выполняются необходимые требования асептики и антисептики. Под местной анестезией проводился разрез по гребню альвеолярного отростка челюсти, отслаивался распатором слизисто-надкостничный лоскут, трепаном производился забор костного блока в месте предшествующей пластики с водяным охлаждением. Для имплантации использовался аппарат Implantmed W&H Австрия. Используя специальные сверла проводили постепенное увеличение костного ложа (рис.10).



Рис. 10. Набор для дентальной имплантации Нобель (Швеция).

Имплантат устанавливался машинным способом с контролем первичной стабильности, величину которой можно проконтролировать на экране аппарата. В некоторых случаях финишное позиционирование проводили ручным инструментом и контроль первичной стабильности проводили динамометрическим ключом. Затем устанавливалась внутренняя заглушка, накладывались швы. В послеоперационном периоде назначались антисептические полоскания, обезболивающие препараты, при установке нескольких имплантатов назначались антибактериальные препараты. Снятие швов проводилось через 7 – 10 суток. Осмотры проводили один раз в месяц.

Спустя 3 месяца на нижней и 6 месяцев на верхней челюсти проводили второй этап имплантации - раскрытие имплантата и установка формирователя десны (рис. 13) . Под местной анестезией скальпелем или мукотомом удалялись мягкие ткани над имплантатом, выкручивалась внутренняя заглушка, устанавливался формирователь десны (рис. 11,12).

Далее пациент направлялся к ортопеду для изготовления ортопедической конструкции.



Рис.11. Вид перед проведением второго этапа имплантации.



Рис. 12 Набор для проведения второго этапа имплантации.



Рис. 13. Установлен формирователь десны.

#### **2.4. Методы статистической обработки результатов**

Пациенты, включенные в настоящее исследование, представляют собой выборную совокупность (группу наблюдаемых пациентов) генеральной совокупности (всех пациентов, подлежащих медицинскому наблюдению на базе Многопрофильной поликлиники СП ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ). Количество наблюдений для исследования подсчитывалось с использованием программы GPower 3.0.

При статистической обработке использовалась программа Biostat 6.0 Биостатистика, уровень  $\alpha$ -ошибки  $< 5\%$ , уровень  $\beta$ -ошибки  $< 20\%$  [22, 25]. Базы данных формировались с использованием программы «MS Excel». Результаты представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая,  $m$  – стандартная ошибка средней арифметической. Достоверность различий ( $p$ ) между средними в группах оценивали согласно t-критерию Стьюдента для независимых выборок. Различия считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

### **Глава 3. Лабораторное обоснование применения богатой тромбоцитами плазмы с аутогенным активатором для костной пластики альвеолярных отростков челюстей (результаты собственных исследований)**

#### **3.1 Способ получения плазмы богатой фибрином**

Для исследования была сформирована подгруппа из 10 человек, которым проводилось взятие крови сразу для получения богатой тромбоцитами плазмы БТП (27 мл крови) и плазмы с повышенным содержанием фибрина - FRP (9мл крови). Группа состояла из 8 мужчин и 2 женщин соматически здоровых, средний возраст составлял 29,4 лет. Исследование проводилось в лаборатории клеточных технологий ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития РФ (руководитель проф. Макеев О.Г.). Использовался автоматизированный гематологический анализатор COBAS MICROS OT (Open Tube) «Roche». Минимальное количество исследований по программе GPower 3.0 составляло восемь.

Метод получения плазмы с высоким содержанием фибрина - FRP заключается в однократном центрифугировании венозной фракции крови, взятой из декубитальной вены, которая помещается в вакуумные пробирки для забора крови (Vacuette №455092 производства Greiner Bio-One). После центрифугирования (скорость и время в соответствии с инструкцией аппарата) образуется три фракции: верхняя – сыворотка, в центре – средняя фракция «гель» с повышенным содержанием фибрина (фибриновый сгусток), нижняя – сгусток с форменными элементами [1, 38, 77, 91], что приведено на рисунке 14.



Рис. 14. Вид пробирки после одноэтапного центрифугирования.

Этот «гель» извлекается пинцетом и помещается на стерильную поверхность. Далее с помощью ножниц отделяется нижняя часть, содержащая часть эритроцитов, что изображено на рисунке 15, 16.

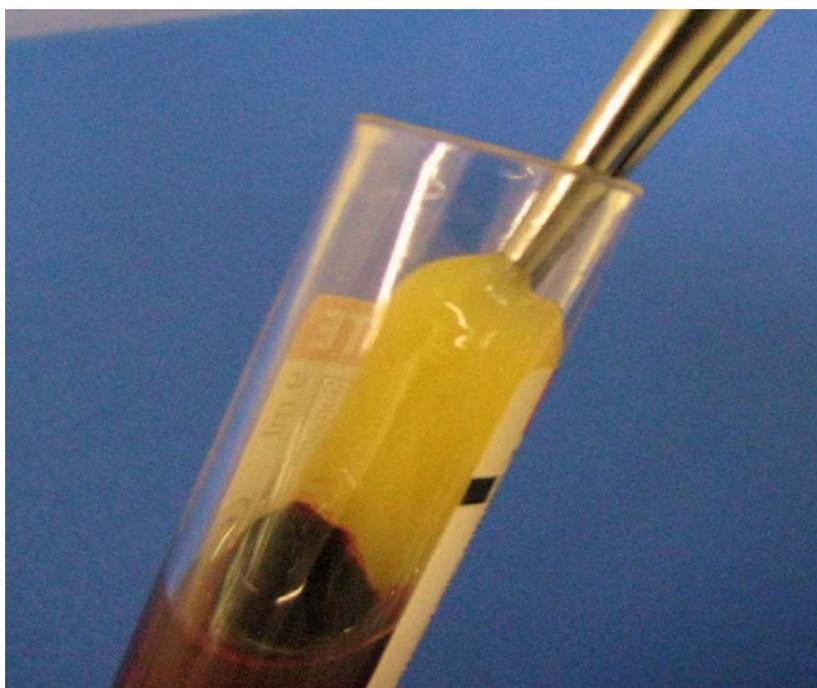


Рис. 16. «Тромбоцитарный гель» с высоким содержанием фибрина (FRP).

Применение плазмы с высоким содержанием фибрина возможно в различных формах:

- непосредственно в виде полученного сгустка – геля для восстановления объёма костной ткани в местах удаления зубов и для заполнения дефектов челюстей – рисунок 17.

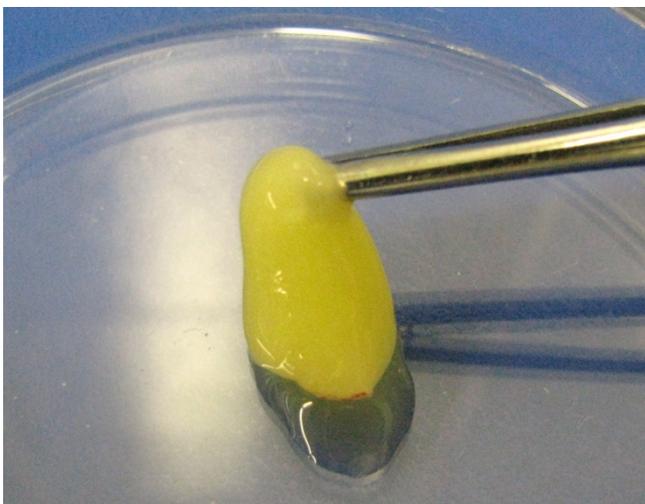


Рис. 17. Сгусток - гель FRP.



Рис. 18. Сгусток FRP помещён в лунку удалённого зуба, лунка ушита

- гомогенизация или разбавление – смешивание с различными трансплантатами (аутогенными, аллогенными и др.) – рисунок 18,19.



Рис. 19. Сгусток FRP в комбинации с ксеногенным материалом.

- в прессованном виде для получения «мембраны» для использования при направленной тканевой регенерации – рисунок 20.

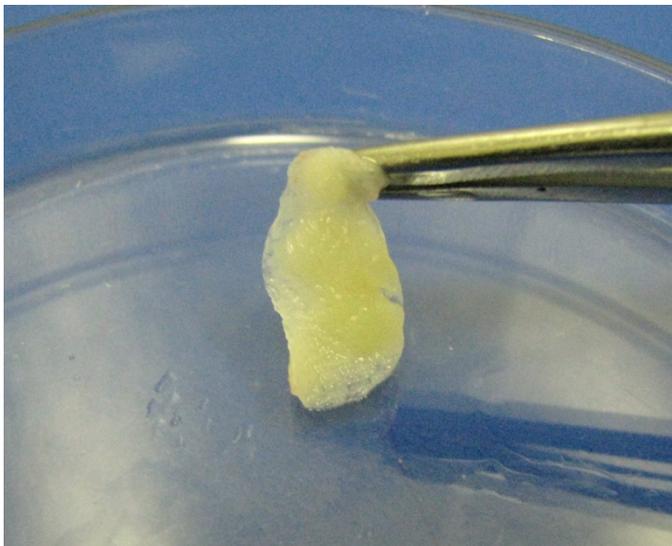


Рис. 20. «Мембрана», полученная из FRP.

Для выделения тромбоцитов из нативной крови, центрифуга должна работать в два этапа. На первом этапе эритроциты отделяются от плазмы и

лейкоцитов с тромбоцитами. Во время второго этапа происходит окончательное разделение плазмы, лейкоцитов и тромбоцитов с незначительным количеством эритроцитов на БоТП и бедную тромбоцитами плазму. При одноэтапном разделении крови истинной БоТП не образуется. Вместо этого получается смесь богатой и бедной тромбоцитами плазмы с крайне низкой концентрацией тромбоцитов. Независимо от скорости вращения центрифуги и времени центрифугирования разделение эритроцитов и тромбоцитов за один этап невозможно. Такие центрифуги предназначены для диагностических целей, а не для получения БоТП. Они не дают значительного увеличения концентрации тромбоцитов и повреждают последние при выделении.

В настоящее время на рынке доступны технологии обработки малых объёмов крови для получения БоТП с высокой концентрацией тромбоцитов, что исключает необходимость обратного переливания эритроцитов и плазмы пациенту. Данные аппараты не получили распространения, так как имеют высокую себестоимость, нуждаются в сервисном обслуживании и занимают значительные площади.

Широкое применение в последние годы получил метод одноэтапного центрифугирования венозной фракции крови на лабораторных центрифугах с выделением плазмы богатой фибрином. Эта методика проста, экономична в плане временных и финансовых затрат. Но, как описывалось выше, данным методом не достигается необходимой концентрации тромбоцитов. Таким образом, необходимо создание новых способов получения аутогенной богатой тромбоцитами плазмы для хирургической стоматологии.

### 3.2 Способ получения аутогенной активированной обогащённой тромбоцитами плазмы для хирургической стоматологии

Для данного метода необходимо иметь лабораторную центрифугу (рис. 22), обеспечивающую ускорение не менее 1000 g, набор PRPack и штатив для пробирок (рис. 21).

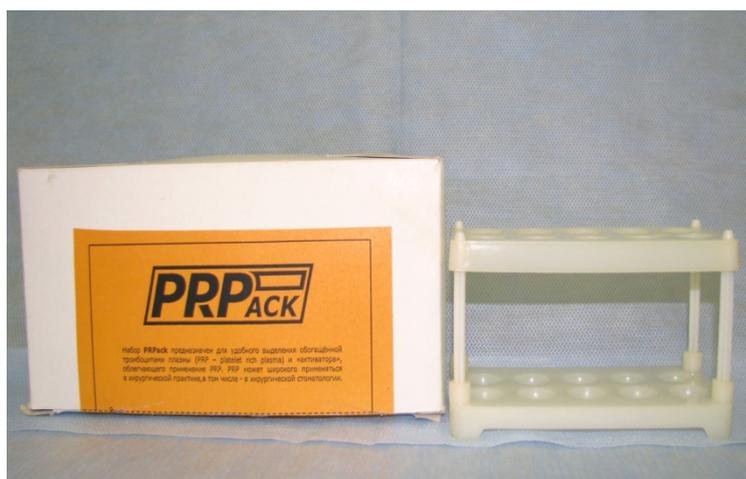


Рис. 21. Набор PRPack и штатив для пробирок.



Рис.22. Центрифуга EBA 20.

Состав набора PRPack.

а стандартная система с бабочкой для забора крови

стерильные пробирки:

б - шприц-пробирка № 1 объемом 9 мл типа EDTA/K2-Gel 2шт.

в - шприц-пробирка № 2 типа Serum Gel S/4,7 2шт.

г - пробирка № 3 с мерными делениями и плотно закрывающейся пробкой 2 шт.

д - пробирка № 4 с плотно закрывающейся пробкой типа Vacutainer, объемом 7 мл 1 шт.

е - пробирка № 5 с плотно закрывающейся пробкой типа Vacutainer, объемом 10 мл 1 шт.

ж - стерильные пастеровские пипетки 3 шт.

з – шприц 5 мл

Способ получения аутогенной активированной обогащённой тромбоцитами плазмы состоит из следующих этапов:

1. Забор крови
2. Первое центрифугирование
3. Второе центрифугирование
4. Получение итоговых компонентов – БоТП и активатора.
5. Применение БоТп и активатора.

Забор крови.

По стандартной методике выполняют забор крови с использованием иглы-катетора «бабочка» из локтевой вены пациента в две шприц - пробирки № 1 и в две шприц –пробирки № 2, после чего каждую

переворачивают 3-5 раз. Пробирки № 1 содержат антикоагулянт – EDTA. Пробирки № 2 оставляют в вертикальном положении для свёртывания крови.

#### Первое центрифугирование.

Пробирки № 1 с кровью помещают в центрифугу и центрифугируют при ускорении 250 g в течение 10 минут. Рекомендуется для оптимального использования центрифуги и для максимального снижения вибрации, что важно для полного оседания частиц крови, использовать чётное число пробирок. Для определения скорости конкретной центрифуги существует универсальная шкала соотношения радиуса ротора (мм) – ускорения (g) – скорости ротора (об/мин), которая представлена на рисунке 24. Для расчёта скорости вращения ротора соединяются прямой две точки: радиус ротора (правая шкала) и необходимое ускорение (средняя шкала). Точка на левой шкале, на которую указывает полученная прямая, соответствует необходимой скорости вращения ротора.

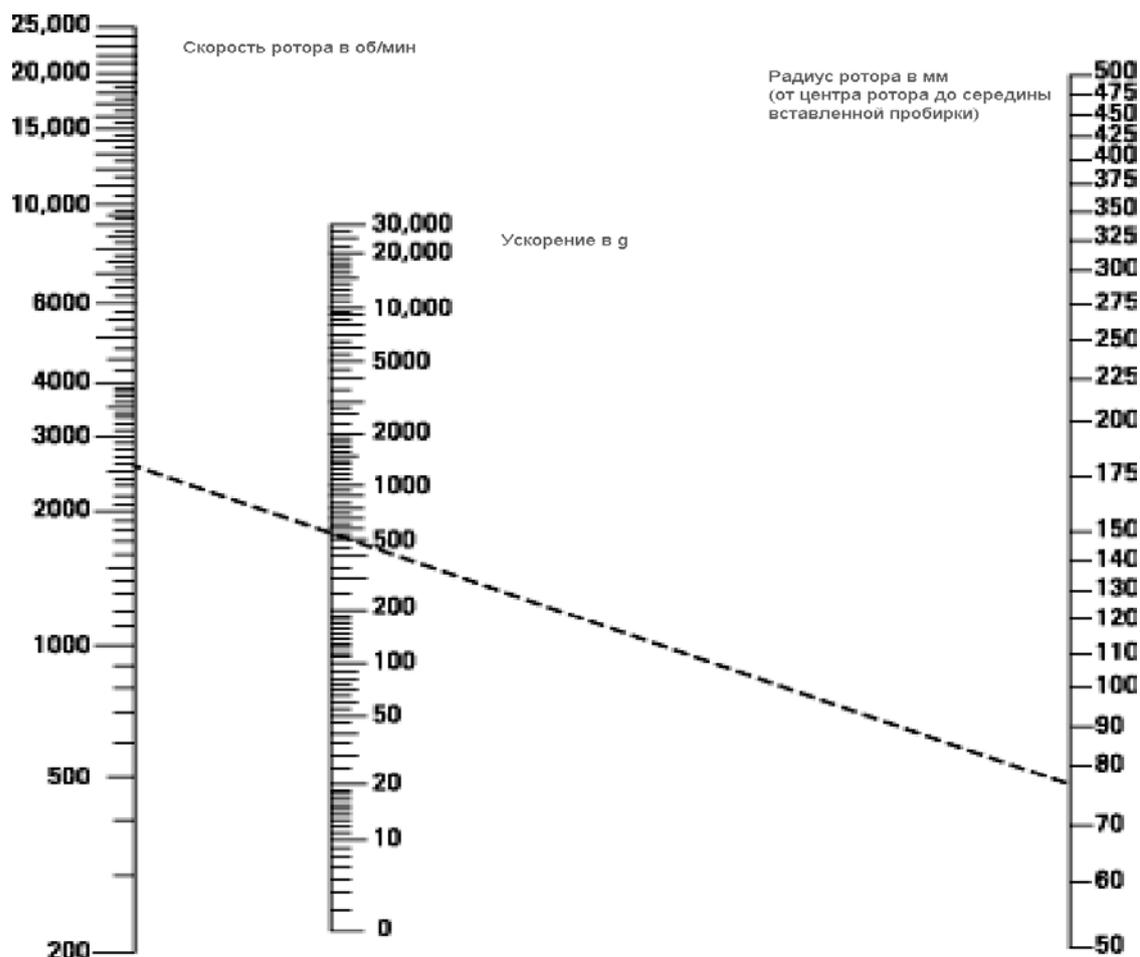


Рис.24 . Шкала для расчёта скорости вращения ротора.

После первого центрифугирования пробирки № 1 переносят в штатив. При этом можно определить две части – верхняя «мутная» плазма содержит «лёгкие» форменные элементы, в том числе и тромбоциты, нижняя – большей частью состоит из эритроцитов. Чистой пастеровской пипеткой переносят плазму (надосадочную фракцию) в две пустые пробирки № 3. При сборе плазмы допускается попадание небольшого количества эритроцитов и лейкоцитов в пробирки № 3. Нами использовалась центрифуга ЕВА 20 Hettich zentrifugen сер.номер № 0019565.

### Второе центрифугирование.

Убеждаются, что пробирках № 2 кровь свернулась, после чего две пробирки № 3 две пробирки № 2 помещают в центрифугу и центрифугируют с ускорением 1000 g в течение 10 минут. Затем пробирки извлекают из центрифуги, и переносят в штатив. Пробирки № 3 содержат бедную и богатую тромбоцитами плазму, клеточный осадок, антикоагулянт. Пробирки № 2 содержат сыворотку и сгусток с форменными элементами.

### Получение итоговых компонентов.

#### Получение БоТП.

Новой пастеровской пипеткой бедную тромбоцитами плазму (надосадок) удаляют и переносят в пустую пробирку № 4, оставляя по 1,5 мл плазмы в каждой пробирке № 3. Этой же пипеткой тщательно перемешивают клеточный осадок с оставшейся плазмой пробирок № 3 и объединяют содержимое этих пробирок. Это аутогенная обогащённая тромбоцитами плазма или БоТП (PRP) в количестве 3 мл.

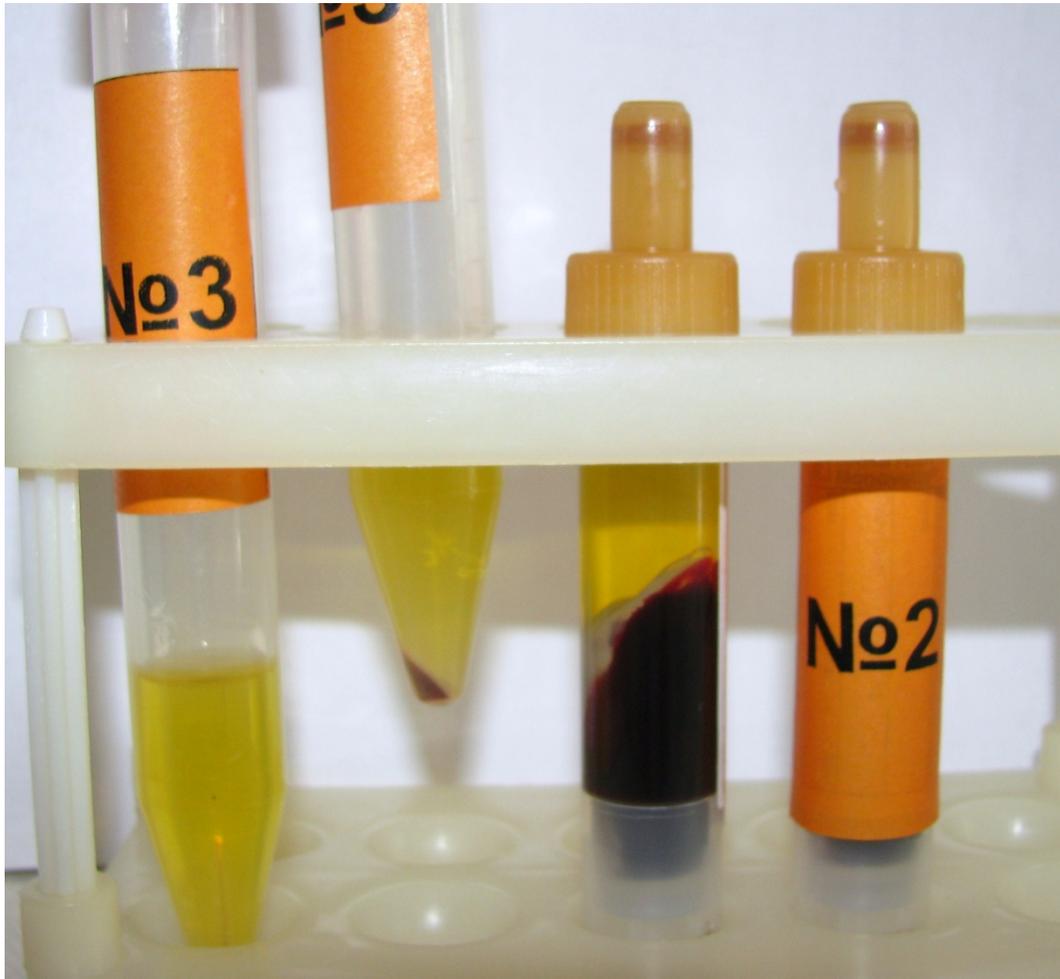


Рис.25. Вид пробирок после второго центрифугирования.

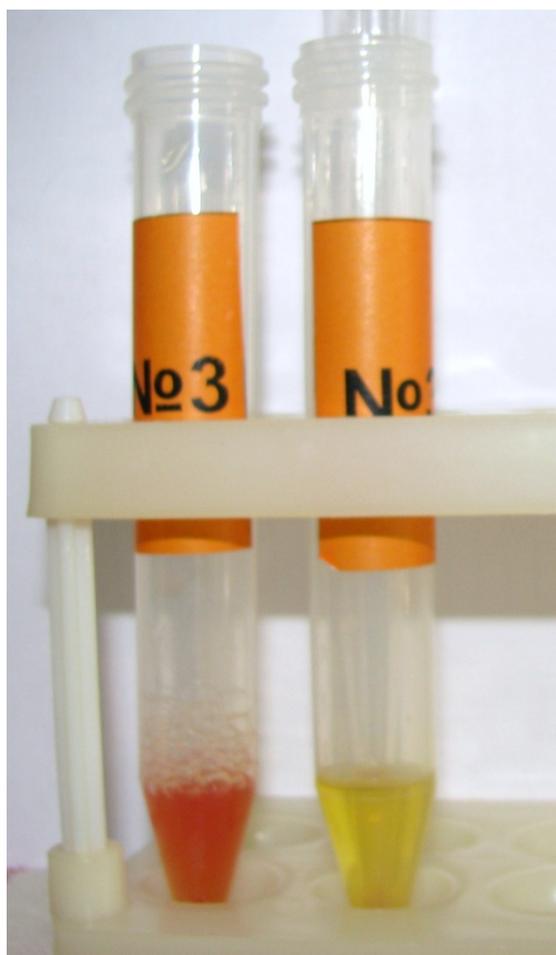


Рис.26. Полученная БотП.

#### Получение активатора.

Для приготовления активатора необходимо три компонента:

- надосадочная жидкость из двух пробирок из №2
- содержимое пробирки № 4
- 10 % раствор хлорида кальция.

Активатор (плазму, содержащую активированный аутогенный тромбин) готовят в пробирки № 5 для чего переливают надосадочную жидкость из пробирок № 2, добавляют 1 мл содержимого пробирки № 4 и 1 мл хлорида кальция. Затем тщательно всё перемешивают.



Рис.27. Получение активатора.

#### Применение БоТП и активатора.

В хирургической стоматологии применение БоПТ в жидком виде не представляется возможным. Смешивание БоПТ и активатора в соотношении 1:3 запускает процесс образования фибринового сгустка. Сгусток образуется через 3-5 минут. До того, как он образовался БоПТ можно смешать с остеопластическим материалом.

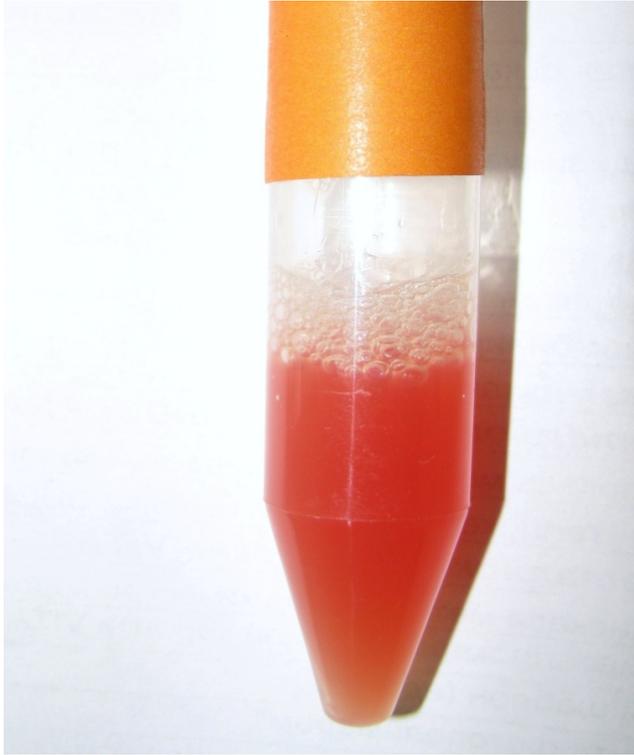


Рис. 28. Смешивание БотП и активатора.



Рис 29. Сгусток БотП .

Исследователями доказано, что стимулирующий эффект обогащенной тромбоцитами плазмы проявляется, если концентрация тромбоцитов в ней равна 1.000.000/мкл. Поэтому, на настоящий момент обогащенной тромбоцитами плазмой называют плазму, концентрация тромбоцитов в которой равна 1.000.000/мкл. При меньшей концентрации эффект не проявляется, в то же время до сих пор не было показано, что увеличение концентрации тромбоцитов свыше 1.000.000/мкл приводит к дальнейшему ускорению регенерации. Практикующему врачу следует помнить, что БоТП должна иметь концентрацию тромбоцитов не менее 1 млн./мкл, быть стерильной и апирогенной, тромбоциты в ней должны быть жизнеспособными. Стерильность – это отсутствие микроорганизмов. Апирогенность – это отсутствие любых веществ, которые могут вызвать лихорадку. В устройствах для получения БоТП должны использоваться только сертифицированные апирогенные материалы.

Результаты, полученные геманализатором при исследовании БоТП и «геля» богатого фибрином - FRP приведены в таблице 2 .

*Таблица 2*

### **Концентрации тромбоцитов**

	<b>FRP</b>	<b>БоТП</b>
Среднее количество тромбоцитов $\times 10^3$ /мкл	159,9 $\pm$ 5,9	1057,5 $\pm$ 37,7
Достоверность	p < 0,05	p < 0,05

Количество тромбоцитов, полученное при однократном центрифугировании меньше на порядок, чем в новом методе выделения БоТП. Среднее значение для богатой тромбоцитами плазмы достоверно достигает 1.000.000/мкл. Следовательно, используя новый метод, мы получаем именно богатую тромбоцитами плазму – БоТП.

Основное достоинство способа заключается в том, что богатая тромбоцитами плазма и активатор готовятся полностью из крови самого больного, что исключает риск введения в организм больного несовместимых с кровью биологических тел и минимизирует риск инфекционного заражения. Предложенный способ отличается безопасностью, простотой и может быть использован при амбулаторных хирургических вмешательствах.

## Глава 4. Сравнительная характеристика эффективности применения плазмы богатой фибрином и плазмы богатой тромбоцитами при пластике альвеолярных отростков челюстей для подготовки к дентальной имплантации (результаты собственных исследований)

### 4.1. Результаты клинического и рентгенологического исследования

В основной группе было удалено 86 зубов, пластику проводили с использованием богатой тромбоцитами плазмы БоТП, полученной методом квалифицированного выделения. В группе сравнения удалено 69 зубов, пластику проводили с использованием плазмы с высоким содержанием фибрина – FRP.

*Таблица 3*

#### Удалённые зубы на верхней челюсти

	Основная группа	Группа сравнения
Центральный резец	5	4
Латеральный резец	6	4
Клык	2	1
Первый премоляр	3	4
Второй премоляр	4	5
Первый моляр	12	10
Второй моляр	9	10
<b>Всего:</b>	<b>41</b>	<b>38</b>

## Удалённые зубы на нижней челюсти

	Основная группа	Группа сравнения
Центральный резец	1	0
Латеральный резец	0	1
Клык	0	0
Первый премоляр	6	5
Второй премоляр	7	6
Первый моляр	19	10
Второй моляр	12	9
<b>Всего:</b>	<b>45</b>	<b>31</b>

При анализе таблиц видно, что основная и группа сравнения сопоставимы по групповой принадлежности удалённых зубов. Наибольшее количество удалённых зубов – моляры как на верхней, так и на нижней челюсти в обеих группах.

После проведения пластики пациента приглашали на осмотр на следующий день после манипуляции, на 3, 5, 7, 10 сутки после удаления. Оценивали жалобы, состояние мягких тканей и швов, гигиену полости рта. При необходимости (неудовлетворительная гигиена полости рта, болевые ощущения, гиперемия мягких тканей и др.) пациент назначался раньше положенного срока.

Отмечались редкие жалобы на болезненность после вмешательства (5 человек в основной группе и 7 человек в группе сравнения), гиперемия и отёчность десны сохранялась до 3 суток у 12 человек в основной группе и 11 человек в группе сравнения. У данных пациентов был отмечен низкий уровень гигиены в месте вмешательства, в беседе выяснилось, что они

боялись травмировать место операции при чистке зубов. После мотивации на тщательную, но аккуратную индивидуальную гигиену гиперемия и отёчность проходили. Диагноз альвеолит был поставлен у 2 человек в основной группе и 3 человек в группе сравнения. После проведённого лечения лунки зажили вторичным натяжением.

Таблица 5

### Результаты осмотров после пластики

		Основная группа n = 47	Группа сравнения n = 52
Жалобы на боли	есть	5	7
	нет	42	45
Состояние мягких тканей	удовлетворительное	35	41
	гиперемия, отёчность	12	11
Уровень гигиены	удовлетворительный	41	47
	неудовлетворительный	6	5

При осмотрах оценивали сроки эпителизации. Снятие швов у пациентов основной группы проводилось в среднем на  $5,0 \pm 0,17$  сутки, в группе сравнения на  $7,3 \pm 0,14$ . При этом к моменту снятия швов толстый биотип десны (толщина десны более 1,5 - 1,75 мм) наблюдался в 1,8 раза чаще в основной группы – 61 случай и 34 – в группе сравнения.

**Срок эпителизации и биотип десны после пластики**

	Основная группа	Группа сравнения
Срок эпителизации, сутки	5,0 ± 0,17	7,3 ± 0,14

Полученные данные говорят о хорошей регенерации мягкотканного компонента в основной и группе сравнения, так как при проведении пластики лунка защищена в большей степени, чем кровяной сгусток от механической травмы остатками пищи, также имеет значение и атравматичное удаление зубов без откидывания слизисто-надкостничного лоскута, которое создаёт оптимальные условия для транспортировки и питания макрофагов, фибробластов и преостеобластов и др. Интерес вызывает срок эпителизации в основной группе – 5 сутки после операции, так как первичное действие факторов роста длится около пяти дней. Данная «фаза влияния факторов роста» как раз направлена на ускорение эпителизации и скорейшее заживление раневой поверхности. Ведь именно внешние негативные факторы при повреждении (которых в полости рта достаточно – условно-патогенная микрофлора, твёрдая и горячая пища и др.) могут вызывать осложнения и потребовать дополнительные энергетические затраты на их устранение, нарушить процессы дифференцировки тканей. Это объясняет низкое качество костной ткани, фиброзные изменения, которые обнаруживаются при имплантации в тех местах, где было травматичное удаление зубов и длительное заживление соответственно.

При изучении линейных размеров цифровых панорамных томограм и визиограм определялась величина атрофии в месте проведения костной пластики. Величина атрофии в основной группе на верхней челюсти составляла  $1,2 \pm 0,13$  мм (снижение на 17,5 %), в группе сравнения –  $1,57 \pm$

0,11(снижение на 21,2 %) мм; величина атрофии на нижней челюсти в основной группе  $0,53 \pm 0,14$  (снижение на 13,2 %) и  $0,74 \pm 0,03$  мм (снижение на 19,7%). Относительная плотность кости по данным денситограммы в основной группе на верхней челюсти равна  $37,6 \pm 1,5$  %, на нижней челюсти –  $49,3 \pm 2,1$  %. В группе сравнения на верхней челюсти  $21,1 \pm 1,4$  %, на нижней челюсти –  $38,7 \pm 1,8$ . Достоверность измерений  $p < 0,05$ . Данные показатели свидетельствуют о процессах ремодуляции костной ткани в месте пластики и отражают процессы атрофии альвеолярных отростков челюстей, которые в большей степени выражены в группе сравнения на верхней челюсти.

Таблица 7

#### Величина атрофии и относительной плотности кости

		Основная группа	Группа сравнения
Атрофия костной ткани, мм	верхняя челюсть	$1,2 \pm 0,13$	$1,57 \pm 0,11$
	нижняя челюсть	$0,53 \pm 0,14$	$0,74 \pm 0,03$
Относительная плотность кости, %	верхняя челюсть	$37,6 \pm 1,5$	$21,1 \pm 1,4$
	нижняя челюсть	$49,3 \pm 2,1$	$38,7 \pm 1,8$

Полученные данные могут быть использованы при планировании дальнейшего лечения. Именно при имплантации моляров чаще всего приходится прибегать к открытому или закрытому синус-лифтингу. Данная особенность обусловлена как низким положением верхнечелюстного синуса, так и атрофией костной ткани по высоте. Значение относительной плотности

костной ткани диктует необходимость установки имплантатов большего диаметра в боковых отделах верхней челюсти и применения специальной техники формирования ложа имплантата, когда финишное сверло или метчик не используются, а первичная стабильность достигается компрессией кости при введении имплантата и его фиксация в кортикальном слое. На нижней челюсти, в соответствии с данными таблицы, нужно применять обильное охлаждение для исключения перегрева костной ткани и использовать метчик для нарезки резьбы. Эти выводы полностью подтверждаются практикой.

Эти величины, укладываются в пределы значений атрофии альвеолярных отростков челюстей полученных другими исследователями со схожей выборкой, что говорит о правильности дизайна исследования и выполнения методики хирургического вмешательства.

#### **4.2. Показатели репаративного остеогенеза в биоптатах челюстей**

В настоящее время разработаны и широко используются основные критерии оценки медико-биологических эффектов изучаемых материалов для остеопластики [Григорьян А.С. с соавт., 1999; Панкратова А.С. с соавт., 2000; Федоровская Л.Н. с соавт., 2001]. К ним относятся:

- 1) характер взаимодействия материала с регенератом,
- 2) местные реакции на вводимый материал,
- 3) характеристика структурных особенностей мягкотканого регенерата (МР),
- 4) темпы созревания МР,
- 5) структурная и характеристика и темпы созревания костного регенерата (КР).

В исследованном материале на основании вышеуказанных критериев выявлены две основные группы морфологических проявлений регенерации костной ткани.

В первой группе морфологических проявлений МР в биоптате представлен минимально, преобладает КР в виде ретикуло-фиброзной костной ткани. Костные трабекулы различной толщины, имеют неравномерную фуксинофильную реакцию при окраске по Ван Гизону (рис.30). В трабекулах остециты полиморфны, в участках более зрелого строения матрикса – мелкие, овальной формы, с местами менее зрелого остеоида – крупные, веретеновидные, фибробластоподобные. В эндосте, выстилающем костные лакуны, определяется умеренная пролиферация остеобластов (рис.31) Лакуны между трабекулами разной формы и размеров, содержат рыхлую волокнистую соединительную ткань с небольшим количеством лимфоцитов, макрофагов (рис.32). Выявленные структурные особенности указывают на формирование в челюсти костного регенерата умеренной степени зрелости, с периостальными и эндостальными процессами окостенения, с умеренной пролиферацией остеобластов и минимальной воспалительной реакцией.

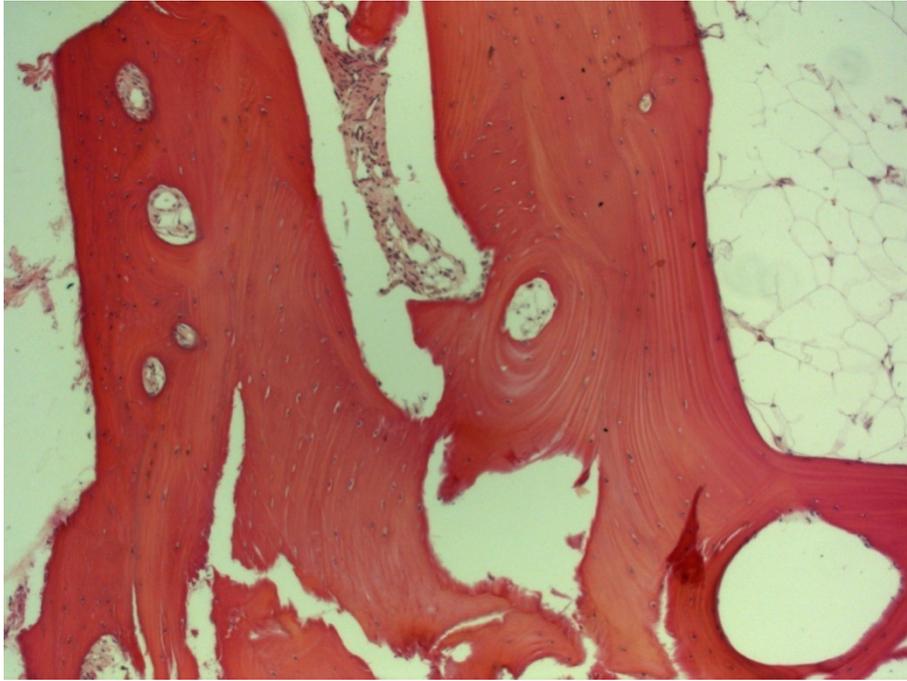


Рис 30. Неравномерная и слабая фуксинофильная окраска трабекул костного регенерата челюсти после пластики FRP. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. X200.

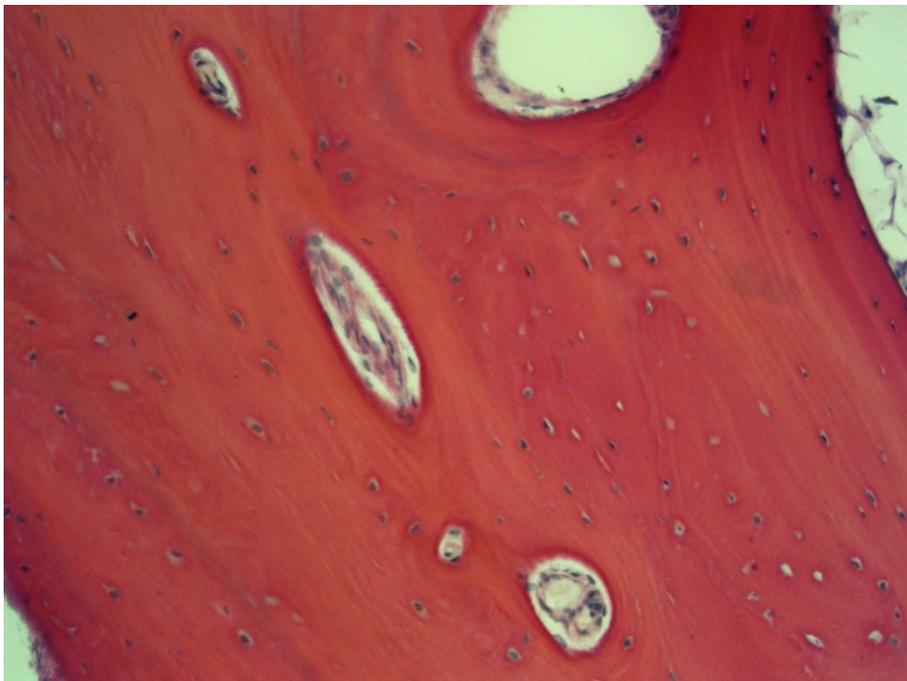


Рис. 31 Костный регенерат челюсти после пластики FRP. Признаки эндостального и периостального окостенения. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. X400.

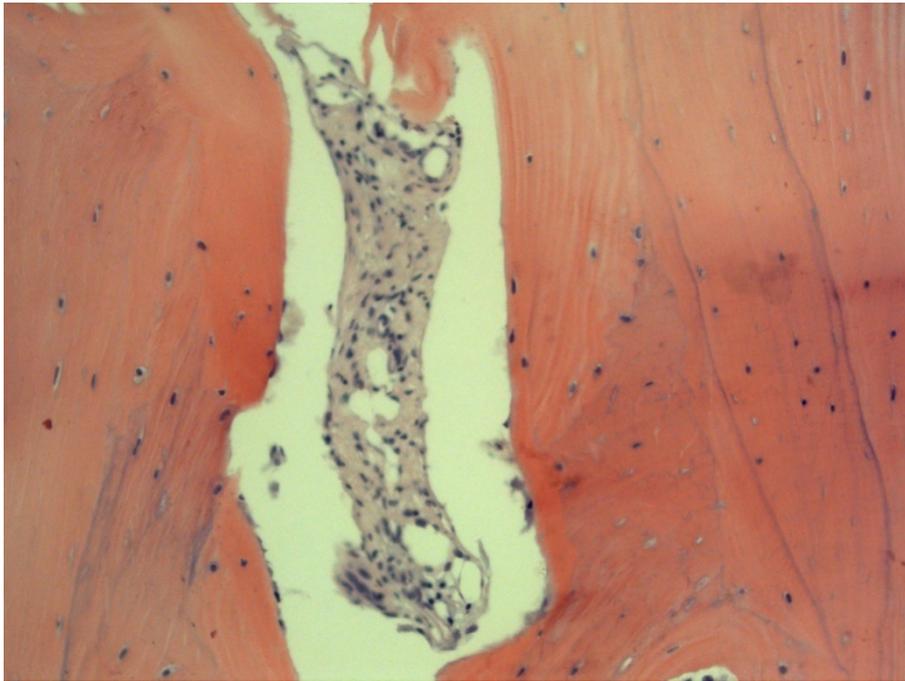


Рис.32 Костный регенерат челюсти после пластики FRP. Признаки эндостального и периостального окостенения. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. X400.

В части случаев в биоптате альвеолярного отростка челюсти определяется МР и КР с преобладанием последнего. При этом, МР образован рыхлой волокнистой соединительной тканью с интенсивной пролиферацией фибробластов. КР представлен ретикуло-фиброзной костной тканью с широкопетлистой сетью фуксинофильных костных балок, что указывало на большую степень зрелости КР (рис.33). В эндосте трабекул наблюдаются несколько слоев остеобластов (рис.34). Лакуны разных размеров с перифокальным склерозом, в просветах - рыхлая волокнистая соединительная ткань, с умеренной инфильтрацией лимфоцитами, макрофагами, единичными нейтрофилами (рис.35). Выявленные структурные особенности костного регенерата свидетельствуют о большей зрелости сформированной костной ткани, высокой пролиферативной активности фибробластов и остеобластов с преобладанием эндостального остеогенеза при сохраняющейся умеренной воспалительной реакции.

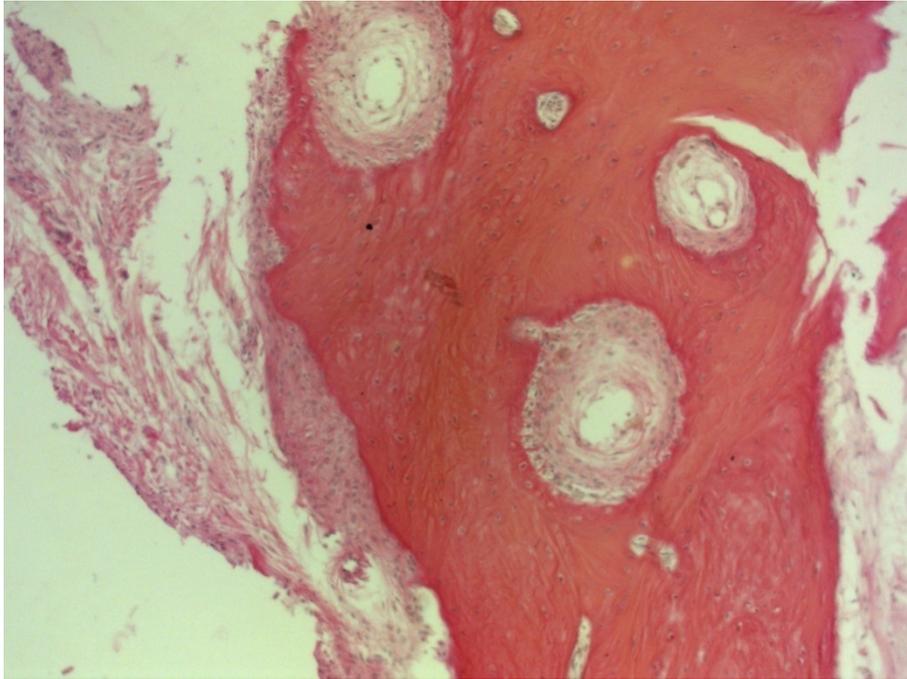


Рис.33. Преобладание фуксинофильной реакции в костном регенерате челюсти после БоТП. Окраска пикрофуксином по Ван Гизону. X100.

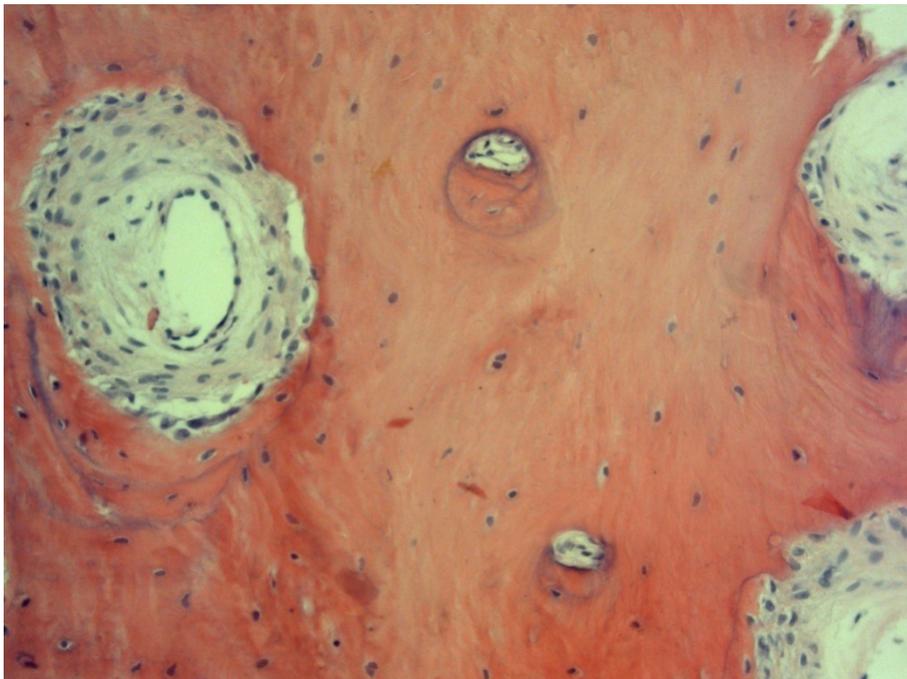


Рис.34. Эндостальное окостенение в костном регенерате челюсти после БоТП. Окраска гематоксилином и эозином. X400.



Рис.35. Лимфогистиоцитарная инфильтрация с примесью нейтрофилов в рыхлой волокнистой соединительной ткани эндоста костного регенерата челюсти после БоТП. Окраска гематоксилином и эозином. Х400.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлены структурные особенности костного регенерата челюсти после пластики БоТП. КР характеризовался разной степенью зрелости костной ткани, сформированной в результате периостального и эндостального остеогенеза с различной пролиферативной активностью остеопрогенитронных клеток, с сохраняющимися реакциями хронического воспаления.

### Сравнительная характеристика трабекулярной кости

	Основная группа	Группа сравнения
Объём трабекул M±m	0,776±0,02 p≤0,05	0,620±0,01 p≤0,05
Объём трабекул и костного мозга M±m	1,032±0,06 p≤0,05	0,849±0,03 p≤0,05
Индекс трабекулярной кости M±m	76,9±0,04 p≤0,05	72±0,01 p≤0,05

При анализе данных таблицы необходимо вернуться к результатам исследования атрофии альвеолярных отростков челюстей. Количественные показатели регенерации костной ткани коррелируются с величинами полученными при изучении атрофии. Также величина атрофии будет зависеть от интенсивности инфекционного процесса в периапикальной или пародонтальной областях, от фенотипа архитектоники костной ткани, регионарного кровоснабжения и микроциркуляции, состояния системы, регулирующей минеральный обмен в организме.

### Количество остеобластов и клеток воспалительного инфильтрата

	Основная группа	Группа сравнения
Удельное количество остеобластов на единицу площади трабекулярной кости	62,37±4,48  p≤0,05	26,9±3,89  p≤0,05
Удельное количество клеток воспалительного инфильтрата на единицу площади трабекулярной кости	44,6±6,57  p≤0,05	46,07±7,87  p≤0,05

Удельное количество клеток воспалительного инфильтрата на единицу площади трабекулярной кости равно в обеих группах. Данные величины говорят о предшествующих признаках одонтогенной инфекции, которая привела к появлению различных форм периодонтита. Несмотря на то, что удаление и пластика проводились вне обострения воспалительного процесса, даже спустя несколько месяцев наблюдаются элементы воспаления, что подчёркивает важность качественной санации полости рта, недопущения осложнений кариозного процесса и необходимости профилактики стоматологических заболеваний с раннего возраста.

Удельное количество остеобластов на единицу площади трабекулярной кости в основной группе почти в 2 раза превышает данный показатель группы сравнения.

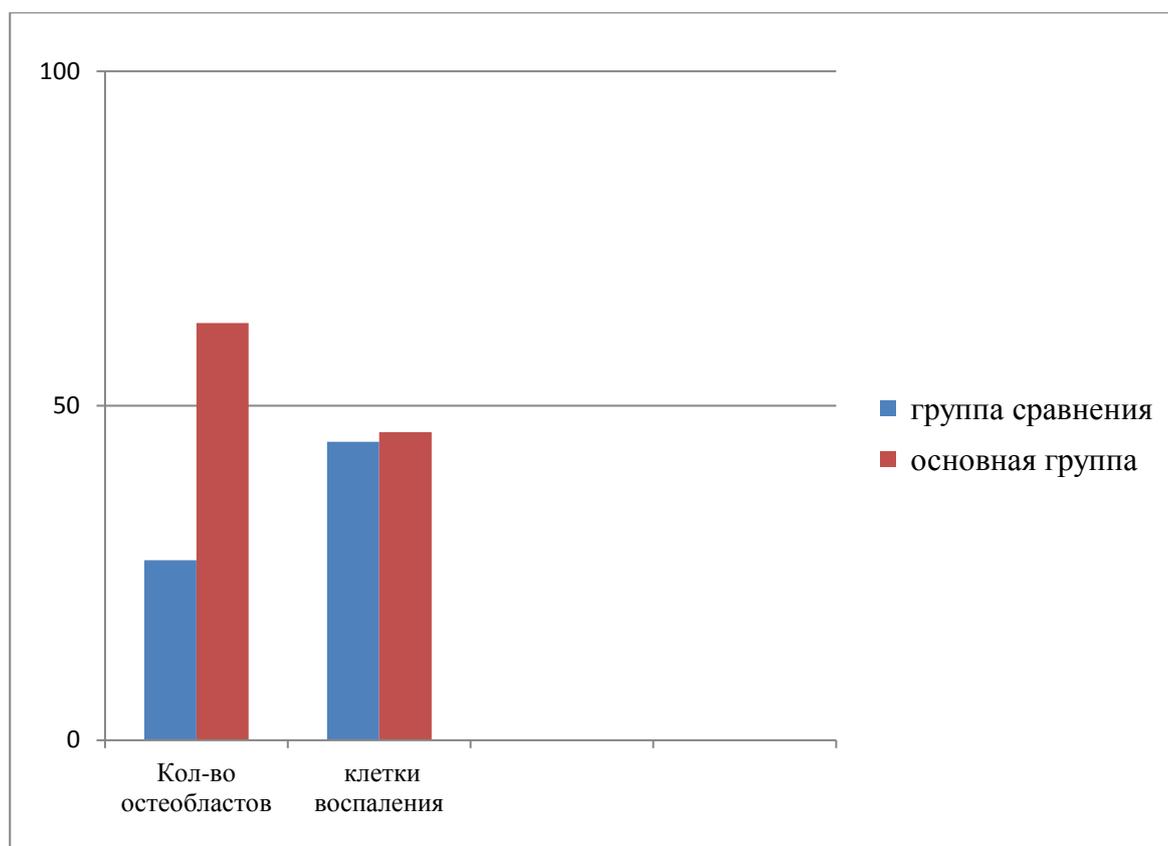


Рис. 36. Результаты морфологического исследования биоптата челюстей.

Полученные данные говорят о влиянии БoТП на процессы дифференцировки и ремодуляции в костной ткани. Процессы регенерации, по нашему мнению, в основной группе протекали активнее, за счёт ранней эпителизации и устранения возможности влияния неблагоприятных внешних факторов, за счёт стимуляции митоза стволовых клеток костного мозга и эндотелия сосудов, активации фибробластов и преостеобластов, увеличение синтеза костного матрикса остеобластами и коллагена фибробластами. Именно тромбоцитарные факторы роста могли инициировать такие изменения и способствовать в результате формированию костной ткани большей зрелости.

### **4.3 Оценка первичной стабильности имплантата при проведении первого этапа дентальной имплантации**

При проведении первого этапа имплантации, а именно при введении его в сформированное костное ложе, оценивалась первичная стабильность. Данный показатель, измеряется в Н×см при машинном введении имплантата на аппарате типа Имплантмед (Implantmed, W&H Dentalwerk, Австрия), либо при ручном введении с использованием динамометрического ключа [77].

При рассмотрении данного раздела необходимо понимать сущность остеоинтеграции и процессы ей предшествующие. Общеизвестно, что при интеграции имплантата в костную ткань в случае оптимального течения этого процесса между имплантатом и прилежащими костными структурами формируется непосредственный контакт без участия соединительнотканной прослойки. Первая стадия – стадия посттравматических реакций включает в себя некроз и начальные проявления резорбции костной ткани в области контакта с имплантатом. При этом на поверхность имплантата выпадают фибрин и белки плазмы, тромбоциты и макрофаги. По мере адгезии мультипотентных клеток, мигрирующих на поверхность имплантата из костного мозга, образования клеток с остеобластическим фенотипом происходит появление костеподобного вещества, со временем превращающегося в кость. Данное явление называется контактным остеогенезом и является проявлением механизма остеокондукции. Во второй стадии остеоинтеграции происходит отложение новообразованного костного вещества на поверхности костного края, обращённого к имплантату. Его синтез осуществляют регионарные остеобластические элементы, подверженные регулирующим импульсам факторов роста. Именно на ранних этапах интеграционного процесса в полной мере проявляет себя избирательность взаимодействия элементов тканевой среды – клеток – мигрантов с поверхностью имплантатов, осуществляющих процессы адгезии, пролиферации и дифференциации. Следующая стадия ремоделирования

сопровождается активной резорбцией новообразованного костного вещества и замещением его новообразованной костной субстанцией. Стадия стабилизации представляет равновесную систему имплантат – ортопедический элемент – костная ткань. Создавая изначально оптимальные условия для интеграции, мы формируем качественный контактный остеогенез.

Показатели первичной стабильности приведены в таблице.

*Таблица 10*

### **Первичная стабильность имплантата**

		Основная группа	Группа сравнения
Первичная стабильность имплантата, Н×см	верхняя челюсть	32,4 ± 0,5	18,8 ± 0,2
	нижняя челюсть	33,6 ± 0,16	30,4 ± 0,12

Данные цифры могут объясняться дизайном современных имплантатов, имеющих корневидную форму, компрессионную резьбу и др. особенностями, однако больший вклад в первичную стабильность вносит фенотип костной ткани и выраженность кортикального и губчатого слоев. Имеет значение и обработка поверхности имплантата – шероховатая поверхность обладает большой смачиваемостью и способствует адсорбции белков, механическому прикреплению волокон фибрина и коллагена. Наличие пор способствует адгезии остеогенных клеток, фибро- и остеобластов.

*Таблица 11*

### Виды имплантационных систем

Имплантационная система	Основная группа	Группа сравнения
Конмет, Россия	9	11
МИС, Израиль	24	27
Нобель, Швеция	45	24
Всего:	78	62

Максимальные значения показателя (35 Н×см и выше) составили 27,7 % от общего числа). В обеих группах максимальные показатели характерны для имплантатов, устанавливаемых на нижней челюсти – 74,4%, на верхней челюсти данные показатели фиксировались в 25,6 % случаев. При этом на верхней челюсти все подобные случаи были характерны для переднего отдела челюсти, на нижней челюсти распределение было следующее: при имплантации в переднем отделе – 63,6 %, при имплантации в боковых отделах – 36,4 % случаев. В соответствии с протоколом имплантации при высоких величинах на понижающем наконечнике микромотора или динамометрическом ключе для исключения чрезмерной компрессии кости применяется либо финишная фреза, фреза для плотной кости, нарезание резьбы метчиком, пошаговая методика окончательного позиционирования имплантата. Полученные данные объясняются анатомическими особенностями строения беззубых челюстей: выраженным кортикальным слоем в переднем отделе нижней челюсти, повышенной пневматизацией в боковых отделах верхней челюсти. Можно предположить, что использование БотП, влияет на формирование как качественных, так и количественных характеристик костной ткани.

Таким образом, первичная стабильность имплантата при его установке в сформированное ложе зависит от вида предшествующей костной пластики и выше при использовании БоТП.

#### **4.4 Оценка степени интеграции имплантата при проведении второго этапа дентальной имплантации**

При исследовании аппаратом «Периотест С» все имплантанты показали отрицательные величины, а следовательно можно говорить об их остеоинтеграции с костной тканью. Обе группы пациентов сопоставимы по групповой принадлежности удалённых зубов и по виду имплантационной системе.

Полученные результаты мы представили в виде графика, где показаны В группе пациентов, у которых костная пластика проводилась богатой тромбоцитами плазмой БоТП с аутогенным активатором - основная группа, средний показатель периотеста составил -  $4,1 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ) . В группе, где использовалась богатая фибрином плазма – контрольная группа, средний показатель периотеста равен  $-1,7 \pm 0,1$  ( $p < 0,01$ ) .минимальные и максимальные значения периотеста, средние значения (рис. 37) .

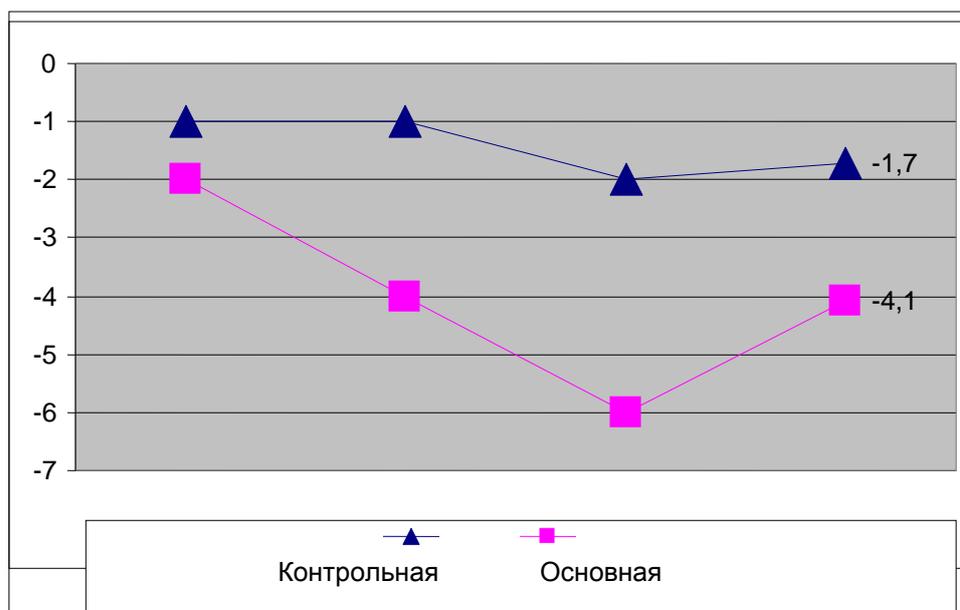


Рис. 37. Значение показателя периотест.

При анализе результатов, наилучшие показатели периотест соответствуют системе Нобель (Швеция), показатели близкие к 0 характерны для системы Конмет (Россия). Последнее можно объяснить малым количеством установленных имплантатов в группах всего установлено 20 имплантатов, а также техническими особенностями – малая прецизионность изготовления формирователей, несовершенством соединения платформа имплантата – формирователь, отсутствием хирургического динамометрического ключа для контроля усилия при затягивании формирователя. Данные, полученные на системе Конмет, не учитывались.

При рассмотрении полученных результатов может появиться мнение о том, что использование системы Нобель априори может давать преимущества, ввиду прогрессивного дизайна самого имплантата и его покрытия. Однако в нашем исследовании количество имплантатов в обеих группах оказалось примерно равным. Вторым важным обстоятельством является качество костной ткани - её фенотип, который обуславливает

величину первичной стабильности при введении имплантата, потенциальную скорость и величину остеоинтеграции. Некоторыми исследователями было введено понятие КИК – контакт имплантат кость. Данный параметр количественно может описать степень остеоинтеграции, а именно площадь и гистологические особенности непосредственного контакта костной ткани и поверхности самого имплантата. Следовательно, чем выше качество костной ткани в месте имплантации и больше остеобластов, тем выше потенциал к остеоинтеграции. Имплантация в костной ткани большей зрелости, в которой пролиферативная активность остеопрогенитронных клеток выше, обуславливает значения периотеста в соответствии с фенотипом кости.

Таким образом, имплантат, установленный в месте костной пластики богатой тромбоцитами плазмой с аутогенным активатором, имеет значение периотеста, которое характеризует костную ткань вокруг него как более «плотную» (I – II тип по классификации Lekholm и Zarb).

## ВЫВОДЫ

1. Разработан метод получения богатой тромбоцитами плазмы с аутогенным активатором для стоматологии, где среднее количество тромбоцитов составляет  $1057,5 \pm 37,7 \times 10^3/\text{мкл}$ , что на порядок больше, чем в плазме, богатой фибрином.
2. По данным морфологического исследования, применение богатой тромбоцитами плазмы оптимизирует остеогенез, способствуя формированию костной ткани с индексом трабекулярной кости  $76,9 \pm 0,04$  и удельным количеством остеобластов  $62,37 \pm 4,48$  на  $\text{мм}^2$ , что почти в 2,5 раза больше, чем при использовании плазмы, богатой фибрином.
3. При костной пластике богатой тромбоцитами плазмой с аутогенным активатором время эпителизации сократилось на 2,3 суток по сравнению с группой сравнения, где использовалась плазма, богатая фибрином. В основной группе средняя величина атрофии на верхней челюсти  $1,2 \pm 0,13$  мм и  $0,53 \pm 0,14$  мм на нижней челюсти, что меньше по сравнению с группой сравнения.
4. Первичная стабильность имплантата на первом хирургическом этапе составила  $32,4 \pm 0,5$  Н×см в основной группе, в группе сравнения  $18,8 \pm 0,2$  Н×см в области верхней челюсти ;  $33,6 \pm 0,16$  Н×см в основной и  $30,4 \pm 0,12$  Н×см. Таким образом, в основной группе возможно применение метода непосредственного протезирования, что существенно сокращает сроки лечения.
5. Степень интеграции имплантата составил  $4,1 \pm 0,1$  в основной группе и  $1,7 \pm 0,1$  в контрольной группе, что характеризует костную ткань вокруг имплантата в основной группе как I – II типа по классификации Lekholm и Zarb.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.**

1. Для повышения эффективности костной пластики альвеолярных отростков челюстей рекомендуем использовать набор PRPack и метод двухэтапного центрифугирования.
2. На первом и втором этапах центрифугирования необходимо использовать предложенную шкалу для определения скорости вращения ротора.
3. Режим препарирования и протокол формирования ложа при имплантации должен зависеть от величины относительной плотности кости.
4. При проведении имплантации рекомендуем использовать аппарат «Периотест С» для определения степени интеграции имплантата и сроков протезирования.

## Список литературы

1. Алпатова Л.М. Использование фибриновой мембраны (FRP) в восстановлении целостности слизистой гайморовой пазухи при синуслифтинге / Л.М. Алпатова, В.Я. Верзилов, А.И. Рамбовский // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2007/2008. - №1/4(I). – С. 32 – 34.
2. Альфаро Ф.Э. Костная пластика в стоматологической имплантологии: пер. с англ. / Ф.Э. Альфаро. – М. : ИД "АЗБУКА", 2006. – 235 с.
3. Анисимов В.Н. Работа над медицинской диссертацией / В.Н. Анисимов, В.Н. Гречко, И.В. Подушкин. - Нижний Новгород: Изд-во «Пламя», 2008. - 72 с.
4. Базилян Э.А. Восстановление костной ткани методом пересадки костных блоков / Базилян Э.А., Б.С. Смбатян // Клиническая стоматология. – 2009, №1. – С. 44- 52.
5. Базилян Э.А. Принципы прогнозирования и профилактики осложнений при дентальной имплантации (Клинико-лабораторные исследования): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Э.И. Базилян . - М., 2001. – 78 с.
6. Баринов С.М. Остеоиндуктивные керамические материалы для восстановления костных тканей: октакальциевый фосфат / С.М. Баринов, В.С. Комлев // Материаловедение. - 2009. - № 10. – С. 34 – 41.
7. Беззубик С.Д. Экспериментальное обоснование применения биоактивного стеклокристаллического материала Биоситалл-11 для замещения костных дефектов челюстных костей / С.Д. Беззубик, А.М. Гречуха // Стоматология. - 2009. - № 3. – С. 26 – 28.
8. Безруков В.М. Медицинская реабилитация больных со значительной атрофией челюстей. / В.М. Безруков, А.А. Кулаков, М.А. Ахмадова. // Стоматология. – 2003. - № 1.- С. 47 – 49.

9. Богоявленский И.Ф. Патологическая функциональная перестройка костей скелета / И.Ф. Богоявленский. – Л.: «Медицина», 1976. – 288 с.
10. Болонкин В.П. Имплантационная (трансплантационная) смесь при реконструктивных операциях на альвеолярном отростке челюстей / В.П. Болонкин, Т.В. Меленберг, И.В. Болонкин // Институт стоматологии. – 2007. – №3. – С. 54-56.
11. Бусыгин А.Т. Структура челюстных костей взрослого человека в норме и при некоторых патологических состояниях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.Т. Бусыгин. – М., 1963. – 56 с.
12. Ваннер Х. Концепция постэкстракционного ведения лунки. / Х. Ваннер // Новое в стоматологии. – 2011. – № 2. – С. 54 – 55.
13. Васильев А.Ю. Лучевая диагностика в стоматологии / А.Ю. Васильев, Ю.И. Воробьев, В.П. Трутень. – М: Медицина, 2008. – 170 с.
14. Васильев А.Ю. Оценка репаративной регенерации костной ткани челюсти с помощью микрофокусной рентгенографии в эксперименте / А.Ю. Васильев, И.М. Буланова, Н.Н. Мальгинов // Стоматология. – 2009. – № 4. – С. 24 – 27.
15. Вигдерович В.А. Прогнозирование результатов хирургического этапа дентальной имплантации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Вигдерович - М., 1991. – 25 с.
16. Визариус Т. Оптимизация успеха с Geistlich Bio-Gide. / Т. Визариус // Новое в стоматологии. – 2011. – № 1. – С. 74 – 76.
17. Воложин А.И. Использование мезенхимальных стволовых клеток для активации репаративных процессов костной ткани челюсти в эксперименте / А.И. Воложин, А.Ю. Васильев, Н.Н. Мальгинов // Стоматология. – 2010. – № 1. – С. 5-8.
18. Вольперт У.В. Заживление костных дефектов ветви нижней челюсти кроликов под биоинженерными конструкциями из титана и золотого сплава с ксеногенными мезенхимальными стволовыми клетками /

- У.В. Вольперт, О.О. Янушевич, А.С. Григорьян // *Стоматология*. – 2009. - № 1. - С. 4 - 9.
19. Вортингтон Д. Остеоинтеграция в стоматологии / Д. Вортингтон , Б. Ланг, В. Лавелле // Берлин: Квинтэссенция, 1994. – С. 15-38.
20. Гветадзе Р.Ш. Клинико-функциональное и биомеханическое обоснование ортопедических методов лечения больных в дентальной имплантологии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Р.Ш. Гветадзе - М., 2001. – 47 с.
21. Гветадзе Р.Ш. Сравнительная оценка процессов адаптации опорных тканей при ортопедическом лечении с использованием дентальных имплантатов по данным микроциркуляторных показателей / Р.Ш. Гветадзе, Е.К. Кречина, Е.М. Келенджеридзе // *Стоматология*. - 2008. - № 2. – С. 57-60.
22. Герасимов А.Н. Медицинская статистика: Учебное пособие / А.Н. Герасимов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 480 с.
23. Григорьян А.С. Экспериментальное исследование интеграции в костную ткань дентальных имплантатов с наноструктурированным нерезорбируемым покрытием стоматология / А.С. Григорьян, Т.К. Хамраев, А.К. Топоркова // *Стоматология*. – 2010. - № 4. – С. 8 - 12.
24. Григорьян А.С. Интеграция титановых имплантатов в дистракционный регенерат нижней челюсти кроликов / А.С. Григорьян, М.Б. Швырков Р.Г. Обьедков // *Стоматология*. – 2009. - № 4. – С. 28-33.
25. Гринхальс Т. Основы доказательной медицины / Т. Гринхальс. - М.: ГЭОТАР-мед, 2004. – 240 с.
26. Грудянов А.И. Клеточные технологии в пародонтологии / А.И. Грудянов, В.Л. Зорин, А.И. Зорина // *Стоматология*. – 2009. - № 1. – С. 71 – 73.
27. Гунько М.В. Остеопороз и дентальная имплантация / М.В. Гунько // *Стоматология*. – 2009. - № 6. - С. 73 – 78.

28. Гурин А.Н. Октакальций фосфат-прекурсор биологической минерализации, перспективный остеопластический материал / А.Н. Гурин, В.С. Комлев, И.В. Фадеева // *Стоматология*. - 2010. - № 4. - С. 57 – 59.
29. Гурин А.Н. Сравнительная оценка влияния различных остеопластических материалов на основе фосфатов кальция на заживление костных дефектов : дис. ... канд. мед. наук / А.Н. Гурин. - М., 2009. – 135 с.
30. Динкелакер В. Биологическая ширина вблизи имплантатов / Динкелакер В. // *Новое в стоматологии*. – 2010. - № 4. - С. 20-23.
31. Дойников А.И. Изменение макроскопического и микроскопического строения челюстных костей в связи с возрастом и потерей зубов: дис. ... д-ра мед. наук / А.И. Дойников. – М., 1967. – 213 с.
32. Евдокимов В.И. Подготовка медицинской научной работы : методическое пособие / В.И. Евдокимов – СПб.: СпецЛит, 2008. – 223 с.
33. Ерошин В.А. Определение степени подвижности дентальных имплантатов / В.А. Ерошин, А.С. Арутюнов, В.Е. Унанян // *Стоматология*. – 2009. - № 2. – С. 43 – 46.
34. Жданов Е.В. Опыт клинического применения FRP при проведении имплантологического и парадонтологического лечения / Е.В. Жданов, С.А. Путь, А.Ю. Февралёва // *Российский вестник дентальной имплантологии*. – 2005. - №1/2. – С. 76 – 85.
35. Жарков А.В. Направленная костная регенерация. Условия успеха. / А.В. Жарков // *Российский вестник дентальной имплантологии*. – 2007/2008. - №1/4(II). – С. 22 – 26.
36. Зицманн Н. Стоматологическая реабилитация с помощью дентальных имплантатов. Клиническое руководство / Н. Зицманн , П. Шерер пер. с англ. А.Островский . – М.: Азбука, 2005. - 133 с.

37. Иванов С.Ю. Применение бедной тромбоцитами плазмы для устранения дефектов мембраны Шнейдера, возникающих при операции синус-лифтинга / С.Ю. Иванов, Н.Ф. Ямуркова, А.А. Мураев // Стоматология. - 2010. - № 2. – С. 59 – 61.
38. Иванов С.Ю. Устранение дефектов альвеолярной части нижней челюсти методом сэндвич-пластики / С.Ю. Иванов, Н.Ф. Ямуркова, А.А. Мураев // Стоматология. - 2010. - № 2. – С. 49 -51.
39. Измерение стабильности имплантатов методом частотно-резонансного анализа: клинические аспекты. Дентал Таймс. - 2009. - №3. - С. 34-36
40. Киршнер Э. Термины немецкого происхождения в русской стоматологии и имплантологии / Э.Киршнер, М. Вихманн, С. Хекманн // Новое в стоматологии. - 2010. - № 1. - С. 52 – 55.
41. Киселёва Е.В. Перспективы использования стволовых клеток в реконструкции черепно-лицевого скелета / Е.В. Киселева, С.Е. Черняев, А.В. Васильев // Стоматология. – 2009. - № 4. – С. 77 – 81.
42. Козлова М.В. Атрофия альвеолярной кости при частичном и полном отсутствии зубов как фактор наличия остеопенического синдрома / М.В. Козлова, А.М. Панин, А.Ф. Бизяев // Российский стоматологический журнал. – 2008. - №2. – С. 42 – 44.
43. Корж А.А. Репаративная регенерация кости / А.А. Корж, А.М. Белоус, Е.Я. Панков. - М: Медицина, 1972. – 78 с.
44. Короткие имплантаты SHORT Implants. Дентал Таймс, 2010. - №3 – С. 24-26.
45. Кортазар Ф. Слизисто-десневая хирургия и пластическая хирургия пародонта / Ф. Кортазар // Новое в стоматологии. – 2010. - № 8. - С. 2 – 27.
46. Кречина Е.К. Динамика микроциркуляторных показателей в опорных тканях при ортопедическом лечении с использованием эндодонто-эндооссальных имплантатов / Е.К. Кречина, С.Д. Арутюнов, Р.Ш. Гветадзе // Стоматология. - 2008. - № 6. – С. 45-46.

47. Куб А. Стоматологическая реабилитация с использованием имплантатов и с учётом эстетических аспектов / Куб А., Хэйманн Дж. // Новое в стоматологии. - 2010. - № 8. – С. 32 -45.
48. Кузьминых И.А. Клинический опыт использования остеопластического материала Алломатрикс-имплант и фибрина, насыщенного тромбоцитами, при хирургическом лечении радикулярных кист челюстей / И.А. Кузьминых // Стоматология 2009.- № 1. – С. 51 – 53.
49. Кулаков А. А Зубная имплантация: основные принципы, современные достижения А.А. Кулаков - М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 152 с.
50. Кулаков А.А. Использование аутокостных трансплантатов с целью увеличения альвеолярных отростков и замещения костных дефектов челюстей при дентальной имплантации. / А.А. Кулаков, В.М. Королев, А.С. Караян // Стоматология – 2007. - № 2.- С. 30 – 33.
51. Кулаков А.А. Хирургические аспекты реабилитации больных с дефектами зубных рядов при использовании различных систем зубных имплантатов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.А. Кулаков - М., 1997. – 27 с.
52. Кулаков А.А Планирование и проведение этапа дентальной имплантации на основании компьютерного моделирования в сложных клинических ситуациях / А.А. Кулаков, С.Б. Буцан, И.И. Сухарский // Стоматология. – 2011. - № 2. - С.38-42.
53. Кулаков А.А. Интеграция имплантатов в костную ткань: теоретические аспекты проблемы стоматология / А.А. Кулаков, А.С. Григорьян, А.В. Архипов // Стоматология. – 2010. - № 5. – С. 4 – 8.
54. Кулаков А.А. Устранение критических костных дефектов с помощью биоинженерной конструкции на нерезорбируемой полимерной основе с использованием аутогенных мультипотентных стромальных клеток из

- жировой ткани / А.А. Кулаков, А.С. Григорьян, Е.В. Киселёва // Стоматология. – 2010. - № 3. – С. 9- 13.
55. Кулаков А.А. Процессы регенерации в костных дефектах при имплантации в них композиционного материала различной плотности на основе полилактида, наполненного гидроксиапатитом / А.А. Кулаков, А.С. Григорьян, Л.И. Кротова // Стоматология. – 2009. - № 1. – С. 17 – 24.
56. Кулаков А.А. Экспериментально-морфологическое исследование интеграции гибридного имплантационного материала в костную ткань / А.А. Кулаков, А.С. Григорьян, М.Р. Филонов // Стоматология. – 2009. - № 2. – С. 8 – 12.
57. Куцевляк В.Ф. Регенерация костной ткани в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии с использованием клеточных биотехнологий / В. Ф. Куцевляк, Ю. Е. Микулинский, Ю. Е. Микулинский // Стоматологический журнал : научно-практический журнал. - 2005. - № 4 . - С. 14 - 16.
58. Лаврищева К.И. Морфологические и клинические аспекты репаративной регенерации опорных тканей и органов. / К.И. Лаврищева, Г.А. Оноприенко . – М.: Медицина. -1996. -208 с.
59. Ломакин М.В. Новая система стоматологических остеоинтегрируемых имплантатов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.В. Ломакин - М., 2001. – 54 с.
60. Ломакин М.В. Непосредственная и отсроченная имплантация при реконструкции альвеолярной части нижней челюсти / М.В. Ломакин // Российский стоматологический журнал. – 2005, №4. – С.9-10.
61. Лосев Ф.Ф. Экспериментально-клиническое обоснование использования материалов для направленной регенерации челюстной костной ткани и дефектов различной этиологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ф.Ф. Лосев - М., 1998. – 63 с.

62. Лосев Ф.Ф. Хирургические технологии для восстановления альвеолярных отростков? Применение коротких и узких имплантатов. Необходимость или мода? / Ф.Ф. Лосев // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2007. - №. 3 – 4; 16 -23.
63. Лосев В.Ф. Костная пластика альвеолярного отростка с использованием направленной тканевой регенерации и операции поднятия дна гайморовой пазухи / В.Ф. Лосев // Стоматология. – 2009. - № 1. – С. 54 – 57.
64. Лысенко Л.Н. Остеогенез и возможности остеозамещения. / Л.Н. Лысенко // Клиническая имплантология и стоматология. – 2001 . - № 1 - 2. – С. 107 -111.
65. Майбородин И.В. Морфология прилежащих тканей десны после дентальной имплантации с применением препаратов фибрина. / И.В. Майбородин, И.С. Колесников, Б.В. Шеплев // Стоматология – 2009. - № 1.- С. 9 – 13.
66. Мак-Дрмотт Н. Синус-лифтинг как фактор риска развития несостоятельности имплантатов / Мак-Дрмотт Н., Сунг-Кианг Чуанг, Валерии Ву // Perio IQ. – 2007. - № 10. - С. - 72-83.
67. Малый А.Ю. Вопросы стандартизации исследований и протоколы ведения больных в стоматологии / А.Ю. Малый, Н.А. Титкина, Н.В. Бычкова // Стоматолог. – 2007. - №7. – С. 32 – 37.
68. Матвеева А.И. Применение периотест-метода для клинической эффективности дентальной имплантации / А.И. Матвеева, Р.Ш. Гветадзе // Стоматология.–1999. – №3. - С. 28-29.
69. Матвеева А.И. Комплексный метод диагностики и прогнозирования в дентальной имплантологии: дис. ... д-ра мед. наук / А.И. Матвеева - М., 1993. – 247 с.
70. Никольский В.Ю. Ранняя дентальная имплантация в клинической практике / В.Ю. Никольский, В.Ф. Попов // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2007/2008. - №1/4(I). – С. 66 – 71.

71. Никольский В.Ю. Аспекты оптимизации репаративного остеогенеза при ранней дентальной имплантации: Монография / В.Ю. Никольский, И.М. Федяев. – Самара: ООО ИПК «Содружество», 2006. – 150 с.
72. Никольский В.Ю. Хирургические аспекты применения коротких поверхностно-пористых дентальных имплантатов / В.Ю. Никольский, Л.В. Вельдякова // Стоматология. - 2011. - № 3. - С. 54-58.
73. Никольский В.Ю. Тенденция к облегчению имплантологического лечения и применение коротких винтовых имплантатов / В.Ю. Никольский, Л.В. Вельдякова // Стоматология. - 2010. - № 4. - С. 69-71.
74. Никулина О.М. Применение обогащённой тромбоцитами плазмы с остеопластическим материалом в комплексном лечении пародонтита (эксперим.- клинич. исслед.) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.М. Никулина. – М., 2010. - 24 с.
75. Олесова В.Н. Комплексные методы формирования протезного ложа с использованием имплантатов в клинике ортопедической стоматологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.Н. Олесова. – Омск, 1993. – 45 с.
76. Параскевич В.Л. Дентальная имплантология: Основы теории и практики / В.Л. Параскевич. - М., 2006. - 400 с.
77. Параскевич В.Л. Биология кости / В.Л. Параскевич // Современная стоматология. – 1999. - № 2. – С. 3 – 9.
78. Параскевич В.Л. Основные направления реконструктивной хирургии полости рта при полной адентии / В.Л. Параскевич // Актуальные вопросы стоматологической имплантации . – Минск, 1996. – С. 6 – 21.
79. Паслер Ф.А. Рентгенодиагностика в практике стоматолога / Ф.А. Паслер, Х. Виссер . – М.: 2007. – 351 с.
80. Пложер М. Аугментация гребня челюсти с помощью блочных трансплантатов аллогенных костных тканей / Пложер М., Шау И. // Новое в стоматологии. – 2010. - № 8. - С. 46 – 52.

81. Раад З.К. Обоснование применения балочной конструкции пластиночного имплантата при атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти / З.К. Раад, М.М. Соловьёв, А.П. Григорьянц // *Стоматология*. – 2009. - № 1. – С. 42 – 47.
82. Раздорский В.В. Эндосубпериостальные имплантаты в лечении пациентов с дефектами зубных рядов / В.В. Раздорский, М.В. Котенко, И.Г. Макарьевский, Л.Г. Волостнов // *Новое в стоматологии*. – 2010. - № 3. - С. 1-7.
83. Раздорский В.В. Субпериостальная экспресс-имплантация в лечении пациентов с адентией челюстей / В.В. Раздорский, М.В. Котенко, И.Г. Макарьевский // *Новое в стоматологии*. - 2010. - № 2. - С. 18-23.
84. Ревелл П.А. Патология кости / П.А. Ревелл. - М: Медицина; 1993. - 368 с.
85. Регирер С.А. Свойства и функции костных клеток: биомеханические аспекты / С.А. Регирер, А.А. Штейн, С.А. Логвенков // *Современные проблемы биомеханики: Вып.10. Механика роста и морфогенеза*. – М.:Изд-во МГУ, 2000. - С. 174-224.
86. Реннер П. Долгосрочная стабильность с системой имплантатов Ankylos. / П. Реннер // *Новое в стоматологии*. – 2011. - №1. - С. 51 – 56.
87. Робустова Т. Г. Плазма, обогащённая тромбоцитами, при костно-восстановительных операциях на челюстях / Т.Г. Робустова, И.П. Гребенникова // *Российский стоматологический журнал*. – 2005. - № 2. – С.19 – 22.
88. Ряховский А.Н. Периотестометрия и реопародонтография в оценке эффективности вантового шинирования при лечении пародонтита / А.Н. Ряховский, Н.К. Логинова, С.А. Котенко // *Институт стоматологии*. – 2007. - № 4. – С. 54.
89. Салеева Г.Т. Опыт применения метода направленной костной регенерации при атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти /

- Г.Т. Салеева, П.Н. Михалёв, З.И. Ярулина // Российский вестник дентальной имплантологии. - 2007/2008. - № 1-4. – С. 68-71.
90. Соловьёва Л.Г. Возможности плазмы, обогащённой тромбоцитами, при пластике дефектов челюстей / Л.Г. Соловьёва, А.И. Ушаков // Российский стоматологический журнал . – 2006. - №5. – С.12 – 15.
91. Сухарев Г.Т. Макро-микроструктура челюстей / Г.Т. Сухарев // Стоматология. – 1974. - №2. – С.29-32.
92. Федоровская Л.Н. Сравнительный анализ процесса заживления костных дефектов челюсти под воздействием различных пластичных материалов (экспериментально-морфологическое исследование) / Л.Н. Федоровская, А.С. Григорян, А.А. Кулаков // Стоматология. – 2001. - № 6. – С. 4-7.
93. Федоровская Л.Н. Экспериментально-клиническое обоснование применения хирургических методов увеличения объёма костной ткани альвеолярного отростка при ее атрофии на этапах зубной имплантации: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Н. Федоровская. - М., 2002 – 29 с.
94. Федяев И.М. Дентальная имплантация в условиях атрофии альвеолярных отростков челюстей / И.М. Федяев, В.Ю. Никольский, В.Ф. Попов // Стоматология. – 2008. - № 5. – С. 78-80.
95. Фурцев Т.В. Сравнительная оценка остеоинтеграции дентальных имплантатов из пористого никелида титана у здоровых пациентов и больных сахарным диабетом по данным периотестометрии. / Т.В. Фурцев, Г.Т. Салеева // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2007/2008. - №1/4(II). – С. 64 – 65.
96. Хавкина Е.Ю. Изучение стоматологического статуса пациентов клиники дентальной имплантологии по данным ортопантомографии и компьютерной томографии / Е.Ю. Хавкина, Л.Г. Журули, А.В. Кузнецов // Стоматология. - 2010. - № 5. – С. 45 – 48.

97. Хафизов Р.Г. Направленная тканевая регенерация в стоматологии / Р.Г. Хафизов, И.М. Андреев, И.Р. Хайдаров // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2007/2008. - №1/4(I). – С. 22 – 30.
98. Хобкек, Дж. А. Руководство по дентальной имплантологии: пер. с англ. / Дж. А. Хобкек, Р. М. Уотсон, Л. Дж. Дж. Сизн. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
99. Хэйланд М. Альтернатива CAD/CAM шаблонам для имплантации / М. Хэйланд // Новое в стоматологии. - 2011. - № 4. - С. 20 – 23.
100. Черняев С.Е. Влияние аллогенных и аутогенных мультипотентных стромальных клеток жировой ткани на регенерацию костной ткани дефекта угла нижней челюсти кролика / С.Е. Черняев, Е.В. Киселёва, А.С. Григорьян // Стоматология. – 2010. - № 1. – С. 23 – 26.
101. Чурилин П.Э. Эстетические конструкции на имплантатах / П.Э. Чурилин // Российский вестник дентальной имплантологии. – 2007/2008. - №1/4(I). – С. 52 – 54
102. Шарин А.Н. Адаптационно-компенсаторные изменения в структурных элементах зубочелюстной системы при частичной адентии и способы их устранения : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / А.Н. Шарин . - М., 2000. – 44с.
103. Шашмурина В.Р. Механизмы адаптации пациентов к протезам с опорой на имплантаты при полном отсутствии зубов на нижней челюсти : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / В.Р. Шашмурина. - М., 2008. – 38с.
104. Швырков М.Б. Клинические аспекты дистракционного остеогенеза / М.Б. Швырков // Российский стоматологический журнал. – 2002. - №1. – С. 18 – 20.
105. Шеллекенс Х. Обширная санация с использованием имплантатов Xive, открытый синус – лифтинг и формирование новой плоскости

- окклюзии / Х. Шеллекенс // Новое в стоматологии. - 2010. - № 8. – С. 24 – 27.
106. Шмидт Дж. Минимально инвазивная имплантация в эстетической зоне / Дж. Шмидт // Новое в стоматологии. – 2011. - № 2. - С. 56 – 59.
107. Шумский А.В. Обоснование применения обогащенной тромбоцитами плазмы в хирургическом лечении заболеваний пародонта/ А.В. Шумский // Уральский стоматологический журнал. - 2004. - №4. – С. 49-54.
108. Щепеткин И.А. Полипептидные факторы остеогенеза / И.А. Щепеткин // Успехи совр. биологии. - 1994. - т. 144. - вып.4.
109. Ямуркова Н.Ф. «Винирная» пластика альвеолярной части челюсти перед проведением стоматологической имплантации / Н.Ф. Ямуркова, С.Ю. Иванов, А.А. Мураев // Стоматология. – 2010. - № 2. – С. 43 – 48.
110. Ястребов А.П. Система крови и регенерация костной ткани / А.П. Ястребов, А.В. Осипенко – Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1990. – 124 с.
111. Aimetti M. Sinus grafting using autogenous bone and platelet-rich plasma: histologic outcomes in humans / M. Aimetti, F. Romano, C. Dellavia // Int. J. Periodontics Restorative Dent . – 2008. – № 28. – P. 585-591.
112. Alio J.L. Symptomatic dry eye treatment with autologous platelet-rich plasma / J.L. Alio, J.R. Colecha, S. Pastor // Ophthalmic Research. – 2007. – Vol. 39.- P. 124-129.
113. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants / E. Anitua // Int. J. Oral Maxillofac. Impl. – 1999. – Vol. 14. – P.529-535.

114. Anzarut A. Completely autologous platelet gel in breast surgery / A. Anzarut, C.R. Guenther, D.C. Edwards // *Plastic and reconstructive surgery*. – 2007. – Vol. 119 (4). – P. 1159-1166.
115. Blanes R.J. To what extent does the crown-implant ratio affect the survival and complications of implant-supported reconstructions? A systematic review / R.J. Blanes // *Clinical Oral Implants Research*. - 2009. – Vol. 20, № 2. – P.67-72.
116. Beirne U. Material choices for sinus lifts. Selected Readings / U. Beirne // *Oral Maxillofac. Surg.* - 1999. - Vol.6. – P. 1-20.
117. Breine, U. Reconstruction of alveolar jaw bone. An experimental and clinical study of immediate and performed autologous bone grafts in combination with osseointegrated implants / U. Breine, P. Branemark // *Scand. J. Plast. Restor. Surg.* – 1980. – Vol. 14, № 3 – P. 23-48.
118. Chausse L. Immediate loading of mandibular short implants with a complete prosthesis: 191 cases 8 years report / L. Chausse // *Clinical Oral Implants Research*. – 2009. – Vol.20, № 9. – P. 904 – 911.
119. Chung D.M. Factors affecting late implant bone loss: a retrospective analysis / D.M. Chung, T.J. Oh, J. Lee // *Int J Oral Maxillofac Implants*. - 2007. – Vol. 22, № 1. – P.117-126.
120. Collins T.A. Team management of atrophic edentulism with autogenous inlay, veneer, and split grafts and endosseous implants: Case reports / T.A. Collins, G.K. Brown, N. Johnson // *Quintessence Int.* – 1995. – Vol. 26. – P.79-93.
121. Degidi M. Wide-diameter implants: analysis of clinical outcome of 304 fixtures / M. Degidi, A. Piattelli, C. Lezzi // *Periodontoi.* – 2007. – Vol. 78. – P. 52-58.
122. Degidi M. Immediately loaded short implants: analysis of a case series of 133 implants. *Quintessence Int.* - 2007. – Vol 38, № 3.- P.193-201.

123. Ellis E. Biology of bone grafting / E. Ellis // Selected reading in oral and maxillofacial surgery. – 1991. – Vol. 2. – P. 1 – 28.
124. Essellente T. Survival rate of short implants in oral rehabilitation / T. Essellente, M. Piombino, A. Rossi // Clinical Oral Implants Research. - 2008.- Vol. 19, № 9.- P.938-943.
125. Everts P.A. The use of autologous platelet-leukocyte gels to enhance the healing process in surgery, a review / P.A. Everts, J.J. Jakimowicz, M. Van Beek // Surg Endosc. – 2007. – Vol.5. – P. 56-62.
126. Fagan M.C. Simultaneous augmentation of hard and soft tissues for implant site preparation using recombinant human platelet-derived growth factor: a human case report / M.C. Fagan, R.E. Miller, S.E. Lynch // Int J Periodontics restorative dent. –2008. – Vol. 28. – P. 37-43.
127. Felice P. Vertical ridge augmentation of the atrophic posterior mandible with inlay grafts: bone from the iliac crest vs. bovine anorganic bone / P. Felice, M. Esposito, G. Iezzi // Clinical Oral Implants Research. - 2009.- Vol. 20, № 9.- P. 864-865.
128. Froum S.J. Distraction osteogenesis for ridge augmentation: prevention and treatment of complications / S.J. Froum, E.S. Rosenberg, N. Elian // Int J Periodontics restorative dent. – 2008. – Vol. 28. – P. 3-345.
129. Fugazzotto P.A. Shorter implants in clinical practice: rationale and treatment results/ P.A. Fugazzotto // Int J Oral Maxillofac Implants. - 2008. – Vol. 23, № 3. – P. 487-496.
130. Gerard D. Effects of platelet-rich plasma at the cellular level on healing of autologous bone-grafted mandibular defects in dogs / D.Gerard, E.R. Carlson, J.E. Gotcher // Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. – 2007. – Vol. 65(4). – P. 721-727.
131. Gisakis I. Clinical and radiographic evaluation of seven implants / I. Gisakis, D. Zabarar, S. Bouboulis // Clinical Oral Implants Research 2009. – Vol. 20, № 9.- P. 932-933.

132. Glauser R. Periimplant soft tissue barrier at experimental one-piece miniimplants with different surface topography in humans: a light microscopic overview and histometric analysis / R. Glauser, P. Gottlow, CH Hammerle // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2008. – Vol. 5.- P. 44-51.
133. Grant B.T. Outcomes of placing short dental implants in the posterior mandible: a retrospective study of 124 cases / B.T. Grant, F.X. Pancko, R.A. Kraut // *J. Oral Maxillofac Surg.* - 2009. – Vol. 67, № 4. – P.713-717.
134. Hokugo A. Controlled release of platelet growth factors enhances bone regeneration at rabbit calvaria / A. Hokugo, Y. Sawada, R. Hokugo // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2007. – Vol. 64(3). – P. 1-5.
135. Hupp, J.R. Use of porose hydroxyapatite blocks for augmentation of atrophic mandibles / J.R. Hupp, S.J. Me Kenna // *J. Oral Maxillofac. Surg.* – 2009. – Vol. 46, № 7. - P.538-545.
136. Jovanovic S. Guided tissue regeneration around titanium dental implants / S. Jovanovic, H. Spiekermann, E. Richter // *Tissue integration in oral, orthopedic and maxillofacial reconstruction* / eds. W. Laney, D. Tolman. – Berlin: Quintessenz. – 1992. – Ch. 8. - P. 208 – 239.
137. Jovanovic S. Presentation at the Academy of osseointegration / S. Jovanovic. – Dallas, 1989. – 45 p.
138. Kassolis J.D. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: Case series / J.D. Kassolis , P.S. Rosen, M.A. Reynolds // *J PeriodontoI .* - 2008. – Vol. 71. – P. 1654-1661.
139. Landesberg R. Quantification of growth factors levels using a simplified method of platelet-rich plasma gel preparation / R. Landesberg, M. Roy, R.S. Glickman // *Oral Maxillofae Surg.* – 2007. – Vol. 58. – P. 297-300.

140. Lee C.W. The effects of length and width of implant on the immediate implant stability: a human cadaver study / C.W. Lee, H.C. Lee, S.J. Kim // *Clinical Oral Implants Research* . - 2009. – Vol. 20, № 9. – P. 915-916.
141. Lee D.W. Comparative histomorphometric analysis of extraction sockets healing implanted with bovine xenografts, irradiated cancellous allografts, and solvent-dehydrated allografts in humans / D.W. Lee, Pi S.H., S.K. Lee // *The International journal of oral & maxillofacial implants*. – 2009. – Vol. 24. – P. 609-615.
142. Lindeboom J.A. Influence of the application of platelet-enriched plasma in oral mucosal wound healing / J.A. Lindeboom, K.R. Mathura, I.H. Aartman // *Clinical Oral Implants Research*. –2007. – Vol.18(1). – P. 133-139.
143. Lozada J.L. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I – Background and processing techniques / J.L. Lozada, N. Caplanis, P. Proussaefs // *J Oral Implantol.*- 2007. – Vol.27 . – P.38-42.
144. Lynch S.E. The effects of short-term application of a combination of platelet-derived and insulin-like growth factors on periodontal wound healing / S.E. Lynch, G. Ruiz de Castilla, R.C.Williams // *J Periodontol* . – 1991. – Vol. 62. – P. 458-467.
145. Malo P. Short implants placed one-stage in maxillae and mandibles: a retrospective clinical study with 1 to 9 years of follow-up / P. Malo // *Clin Implant Dent Relat Res* .- 2007. – Vol. 9, № 1.- P. 15-21.
146. Marx R.E. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support its Use / R.E. Marx // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. - 2004. - Vol. 62. – P. 489-496.
147. Marx R.E. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt // *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. – 1998. – Vol. 85. – P.638-646.
148. Merli M. Vertical ridge augmentation with autogenous bone grafts:

- resorbable barriers supported by osteosynthesis plates versus titanium-reinforced barriers / M. Merli, M. Migani, M. Esposito // *The International journal of oral & maxillofacial implants.* – 2009. – Vol. 22. – P. 373-382.
149. Misch C.E. Short dental implant in posterior partial edentulism: a multicenter retrospective 6-year case series study / C.E. Misch, J. Steingra, E. Barboza // *J Periodontol.* - 2007. – Vol. 77, № 8. – P.1340-1347.
150. Morand M. The challenge of implant therapy in the posterior maxilla: providing a rationale for the use of short implants / M. Morand, T. Irinakos // *J Oral Implantol.* - 2007. – Vol. 33, № 5. – P.257-266.
151. Nedir R. A five-year study of short Straumann implants supporting fixed rehabilitations / R. Nedir, N. Nurdin, H. Gheddaf // *Clinical Oral Implants Research.* - 2008. – Vol. 19, № 9. – P. 927-930.
152. Nevins M. Human histologic evidence of a connective tissue attachment to a dental implant / M. Nevins, M. Camelo, J.L. Boyesen // *Int J Periodontics restorative dent.* –2008. –Vol. 28. – P. 111-121.
153. Nikolsky V. Saving Sufficiency Strategy in dental implantology / V. Nikolsky, A. Maksyutov // *Clinical Oral Implants Research.* - 2009 . – Vol. 20, № 9. – P. 912-925.
154. Omar O. Integrin and chemokine receptor gene expression in implant-adherent cells during early osseointegration / O. Omar, M. Lenneras, S. Svensson // *J Mater Sci: Mater Med .* - 2010. – Vol.1- P.1-12.
155. Paolantonio M. Immediate Implantation in Fresh Extraction Sockets. A Controlled Clinical and Histological study in Man / M. Paolantonio, M. Dolci, A. Scarano // *J. Periodontol.* – 2001. – Vol. 72, № 11. – P.1560 – 1571.
156. Plachokova A.S. The bone regenerative effect platelet-rich plasma in combination with osteoconductive in rat cranial defects / A.S. Plachokova, J. Van Den Dolder, P.J. Stoeltinga // *Clin Implant Dent Relat Res.* – 2009. – Vol. 17(3). – P. 305-311.

157. Rice D.H. Platelet-rich plasma in endoscopic sinus surgery / D.H. Rice // *Ear Nose and Throat Journal*. – 2006. – Vol. 85(8). – P. 516-518.
158. Rosenberg E.S. Sinus grafting using platelet-rich plasma - Initial case presentation / E.S. Rosenberg, J. Torosian // *Pract Periodontics Aesthet Dent*. - 2009. – Vol. 12 - P.843-850.
159. Sailer H.E. A new method of inserting endosseous implants in totally atrophic maxillae / H.E. Sailer // *J Craniomaxillofac Surg* . – 1989 . – Vol. 17. – P. 299-305.
160. Sarkar M.R. Bone formation in a long bone defect model using a platelet-rich plasma / M.R. Sarkar, P. Augat, S.J. Shefelbine // *Biomaterials*. – 2006. – Vol. 27. – P. 1817-1823.
161. Schulte W., Lukas D. The Periotest method. Poliklinik für Zahnärztliche Chirurgie und Parodontologie/ W. Schulte, D. Lukas // *Int Dent J*.– 1992.– № 42.– S. 433-440.
162. Schupbach P. The defense of the of the human periimplant mucosa: a histological study / P. Schupbach, R. Glauser // *Prosthet dent*. – 2007. – Vol. 97. – P.15-25.
163. Schwarz F. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early osseous integration at chemically modified and conventional SLA titanium implants. / F. Schwarz, M. Herten, M. Sager // *Clinical Oral Implants Research*. – 2007. – 18(4). – P. 481-488.
164. Sharan A. Maxillary sinus pneumatization following extractions: a radiographic study. / A. Sharan, D. Madjar // *International journal of oral & maxillofacial implants*. – 2008. – Vol. 23. –P. 48-56.
165. Simion M. Vertical ridge augmentation: available techniques and futures Trends / M. Simion // *Clinical Oral Implants Research*. - 2008 . – Vol.19, № 9 . – P. 842-843.
166. Stanford C.M. Surface Modification of Biomedical and Dental Implants and the Processes of Inflammation, Wound Healing and Bone

- Formation / C.M. Stanford // *Int J Mol Sci.*-2010.- Vol. 1. -P. 354-369.
167. Steigmann M. A bovine-bone mineral block for the treatment of severe ridge deficiencies in the anterior region / M. Steigmann // *The International journal of oral & maxillofacial implants.* – 2008. – Vol. 23. –P. 123-128.
168. Stephan E.B. Platelet derived growth factor enhancement of a mineral collagen bone substitute / E.B. Stephan, R. Renjen, S.E. Lynch // *J Periodontol.* -2008. – Vol.71. – P. 1887-1892.
169. Tambra T.R. Restorative Solution Made Easy / T.R. Tambra // *European Journal for Dental Implantologists.* - 2009. - Vol.5, № 3. - P. 84-90.
170. Tamimi F.M. Platelet-rich plasma enhances Human osteoblast-like cell proliferation and differentiation / F.M. Tamimi, T.Tetsu, T. Toshiyuki // *Journal of oral and maxillofacial surgery.* - 2008. –Vol. 63. - P. 362 – 369.
171. Tamimi F.M. A comparative study of 2 methods for obtaining platelet-rich plasma / F.M. Tamimi, S. Montalvo, I. Tresquerres // *Journal of oral and maxillofacial surgery.* – 2007. – Vol. 65(6). – P. 1084-1093.
172. Tamura K. The use of porous  $\beta$ -tricalcium blocks with platelet-rich plasma as an onlay bone graft biomaterial. / K. Tamura, S. Sato, M. Kishida // *Journal of perodontology.* – 2007. – Vol. 78(2). – P. 315-321.
173. Tatum O.H. Maxillary and sinus implant reconstruction / O.H. Tatum // *Dent Clin North Am.* - 1986. – Vol. 30. – P. 207-229.
174. Tozum T.F. Intentional replantation for a periodontally involved hopeless incisor by using autologous platelet-rich plasma / T.F. Tozum, H.G. Keceli, A. Serper // *Journal of oral and maxillofacial surgery.* – 2008. – Vol. 101(6). – P. 119-124.
175. Tsay R.C. Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites / R.C. Tsay, J. Vo, A. Burke // *Journal of oral and maxillofacial surgery.* - 2009. –Vol. 103. – P.521-528.

176. Urban I.A. Verticale ridge augmentation using guided bone regeneration (GBR) in three clinical scenarios prior to implant placement: a retrospective study of 35 patients 12 to 72 months after loading / Istvan A. Urban, Sascha A. Jovanovic // The International journal of oral & maxillofacial implants. – 2009. – Vol. 24. – P. 502-510.
177. Valencia S. Surface nanofeature effects on titanium-adherent human mesenchymal stem cells. / S. Valencia, C. Gretzer, L.F. Cooper // The International journal of oral & maxillofacial implants. – 2009. – Vol. 1. – P. 38-46.
178. Wang. H.L. ABC sinus augmentation classification / H.L. Wang, A. Katranji // Int journal periodontics restorative dent. – 2008. – Vol. 28. – P. 383-389.
179. Van Assche N. Prospective study on extra short dental implants supporting an overdenture in the edentulous maxilla / N. Van Assche, S. Michels, I. Naert // Clinical Oral Implants Research . - 2009 . – Vol. 20. - № 9. – P. 922 - 927.
180. Weibrich G. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration / G. Weibrich, T. Hansen, W. Kleis // Bone. – 2008. – Vol. 66(34). – P. 665-671.
181. Weibrich G. The Harvest Smart PReP system versus the Friadent-Schutze platelet-rich plasma kit / G. Weibrich, W.K.G. Kleis, R. Buch // Clinical Oral Implants Research. – 2008. – Vol. 14(2). – P. 233-245.
182. Wiltfang J. Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate: does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? / J. Wiltfang, K.A. Schlegel, S. Schultze-Mosgau // Clinical Oral Implants Research. – 2008 . – Vol. 16. – P. 213-218.
183. Woodell-May J.E. Producing accurate platelet counts for platelet –rich plasma: validation of a hematology analyzer and preparation techniques for

- counting / J.E. Woodell-May, D.N. Ridderman, M.J. Swift // *The journal of craniofacial surgery.* – 2007 . –Vol. 16. – P. 749 – 756.
184. Yamamichi N. Long-term evaluation of implant survival in augmented sinuses: a case series / N. Yamamichi, T. Itose, R. Neiva // *Int J Periodontics restorative dent.* –2008. –Vol. 28. – P. 163-169.
185. You T.-M. The effect of platelet-rich plasma on bone healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss: a pilot study in the dog tibia. - *Journal of oral and maxillofacial surgery.* - 2007. – Vol. 13. – P. 8-12
186. Zhou S. Age-related intrinsic changes in human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells and their differentiation to osteoblasts/ S. Zhou, J.S. Greenberger, M.W. Eperly // *Aging Cell.* - 2008. – Vol.7. - № 3. – P. 335-343.
187. Zoller J.E. Looking Back and Looking Forward. / J.E. Zoller // *European Journal for Dental Implantologists.* - 2008. – Vol. 4 . - № 3. – P. 30-35.
188. Zoller J.E. Cone-beam Volumetric imaging in Dental / J.E. Zoller, J. Neugebauer // *Oral and Maxillofacial Medicine.* – 2008. – Vol. 106. - P. 241-249.