

На правах рукописи

**БЕЛИЕВСКАЯ РОЗА РУДОЛЬФОВНА**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ОСТЕОГЕНОНА В ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

14.01.14 – «Стоматология»

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

Екатеринбург – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» и в Клинической стоматологической поликлинике Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский Государственный медицинский университет Росздрава».

**Научные руководители:**  
доктор медицинских наук,  
профессор  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Сельский Натан Евсеевич;**

**Сибиряк Сергей Владимирович.**

**Официальные оппоненты:**  
доктор медицинских наук,  
профессор  
доктор медицинских наук,  
профессор

**Харитоновна Марина Павловна;**

**Гилёва Ольга Сергеевна.**

**Ведущая организация:**

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава».

Защита диссертации состоится 25 февраля 2010 г. в «  » часов на  
..... п. 102.01,  
сшего  
инская  
льному

УГМА  
7, а с

**й В.В.**

### Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** Нормальное функционирование костной ткани обеспечивается балансом между взаимосвязанными процессами резорбции кости и ее формирования, неогенеза. Ремоделиция кости зависит от сбалансированной работы остеокластов и остеобластов, адекватной минерализации, и контролируется множеством факторов, как на системном уровне, так и локально, – гормонами, цитокинами, факторами роста, белками системы RANK/RANKL [Hill B., Orth R., 1998; Dogan E., Posaci C., 2002; Schoppet M. et al., 2002]. Нарушение метаболизма в костной ткани, преобладание процесса резорбции приводит к формированию остеопении и остеопороза, что сопровождается потерей опорной, защитной и депонирующей функций костной ткани [Glaser D., Kaplan F., 1997; Beikler Th., Flemmig Th., 2003].

Нормальное функционирование костной ткани особенно важно для быстрого восстановления кости и остеоинтеграции дентальных имплантатов, эффективного их функционирования [Beikler Th., Flemmig Th., 2003]. Не случайно, поэтому, нередко поднимается вопрос о необходимости так называемой фармакологической поддержки дентальной имплантации, то есть использовании препаратов, обеспечивающих ускорение восстановления костной ткани и остеоинтеграцию, повышение качества кости, особенно у пациентов с наличием остеопороза или его повышенного риска [Patel S., 1996; Beikler Th., Flemmig Th., 2003]. Экспериментальные исследования убедительно аргументируют правомерность использования различных регуляторов метаболизма в кости для повышения эффективности имплантации. В то же время клинические исследования довольно малочисленны.

Существует много фармакологических препаратов, обеспечивающих ингибирование процесса резорбции кости (кальцитонин, бисфосфонаты), активирующих минерализацию (соли кальция), формирование кости

(флюориды), или оказывающих полимодальное действие на резорбцию и костеобразование (витамин D, оссеин-гидроксиапатитные комплексы). Большинство из них эффективно используются в рамках фармакотерапии остеопороза и с профилактической целью [Моисеев В.С., 1996; Беневоленская Л.И., 1997; Castelo-Branco С., 1998]. С точки зрения имплантологии наибольший интерес представляют оссеин-гидроксиапатитные комплексы, представленные в России препаратом Остеогенон®, которые обеспечивают ускорение минерализации кости, активацию функции остеобластов, ингибирование остеокластов и, при этом, малотоксичны [Осипов А.К., 1996; Ruegsegger P. et al., 1995; Castelo-Branco С. et al., 1999].

**Цель исследования:** Оценить эффективность профилактического применения оссеин-гидроксиапатитного комплекса Остеогенон при дентальной имплантации и выяснить характер его влияния на показатели метаболизма в костной ткани.

**Задачи исследования:**

1. Изучить клиническую эффективность применения препарата «Остеогенон» в процессе подготовки больного к дентальной имплантации.
2. Изучить возможность использования периотестометрии для характеристики процесса остеинтеграции в условиях использования Остеогенона при дентальной имплантации.
3. Изучить маркеры кальций-фосфорного обмена и продукции кости (уровни кальция, фосфора, паратиреоидного гормона, С-концевых пропептидов коллагена типа I, остеокальцина) в сыворотке крови пациентов в группе сравнения («контроль») и основной группе, получавшей Остеогенон.
4. Изучить состояние системы OPG/RANKL – уровень сывороточного остеопротегерина (OPG) и сывороточного TRANCE (RANKL) у

пациентов в группе сравнения («контроль») и основной группе, получавшей Остеогенон.

**Научная новизна.** Впервые установлено, что развитие послеоперационных перимплантитов тесно сопряжено с нарушением кальций-фосфорного обмена. Установлено, что Остеогенон снижает частоту неблагоприятных исходов имплантации в 1,7 раза. Впервые проведена оценка влияния оссеин-гидроксипатитного комплекса (Остеогенон) при его профилактическом использовании в процессе предимплантационной подготовки на кальций-фосфорный обмен, содержание маркеров роста костной ткани – С-концевых пропептидов коллагена типа I и остеокальцина. Остеогенон обеспечивает повышение суммарного уровня кальция в сыворотке в случае, если он исходно снижен; обеспечивает индукцию синтеза неколлагеновых белков костного матрикса (остеокальцина) без существенного влияния на продукцию коллагена и на уровень С-концевых пропептидов коллагена типа I.

Впервые изучено влияние оссеин-гидроксипатитного комплекса (Остеогенон) при его профилактическом использовании в процессе предимплантационной подготовки на состояние системы регуляторных белков OPG/TRANCE и установлено, что Остеогенон изменяет функциональное состояние системы OPG/RANKL – снижает уровень OPG в сыворотке крови, но повышает содержание TRANCE, что отражает компенсаторную реакцию при изменении метаболизма костной ткани.

**Научно-практическая значимость работы.** Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения Остеогенона при дентальной имплантации, расширяют показания к использованию оссеин-гидроксипатитного комплекса Остеогенон, углубляют понимание механизмов фармакологического эффекта препаратов оссеин-гидроксипатитных комплексов.

Материалы диссертационной работы внедрены в клиническую практику хирургического отделения Клинической стоматологической

поликлиники ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», отделения имплантологии и костной пластики Косметологической лечебницы г. Уфы, отделения челюстно-лицевой хирургии ГУЗ Свердловская ОКБ № 1, отделения челюстно-лицевой хирургии ГКБ № 23 г. Екатеринбурга, а также в учебный процесс при чтении лекций и проведении практических занятий по фармакологии на кафедре фармакологии лечебного и стоматологического факультетов ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава».

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Использование препарата оссеин-гидроксиапатитного комплекса Остеогенон на этапе предимплантационной подготовки у пациентов с атрофией челюстей обеспечивает повышение эффективности дентальной имплантации и снижает число периимплантитов.
2. Информативной оценкой остеоинтеграции при дентальной имплантации является периотестометрия. Допплерография не является информативным методом оценки эффективности дентальной имплантации.
3. Выраженный клинический эффект профилактического использования оссеин-гидроксиапатитного комплекса Остеогенон в процессе предимплантационной подготовки обусловлен его регуляторным влиянием на метаболизм костной ткани: физиологической коррекцией содержания кальция в организме при его снижении, индукцией синтеза остеокальцина остеобластами, что сопровождается компенсаторным изменением активности системы OPG/RANKL.

**Апробация работы.** Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на ряде научных форумов: на Всероссийском симпозиуме «Новые технологии в стоматологии» (Уфа, 2003); Всероссийской конференции стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии» (Уфа, 2004); Всероссийской конференции стоматологов «Актуальные проблемы стоматологии и новые технологии в стоматологии» (Уфа, 2005); V Конференции иммунологов Урала (Оренбург, 2006); Всероссийской научно-практической конференции « Актуальные вопросы стоматологии» (Уфа, 2009).

Диссертация апробирована на совместном межфакультетском заседании сотрудников стоматологического факультета ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, из них одна – в периодическом издании, рекомендованном Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов докторских диссертаций.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 138 страницах, содержит 7 таблиц и 28 рисунков. Она состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 174 источника (37 отечественных и 137 зарубежных).

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Работа выполнена на клиническом материале. За период с 2005 по 2008 гг. нами обследовано и проведено лечение 151 пациента в возрасте от 20 до 67 лет с первичной и вторичной адентией: мужчин – 44 (29,1 %), женщин – 107 (70,9 %), с давностью потери зубов от 1 года до 25 лет.

Установка имплантатов чаще осуществлялась у пациентов при концевых дефектах зубного ряда – 78 (51,7 %), реже при отсутствии одного

зуба во фронтальном отделе – 20 (13,2 %) и в боковом отделе – 23 (15,2 %), при отсутствии двух и более зубов – 28 (18,5 %), и совсем редко при полном отсутствии зубов – 2 (1,3 %).

Проведена 151 операция с применением имплантатов «Endopore» (Канада) – 115 (28,3 %), «Titanium Fix» (Бразилия) – 292 (71,7 %). Количество установленных имплантатов преобладает на верхней челюсти – 234 (57,5 %), на нижней челюсти – 173 (42,5 %).

Всего было установлено 407 внутрикостных дентальных имплантатов. Семнадцати пациентам устанавливали имплантаты, восполняя дефект зубного ряда после проведенного ортодонтического перемещения, у 8 (47,1%) из них уровень кальция был ниже 2,0 ммоль/л.

Установлено 37 имплантатов 23 пациентам с диагнозом врожденная адентия.

Все пациенты, выбранные для проведения исследования, первоначально проходили традиционное обследование: сбор анамнеза; лабораторные исследования; анализ моделей челюстей и определение окклюзионных взаимоотношений; изучались прицельные внутриротовые снимки, ортопантограммы; проводили ультразвуковую доплерографию, компьютерную томографию; параллельно проводился забор крови для оценки маркеров метаболизма костной ткани.

Через 4–6 месяцев после установки имплантатов осуществляли контроль остеointеграции на аппарате «Периотест С».

В обследуемые группы не были включены пациенты с обострением хронического пародонтита; с декомпенсированным сахарным диабетом; злостные курильщики (более 20 сигарет в сутки); пациенты, принимающие иммуносупрессивные препараты; перенесшие лучевую терапию головы и шеи; наркоманы; беременные или кормящие грудью, а также пациенты с заболеванием крови, туберкулезом, с заболеваниями слизистой оболочки полости рта (хронический рецидивирующий афтозный стоматит, красная



волчанка, синдром Шегрена, синдром Бехчета), с неудовлетворительным уровнем самостоятельной гигиены полости рта.

Для оценки эффективности Остеогенона в качестве препарата “фармакологической поддержки” при дентальной имплантации было проведено контролируемое исследование, в котором соблюдалось открытое, последовательное (чередование) отнесение пациентов к группе сравнения или к основной группе (квазирандомизированный метод).

Группа сравнения включала 28 % мужчин – средний возраст ( $39,3 \pm 2,2$ ) года; 72 % женщин – средний возраст ( $41,0 \pm 1,4$ ) года. Основная группа включала 30 % мужчин – средний возраст ( $39,0 \pm 2,3$ ) года; 70 % женщин – средний возраст ( $43,0 \pm 1,5$ ) года.

Основная группа пациентов получала оссеин-гидроксиапатитный комплекс Остеогенон (Pierre Fabre, France) в профилактическом режиме в суточной дозе 1600 мг (по 800 мг утром и вечером) в течение 30 суток до хирургического вмешательства, которое производили не позднее, чем через двое – трое суток после завершения приема препарата (курсовая доза препарата составила 48000 мг).

Забор крови для исследования осуществляли из кубитальной вены, строго в утренние часы, натощак. Венозную кровь в объеме 10 мл помещали в пробирку VACUTAINER (BD), содержащую индуктор свертывания. Через 30 мин осуществляли центрифугирование на центрифуге Juan K 23 в течение 30 мин при 500 g. Аликвоты сыворотки переносили в пластиковые пробирки Errendorf 2.0 и хранили до использования при температуре минус 30 °C. В основной группе взятие крови производили за одни сутки до приема препарата. Повторный забор крови осуществляли спустя 30 суток после приема Остеогенона, за двое – трое суток до оперативного вмешательства. В группе сравнения взятие крови производили после аналогичного «периода ожидания», также за двое – трое суток до оперативного вмешательства.

Содержание суммарного уровня кальция и уровня фосфора оценивали стандартным методом.

Содержание паратиреоидного гормона (PTH), С-концевых пропептидов проколлагена типа I (CICP), остеокальцина, остеопротегерина (OPG) и TRANCE оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) (полуавтоматическая система «Labsystems»), используя коммерческие тест-системы «PTH DSL» (USA), «Metra™ CICP EIA KIT» (QUIDEL Corp., USA), «N-MID Osteocalcin ELISA» (Nordic Bioscience Diagnostics, Denmark), «Osteoprotegerin ELISA» (BIOMEDICA, Austria), «HumanTRANCE» (BenderMedSystems GmbH, Austria). Постановку метода осуществляли согласно рекомендациям фирм – производителей.

Статистическая обработка результатов произведена в рамках программного обеспечения «Statistica для Windows» (версия 6.0). Различия считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ . В процессе статистической обработки использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), критерий  $\chi^2$  для сравнения качественных признаков, критерий Холмогорова – Смирнова для характеристики характера распределения признаков, критерий Стьюдента для сравнения парных признаков.

Для определения состояния оставшихся зубов и высоты костной ткани в месте предполагаемой имплантации использовали рентгенологические и радиовизиографические методы исследования (использовали компьютерный радиовизиограф «TROFHY RADIOLOGIE», где главной частью радиологической системы является плоский сенсорный датчик размером 18мм · 24 мм и толщиной 5 мм). Время экспозиции для получения одного снимка находится в диапазоне от 0,04 до 0,20 секунд. Проведено 327 исследований. Однако применение рентгенологических и радиовизиографических методов в дентальной имплантологии является недостаточным, так как эти исследования дают весьма общее представление об интересующих структурах региона имплантации. Поэтому выполнить необходимые измерения без погрешностей, а также оценить степень плотности околоимплантатных костных структур до установки имплантатов

и в отдаленном периоде с использованием этих методов исследования не представляется возможным.

Для уточнения размеров костной ткани, топографии верхнечелюстных пазух и нижнечелюстного канала проводилась компьютерная томография на томографе «Philips» Mx 8000 Dual. Проанализированы 108 томограмм, выполненных в дооперационный период перед дентальной имплантацией. Следует отметить, что компьютерная томография с высокой степенью достоверности позволяет определить особенности архитектуры различных отделов челюстей. Для определения плотности кости были взяты за основу критерии, которые используются в клинике P.-I. Branemark и ориентированы на классификацию, включающую 4 типа качества кости.

Для оценки состояния гемодинамики в зоне дентальной имплантации до и после операции проводилась ультразвуковая доплерография. В результате обработки доплерограмм получали данные о линейной (максимальной систолической, средней, минимальной диастолической, конечной диастолической) и объемной скоростях кровотока в обследуемом участке. Из всех возможных показателей анализировалась средняя линейная скорость кровотока (см/с, Vas) и объемная скорость (мл/с, Qam), как наиболее информативные.

С помощью ультразвукового аппарата «Минимакс-Допплер-К» нами было обследовано 47 соматически здоровых пациента в возрасте от 18 до 45 лет в до- и послеоперационном периоде спустя 1, 5, 10, 30, 90 и 180 суток.

Исследования остеоинтеграции имплантатов проводились на аппарате «Periotest S 3218» через 4–6 месяцев, 1 и 2 года. Перитестометрия проведена 67 соматически здоровым пациентам в возрасте от 22 до 67 лет: 40 (59,7 %) женщинам и 27 (40,3 %) мужчинам, которым был установлен 151 имплантат: системы «Endopore» – 57 (37,8 %), «Titanium fix» – 94 (62,2%) имплантата.

Все пациенты были распределены по двум группам: сравнения и основную.

Из группы сравнения (75 пациентов) обследовано 32 человека (42,7 % от общего числа обследованных) – 20 (62,5 %) женщин и 12 (37,5 %) мужчин. Им установлено 65 имплантатов (43,1 % от общего числа установленных имплантатов).

Из основной группы, получавших препарат «Остеогенон», (76 пациентов) обследовано 35 человек (46,1 % от общего числа обследованных) – 20 (57,1 %) женщин и 15 (42,9 %) мужчин. Им установлено 86 имплантатов (56,9 % от общего числа установленных имплантатов).

### Результаты исследования и их обсуждение

Из 75 пациентов группы сравнения положительные результаты имплантации получены у 70 (93,3 %), неудачные исходы имплантации (развитие послеоперационного перимплантита) зарегистрированы у 5 (6,7%) пациентов. Из 120 установленных имплантатов 8 были удалены вследствие перимплантита. В группе из 76 пациентов, получавших Остеогенон, положительные результаты имплантации получены у 73 (96,1 %) человек, неудачные исходы имплантации были у 3 (3,9 %) пациентов. Из 131 установленных имплантатов 5 были удалены.

Таким образом, применение Остеогенона обеспечивало профилактический эффект, снижая частоту послеоперационных перимплантитов в 1,7 раза.

Суммарный уровень кальция (ионизированный и неионизированный) в “стартовой точке” исследования в группе сравнения и в основной группе составил  $(2,35 \pm 0,01)$  ммоль/л ( $p = 151$ ). Характер распределения признака оказался неравномерен ( $K-S$  критерий  $< 0,01$ ) у включенных в исследование пациентов. У 9,9 % обследуемых уровень сывороточного кальция составил 2,0 ммоль/л и ниже, что позволило ранжировать обследуемых (как в пределах группы сравнения, так и в пределах основной группы) на подгруппы с нормальным и сниженным уровнем кальция в сыворотке крови (таблица 1).

Таблица 1

**Распределение пациентов и их характеристика в зависимости от исходного уровня кальция в сыворотке крови**

Группы пациентов	Уровень Са, ммоль/л	Число пациентов		Мужчины		Женщины		Процент неудач при имплантации
		абс.	%	%	возраст, лет	%	возраст, лет	
Сравнения (n=75)	>2	67	89,3	31,3	39,5±2,3	68,7	41,9±1,3	0
	≤2	8	10,7	12,5	37,0±1,7	87,5	46,0±5,4	62,5 $\chi^2 = 35,4$ , P < 0,001
Основная (n=76)	>2	69	90,8	31,5	39,2±2,3	68,5	42,8±1,6	0
	≤2	7	9,2	14,3	24,0±1,7	85,7	45,6±5,7	42,8 $\chi^2 = 20,4$ , P < 0,001

Из таблицы 1 видно, что как в группе сравнения, так и в основной группе осложнения послеоперационного периода наблюдались исключительно в подгруппах пациентов с исходно низким уровнем кальция.

На рисунке 1 представлена динамика уровней сывороточного кальция и фосфора относительно исходных значений уровня кальция в группе сравнения и группе «Остеогенон».

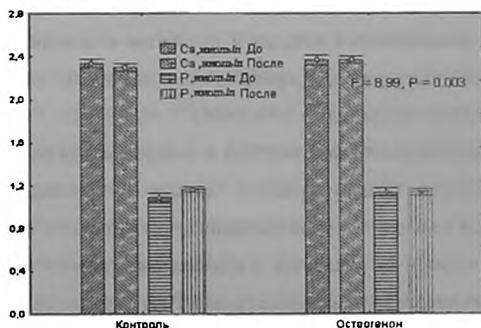


Рисунок 1 – Влияние Остеогенона на уровни кальция и фосфора в сыворотке крови (группа сравнения – Контроль, основная группа – Остеогенон).

Примечание – Здесь и далее результаты представлены, как  $M \pm$  доверительный интервал для  $\beta = 0,95$ .

Как в группе сравнения, так и у пациентов, получавших препарат, в подгруппе лиц с исходно нормальным уровнем кальция существенной динамики показателей не было. В подгруппах пациентов с исходно низким уровнем кальция закономерность была иная. Так, в группе сравнения исходный и конечный уровни кальция составили  $(1,92 \pm 0,01)$  и  $(1,95 \pm 0,07)$  ммоль/л соответственно, тогда, как в группе, получавшей препарат, –  $(1,90 \pm 0,04)$  и  $(2,21 \pm 0,06)$  ммоль/л ( $P = 0,008$ ). Обратная закономерность наблюдалась по отношению к суммарному содержанию неорганического фосфора в крови. Среди пациентов с исходно пониженным уровнем кальция, как в группе сравнения, так и в основной группе уровень сывороточного фосфора был выше, нежели его уровень у пациентов с нормальными значениями: для группы сравнения –  $(1,35 \pm 0,04)$  ммоль/л и  $(1,13 \pm 0,02)$  ммоль/л соответственно; для основной группы –  $(1,34 \pm 0,04)$  ммоль/л и  $(1,12 \pm 0,02)$  ммоль/л соответственно. В динамике наблюдения существенных изменений уровня фосфора в группе сравнения не было. В то же время, нарастание уровня сывороточного кальция у пациентов с исходно низким уровнем, получавших Остеогенон, сопровождалось значимым снижением уровня фосфата –  $(1,15 \pm 0,06)$  ммоль/л ( $P = 0,004$ ).

Уровень паратиреоидного гормона (PTH) в сыворотке был определен у 8 пациентов с исходно низким уровнем кальция и 17 пациентов с нормальным уровнем кальция в группе сравнения; у 7 пациентов с исходно низким уровнем кальция и 18 пациентов с нормальным уровнем кальция в группе, получавшей Остеогенон. Исходные уровни PTH в группе сравнения и в группе, получавшей Остеогенон, были идентичны и составили  $(13,70 \pm 0,50)$  пг/мл и  $(14,17 \pm 0,38)$  пг/мл соответственно. По окончании периода наблюдения существенных различий в содержании PTH в сыворотке также

выявлено не было – уровень РТН в группе сравнения составил  $(14,06 \pm 0,38)$  пг/мл, а в основной группе –  $(14,10 \pm 0,37)$  пг/мл.

Различная динамика уровня РТН была выявлена при сравнительном анализе у пациентов с исходно низкими и исходно высокими значениями сывороточного кальция. Исходное содержание РТН у пациентов с низкими уровнями сывороточного кальция было выше, нежели у пациентов с нормальным содержанием кальция, причем различия были статистически значимы –  $(15,6 \pm 0,77)$  ммоль/л и  $(12,8 \pm 0,48)$  ммоль/л,  $P_{LSD} = 0,007$  в группе сравнения, и  $(15,9 \pm 0,64)$  ммоль/л и  $(13,4 \pm 0,34)$  ммоль/л,  $P_{LSD} = 0,003$  в группе, которая впоследствии получала Остеогенон. В группе пациентов, получавших Остеогенон, среди лиц с исходно низким уровнем кальция наблюдалась отчетливая тенденция к снижению уровня РТН после приема препарата –  $(14,8 \pm 0,8)$  ммоль/л,  $P_{St} = 0,06$ . У пациентов с исходно нормальным уровнем кальция, а также в группе сравнения значимой динамики уровня РТН в плазме не отмечалось.

Исходное содержание С-концевых пропептидов проколлагена типа I (СICP) в сыворотке пациентов группы сравнения составило  $(139,1 \pm 14,6)$  нг/мл, в основной группе –  $(142,3 \pm 11,1)$  нг/мл. В динамике наблюдения не было выявлено статистически значимых различий между группами –  $(144,9 \pm 14,9)$  нг/мл и  $(143,3 \pm 12,0)$  нг/мл, а однофакторный дисперсионный анализ не выявил статистически значимого влияния профилактического введения препарата терапии на содержание СICP. Изолированный анализ динамики СICP в группе пациентов с исходно высоким и с исходно низким уровнем суммарного кальция также не выявил статистически значимых различий.

Исходный уровень остеокальцина в сыворотке крови составил в группе сравнения  $(9,27 \pm 0,67)$  нг/мл, в группе «Остеогенон» –  $(9,69 \pm 0,73)$  нг/мл (обследуемые группы были идентичны по исходным значениям). После окончания профилактического введения препарата уровень остеокальцина в сыворотке увеличился в 1,4 раза и составил  $(13,30 \pm 0,94)$  нг/мл ( $P_w = 0,001$ ). Уровень остеокальцина в сыворотке пациентов группы сравнения оставался

прежним и составил  $(9,46 \pm 0,71)$  нг/мл, что статистически значимо отличалось от уровня в основной группе ( $P_{LSD} = 0,001$ ).

Исследования, посвященные системе цитокинов (OPG, TRANCE) малочисленны и, поэтому, необходимо было установить исходные нормы содержания OPG и TRANCE в сыворотке крови. Содержание OPG в сыворотке ( $n = 80$ ) составило  $(0,11 \pm 0,01)$  нг/мл (колебания от 0,04 до 0,28 нг/мл). Содержание OPG было одинаковым у мужчин –  $(0,11 \pm 0,01)$  нг/мл ( $n = 22$ ) и у женщин –  $(0,11 \pm 0,01)$  нг/мл ( $n = 58$ ). Уровень OPG статистически значимо определялся ( $F = 4,72$ ;  $P = 0,03$ ) содержанием сывороточного кальция, – у лиц с низким содержанием кальция (2,0 ммоль/л и менее) он был выше –  $(0,13 \pm 0,06)$  нг/мл, в сравнении с уровнем его у лиц с высоким содержанием кальция –  $(0,11 \pm 0,04)$  нг/мл.

Уровень TRANCE составил  $(0,823 \pm 0,02)$  нг/мл (колебания от 0,47 до 1,23) нг/мл. Уровень TRANCE был выше у женщин –  $(0,86 \pm 0,02)$  нг/мл, (соотношение OPG/TRANCE составило  $0,13 \pm 0,01$ ), чем у мужчин –  $(0,71 \pm 0,03)$  нг/мл (соотношение OPG/TRANCE составило  $(0,17 \pm 0,01)$ , и фактор пола значимо определял дисперсию показателей ( $F = 5,95$ ;  $P = 0,018$ ). Несмотря на тенденцию к возрастанию содержания TRANCE у лиц с низким уровнем кальция –  $(0,88 \pm 0,05)$  нг/мл, существенной разницы между ними и лицами с высоким уровнем кальция –  $(0,80 \pm 0,02)$  нг/мл, выявлено не было. Расчет показал некоторое возрастание соотношения OPG/TRANCE в пользу первого у лиц с низким уровнем кальция –  $(0,16 \pm 0,02)$  нг/мл в сравнении с таковыми в противоположной подгруппе –  $(0,14 \pm 0,01)$  нг/мл. Уровни OPG и TRANCE в сравниваемых группах отражает таблица 2.



Таблица 2

**Динамика уровней OPG и TRANCE в группе сравнения и в основной группе пациентов, получавших Остеогенон**

Группы	Исходные значения, нг/мл		Значения в конце периода наблюдения, нг/мл	
	OPG	TRANCE	OPG	TRANCE
Сравнения	0,12 ± 0,01	0,79 ± 0,02	0,12 ± 0,01	0,83 ± 0,03
Основная	0,11 ± 0,01	0,84 ± 0,03	0,10 ± 0,01	0,88 ± 0,03

При проведении доплерографии исследования показали, что до операции линейная скорость кровотока в среднем составила  $(0,6800 \pm 0,0200)$  см/с, а объемная скорость –  $(0,0059 \pm 0,0200)$  мл/с. Обследование через одни сутки после введения имплантата показало изменение значений этих параметров –  $V = (0,91 \pm 0,02)$  см/с;  $Q = (0,0064 \pm 0,0200)$  мл/с. При проведении исследований спустя 5, 10, 30, 90 и 180 суток после операции было выявлено постепенное уменьшение линейной скорости кровотока. Так, через 5 суток после операции линейная скорость кровотока составила  $(0,85 \pm 0,02)$  см/с, через 10 суток –  $(0,81 \pm 0,02)$  см/с, через 30 суток –  $(0,75 \pm 0,02)$  см/с, через 90 –  $(0,73 \pm 0,02)$  см/с и через 180 суток –  $(0,68 \pm 0,02)$  см/с.

При определении объемной скорости спустя 5, 10, 30, 90 и 180 суток наблюдались аналогические изменения ( $Q$  через 5 суток –  $(0,0062 \pm 0,0200)$  мл/с, через 10 –  $(0,0061 \pm 0,0200)$  мл/с, через 30 –  $(0,0060 \pm 0,0200)$  мл/с, через 90 –  $(0,0059 \pm 0,0200)$  мл/с, через 180 суток –  $(0,0059 \pm 0,0200)$  мл/с). Значения объемной и линейной скорости кровотока на контрольной стороне в области интактных зубов составили соответственно:  $Q = (0,0059 \pm 0,0200)$  мл/с и  $V = (0,6800 \pm 0,0200)$  см/с.

При сравнении контрольных значений показателей с их значениями на стороне проведенной операции отмечается восстановление гемодинамики спустя 180 суток после внедрения имплантата.

По результатам исследования скорость кровотока изменяется от момента внедрения имплантата до полной остеоинтеграции и зависит в

макрососудах от содержания крупномолекулярных белков, в микрососудах – от агрегационной способности эритроцитов. Нарушение гемодинамики, связанное с дентальной имплантацией, нормализуется через 180 суток, как в группе сравнения, так и в основной группе, о чем свидетельствует недостоверная разница результатов между контрольной стороной челюсти и стороной, где проведена операция. Отсюда следует, что метод ультразвуковой доплерографии обладает диагностической ценностью и косвенно может служить показателем микроциркуляции слизистой оболочки в регионе имплантации. Однако при использовании оссеин-гидроксипапатитного комплекса в предоперационной подготовке существенной разницы в скорости кровотока нами не отмечено.

При проведении периотестометрии через 4 – 6 месяцев после установки имплантатов выявлено следующее: полная остеоинтеграция имела место у 63 пациентов, что составляет 94,1 % случаев, из них в основной группе значительную подвижность выявили у 1 пациента (показатель «Периотеста» +12), что составляет 2,8 % случаев; в группе сравнения у 3 пациентов степень подвижности «значительная» (от +20 до +23), что составляет 9,3 % (таблица 3).

Таблица 3

## Сравнение эффективности имплантации

Группы пациентов	Женщины		Мужчины		Установлено имплантатов		% неудач	Среднее значение параметра по t-критерию Стьюдента
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Сравнения (n=32)	20	62,50	12	37,50	65	43,05	9,30	-1,54
Основная (n=35)	20	57,14	15	42,86	86	56,95	2,80	-4,22

Удаление артефактных значений параметра «периотеста» позволило приступить к сравнению эффективности имплантации. Поскольку 99,8 % всех значений находилось в области отрицательных показателей, на которые нет стандартной шкалы, мы создали такую шкалу самостоятельно, разбив все 151 значение на 7 классов.

Большое число выборок позволяла сравнить средние значения параметра по t-критерию Стьюдента. Значение параметра составило минус  $4,22 \pm 1,66$ , в основной группе, и минус  $1,54 \pm 4,06$  в группе сравнения. Различие средних величин статистически значимо ( $t=5,5$ ;  $p<0,0001$ ). Следовательно, прочность прикрепления имплантата в основной группе существенно выше, поскольку среднее значение «степени подвижности» в ней гораздо более смещено в отрицательную область. Отметим также, что при сопоставимой численности групп вариативность параметра «периотеста» в группе сравнения статистически значимо выше: 4,06 против 1,66 – в опытной ( $F = 5,97$ ;  $p<0,0001$ ). Следовательно, в основной группе значения «периотеста» не только ближе к границе максимальной прочности остеointеграции имплантата, но и имеют гораздо более низкую межиндивидуальную вариацию, то есть, расположены существенно «плотнее».

Поскольку теоретическое распределение показателя «периотеста» известно не было, мы решили проверить различия групп при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни, «нечувствительного» к характеру вероятностного распределения данных. При этом различие положения групп на шкале «периотеста» подтвердилось: в основной группе медиана (числовая середина) «периотеста» составила – минус 4,22, а в группе сравнения – минус 1,54 ( $T_z=6,74$ ;  $p<0,0001$ ).

Поскольку значения «периотеста» могут быть интервально классифицированы по «классам приживляемости имплантата», мы осуществили их автоматическую классификацию в обеих группах и представили в виде трехмерного распределения (рисунок 2).

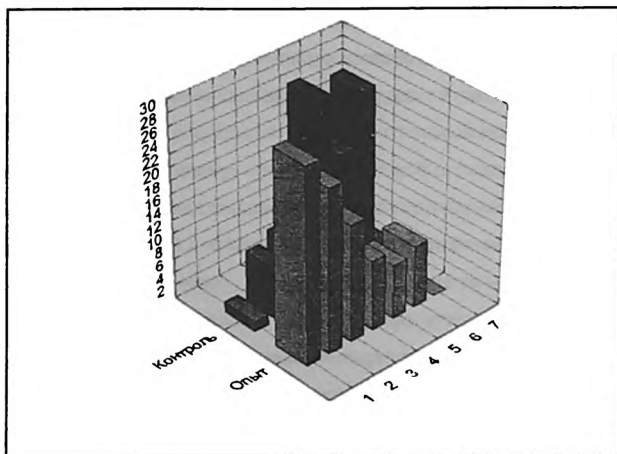


Рисунок 2 – Распределение значений «перитеста» по «классам приживляемости» в основной группе (опыт) и группе сравнения (контроль)  
Примечание – Числами с 1 по 7 указаны классы приживляемости имплантата. По оси ординат – процентное содержание объектов в каждом классе.

Как видно из рисунка 2, более 80 % всех значений в основной группе сосредоточены в первых четырех классах, последовательно убывая от 29 % в первом классе, до 9 % в шестом (данных, соответствующих седьмому классу, в этой группе вообще нет). В группе сравнения, как видно, все обстоит «с точностью до наоборот». Здесь более 80 % составляют случаи, когда параметр «перитест» относится к классам от 4-го до 7-го, а в классах с 3-го по первый содержится всего соответственно 9,4; 7,8 и 1,6 процента.

Различие формы этих распределений статистически высоко значимо ( $\chi^2=656$ ;  $p<0,0001$ ), а коэффициент ранговой корреляции Кендала ( $\tau$ ) между распределениями частот по классам составил всего  $-0,24$  ( $p>0,45$ ), что также подтверждает их полную несхожесть. С другой стороны, ранговая корреляция ( $\tau$ ) между распределением частот и «классом приживляемости» в

основной группе составила  $-0,90$  ( $p < 0,005$ ), то есть тесно с ней связана (чем выше «приживляемость», тем чаще это происходит). В группе сравнения  $r = 0,33$  ( $p > 0,29$ ) демонстрирует, что «приживляемость имплантата» и частота этого процесса здесь практически не связаны.

Таким образом, полученные результаты всех математико-статистических тестов недвусмысленно показывают, что в основной группе приживляемость имплантата статистически значимо выше, чем в группе сравнения.

В совокупности, полученные нами результаты свидетельствуют о целесообразности профилактического использования оссеин-гидроксиапатитных комплексов, которые обеспечивают физиологичную и «прицельную» модуляцию состояния костной ткани в предимплантационном периоде (рисунок 3).

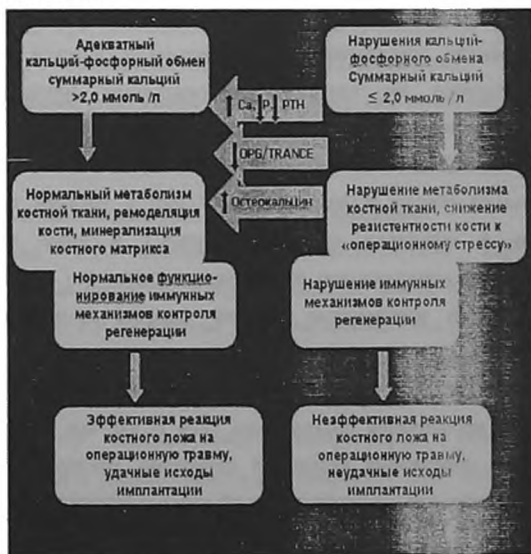


Рисунок 3 – Механизм профилактического действия Остеогена при дентальной имплантации

## ВЫВОДЫ

1. Профилактический прием Остеогенона в процессе предимплантационной подготовки обеспечивает снижение частоты послеоперационных перимплантитов и неудачных исходов в 1,7 раза (частота перимплантитов составила в группе сравнения 6,7 %, а при использовании «фармакологической поддержки» – 3,9%). Клиническая эффективность в сочетании с физиологическим характером влияния Остеогенона на кальций-фосфорный обмен и метаболизм в костной ткани обосновывает целесообразность его применения в процессе предимплантационной подготовки при дентальной имплантации.
2. Перитестометрия является объективным показателем остеоинтеграции дентальных имплантатов и может использоваться для оценки эффективности имплантации и ее фармакологической коррекции. Допплерография не является информативным методом оценки эффективности дентальной имплантации.
3. Неудачные исходы имплантации тесно сопряжены с нарушениями кальциевого обмена и наблюдаются у лиц с уровнем суммарного кальция в сыворотке крови 2,0 ммоль/л и ниже. Остеогенон обеспечивает нормализацию содержания кальция, что сопровождается реципрокными изменениями уровней фосфата и паратиреоидного гормона только у пациентов с исходно сниженным уровнем кальция. Остеогенон не влияет на продукцию костного матрикса (уровень С-концевых пропептидов проколлагена типа I), но, вне зависимости от исходного содержания кальция в организме, усиливает продукцию остеокальцина, что свидетельствует об интенсификации минерализации кости.
4. У лиц с низким уровнем кальция в сыворотке наблюдается компенсаторное возрастание уровня остеопротегерина (OPG) и

соотношения OPG/TRANCE. Остеогенон вызывает нарастание содержания TRANCE и снижение уровня OPG у лиц с низким уровнем кальция в сыворотке, что имеет компенсаторный характер и свидетельствует об интенсификации процессов остеогенеза.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предоперационная подготовка при дентальной имплантации должна включать лабораторные исследования, направленные на оценку состояния кальций-фосфорного обмена и метаболизма костной ткани. При низких уровнях кальция в крови следует провести фармакологическую поддержку, используя препараты гидроксипатитных комплексов (Остеогенон). Особенно это следует учитывать при дентальной имплантации у пациентов с врожденной адентией и после ортодонтического перемещения зубов.
2. Перитестометрию можно рекомендовать как информативный метод оценки остеointegrации.

#### Список опубликованных работ по теме диссертации:

1. Белиевская, Р.Р. Динамика рентгенологической картины при деструктивных процессах в периапикальных тканях после оперативных вмешательств / Р.Р. Белиевская, Р.Х. Чембарисова // Вопросы теоретической и практической медицины: тез. докл. региональной конф. – Уфа, 2003. – С. 79–81.
2. Белиевская, Р.Р. Ультразвуковая доплерография в оценке состояния гемодинамики в тканях полости рта пациентов до и после дентальной имплантации / Р.Р. Белиевская, М.М. Калимуллин // Актуальные проблемы стоматологии: матер. Всерос. конф. стоматологов. – Уфа, 2004. – С. 185–186.

3. Белиевская, Р.Р. Состояние гемодинамики тканей альвеолярного отростка до и после дентальной имплантации / Р.Р. Белиевская // Актуальные проблемы стоматологии: матер. Всерос. конф. стоматологов. – Уфа, 2004. – С. 195–196.
4. Белиевская, Р.Р. Трехлетний опыт внедрения имплантационной системы «Endopore» на базе КСП БГМУ / Р.Р. Белиевская, М.М. Калимуллин // Актуальные проблемы стоматологии: матер. Всерос. конф. стоматологов. – Уфа, 2005. – С. 170–172.
5. Белиевская, Р.Р. Система OPG/TRANSE у здоровых лиц / Р.Р. Белиевская, С.В. Сибиряк // «Иммунология Урала». – 2006. № 1 (5) – С. 152–153.
6. Белиевская, Р.Р. Результаты клинического использования дентальных имплантатов фирмы «Эндопор» на базе КСП БГМУ / Р.Р. Белиевская, Ф.З. Мирсаева // Матер. Всероссийского конгресса стоматологов. – Уфа, 2007. – С. 151–154.
7. Белиевская, Р.Р. Метаболизм костной ткани и эффективность дентальной имплантации. Профилактическое использование Остеогенона / Р.Р. Белиевская, Н.Е. Сельский, С.В. Сибиряк // «Пародонтология». – 2009. – № 1 (50). – С. 47– 52.
8. Белиевская, Р.Р. Использование Остеогенона в дентальной имплантации / Р.Р. Белиевская, Ф.З. Мирсаева // Актуальные вопросы стоматологии: матер. Всерос. конф. стоматологов. – Уфа, 2009. – С. 176–178.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗОВАННЫХ В ДИССЕРТАЦИИ**

ВДР (VDR) – рецептор витамина D

ИПФР (IGF) – инсулиноподобный фактор роста

КМГБ (BMP) – костный морфогенетический белок

КТ – компьютерная томография

КТРц (CTR) – ген рецептора кальцитонина

МКАТ – моноклональные антитела

ОП (OPG) – остеопротегерин

ПГЕ (PGE) – простагландин

ПТГ (PTH) – паратиреоидный гормон

ТРФ (TRAP) – тартрат-резистентная фосфатаза

ТФР (TGF) – трансформирующий фактор роста

ФДОК (ODF) – фактор дифференцировки остеокластов (RANKL)

ФНО (TNF) – фактор некроза опухолей

ADFR – стратегия контроля метаболизма кости

**БЕЛИЕВСКАЯ РОЗА РУДОЛЬФОВНА**

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ОСТЕОГЕНОНА В ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

14.01.14 – «Стоматология»

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**