

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 «10» часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.01, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Росздрава, по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, а с авторефератом на сайте академии www.usma.ru.

Автореферат разослан «21» января 2010 года.

Ученый секретарь совета
по защите докторских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Базарный 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 перитестометрии 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 периимплантитов тесно сопряжено с нарушением кальций-фосфорного обмена. Установлено, что Остеогенон снижает частоту неблагоприятных исходов имплантации в 1,7 раза. Впервые проведена оценка влияния оссеин-гидроксиапатитного 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-гидроксиапатитного 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-гидроксиапатитного комплекса Остеогенон, углубляют понимание механизмов фармакологического эффекта препаратов оссеин-гидроксиапатитных 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 межкафедральном 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 остеоинтеграции 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 Eppendorf 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 χ^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 «TROFNY 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 архитектоники различных отделов челюстей. Для определения плотности кости были взяты за основу критерии, которые используются в клинике Р.-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, V_{as}) и объемная скорость (мл/с, Q_{am}), 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. Периотестометрия 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 периимплантита) зарегистрированы у 5 (6,7%) пациентов. Из 120 установленных имплантатов 8 были удалены вследствие периимплантита. 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 периимплантитов 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 ($n = 151$). 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».

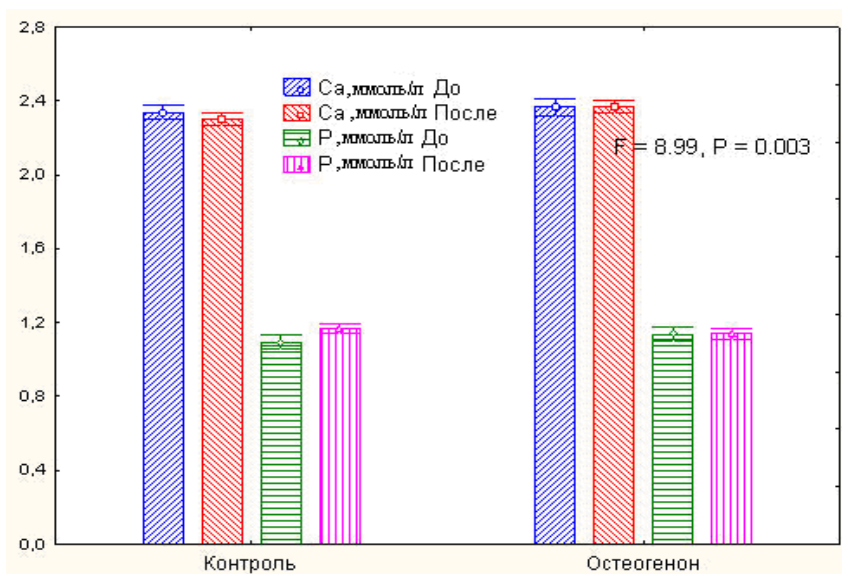


Рисунок 1 – Влияние Остеогенона на уровни кальция и фосфора в сыворотке крови (группа сравнения – Контроль, основная группа – Остеогенон).

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-гидроксиапатитного 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 остеоинтеграции 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).

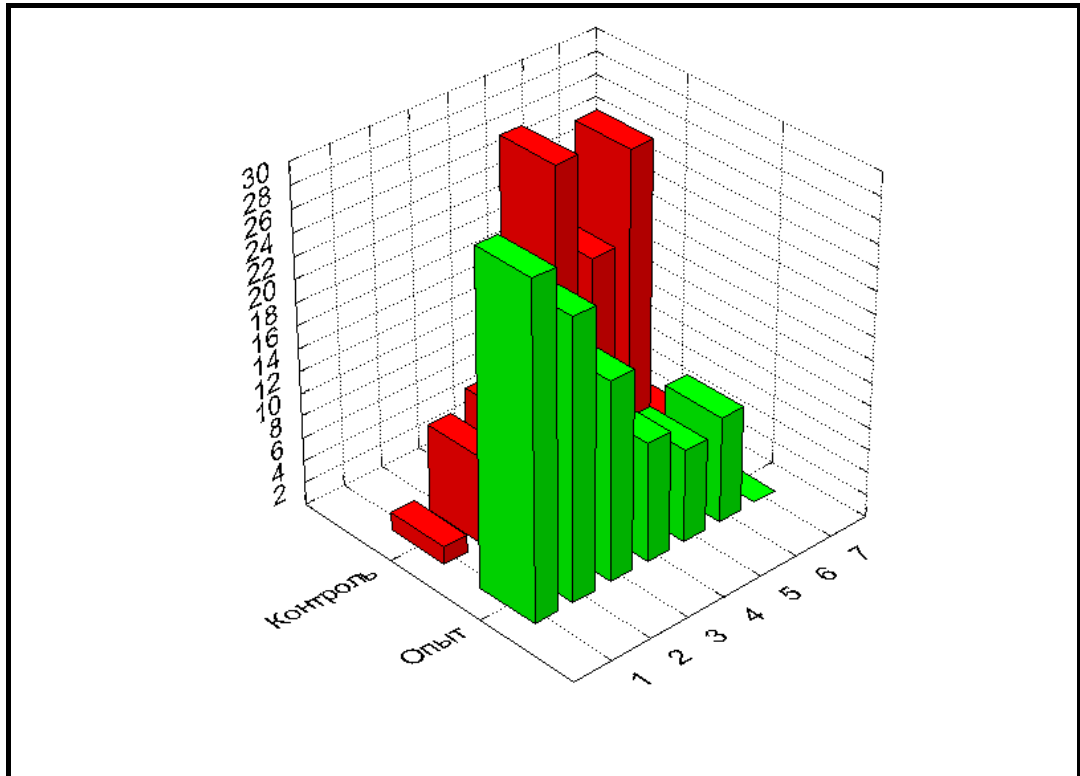


Рисунок 2 – Распределение значений «периотеста» по «классам приживляемости» в основной группе (опыт) и группе сравнения (контроль)
 Примечание – Числами с 1 по 7 указаны классы приживляемости имплантата.
 По оси ординат – процентное содержание объектов в каждом классе.

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 «периотест» 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 (τ) между распределениями частот по классам составил всего -0,24 ($p>0,45$), что также подтверждает их полную несхожесть. С другой стороны, ранговая корреляция (τ) 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 $\tau = 0,33$ ($p > 0,29$) 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 Остеогенона при дентальной имплантации

ВЫВОДЫ

1. Профилактический прием Остеогенона в процессе предимплантационной подготовки обеспечивает снижение частоты послеоперационных периимплантитов и неудачных исходов в 1,7 раза (частота периимплантитов 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. Периотестометрия является объективным показателем остеинтеграции 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. Периотестометрию можно рекомендовать как информативный метод оценки остеointеграции.

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