

На правах рукописи

КАЗИЕВА
Ирина Эльбрусовна

**КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ К
ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ИНГИБИТОРА РЕЗОРБЦИИ КОСТНОЙ
ТКАНИ НА ОСНОВЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ ФЛАВОНОИДОВ
ПРИ ДЕНТАЛЬНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ**

14.01.14 – Стоматология

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

Волгоград, 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Сирак Сергей Владимирович

Научный консультант:

доктор медицинских наук

Шетинин Евгений Вячеславович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ «Институт усовершенствования врачей Национального медико-хирургического Центра имени Н.И. Пирогова»

Балин Виктор Николаевич

доктор медицинских наук, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГКВБОУ ВПО «Военно-Медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

Иорданишвили Андрей Константинович

Ведущая организация:

ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства»

Защита состоится « » _____ 2014 г. в часов на заседании диссертационного совета Д 208.008.03 при ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России www.volgmed.ru

Автореферат разослан « » _____ 2014 года.

Учёный секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Вейсгейм Людмила Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Дентальная имплантация сегодня – довольно рутинная манипуляция, выполняемая в массовом порядке врачами-стоматологами. Как свидетельствуют данные литературы, метод дентальной имплантации стал ведущим при восполнении дефектов зубных рядов в ортопедической стоматологии, вместе с этим, в настоящее время недостаточно сведений об особенностях механизма остеоинтеграции при дентальной имплантации в условиях дефицита костной ткани (В.В. Коркин, 2011; А.А. Кулаков 2012, 2014; A.G. Richards, 2012). Имплантологические методы лечения в стоматологии все еще сопряжены с большим числом трудностей, в том числе - с проблемой совместимости различных материалов и биологическими тканями (Ю.С. Высочанская, 2011; С.Е. Misch, 2012).

К сожалению, широкому внедрению в стоматологическую практику дентальных имплантатов препятствует ряд факторов, среди которых и дороговизна имплантологических материалов, и сложность проводимых операций, и, пожалуй, самое главное, биологическая несовместимость, которая определяет в большей степени риск возникновения осложнений этой процедуры (С.А. Павлов, 2011; R.T. Perry, 2012).

Одними из наиболее эффективных путей устранения несовместимости имплантатов является: использование благородных или редкоземельных элементов (золото, платина, ниобий и др.) или покрытие имплантатов инертными материалами, изготовленными из различных сплавов и полимеров (Гончаров И.Ю., 2009; G.W. Thompson, 2008).

В самое последнее время появились работы (В.Ю. Никольский, 2007; Н.Н. Мальгинов, 2011; R.M. Kline, 2014), в которых предлагается воздействовать не на имплантационный материал, а на организм, в частности, на его реактивность, на способность тканей, окружающих имплантат, реагировать на имплантат как на родственный элемент, т.е. стимулировать процессы остеоинтеграции вокруг имплантата.

Такой подход в настоящее время рассматривается как один из наиболее перспективных. В качестве средств воздействия на окружающую ткань больше всего внимания уделяется остеотропным препаратам (солям кальция, фосфора, витаминам и др.). Однако эффективность этих препаратов не очень высока, а побочный эффект применения (как у бисфосфонатов, например) весьма значительный (С.Ю. Иванов, 2011; P.P. Robinson, 2012). Поэтому продолжают поиски новых, более эффективных и безопасных лечебно-профилактических остеотропных средств.

В современной дентистрии определенную популярность приобретают лечебные соединения из группы биофлавоноидов, которые обладают определенными остеогенными свойствами.

В связи с этим возникла необходимость исследовать их возможное лечебно-профилактическое действие в имплантологии, поскольку при дентальной имплантации значительно усиливаются атрофические процессы в костной ткани, причем из-за ускорения атрофии альвеолярных гребней повторное введение новых имплантатов зачастую становится невозможным технически. Процессы резорбции костной ткани частостей после операции дентальной имплантации и начала функциональной нагрузки, как правило, прогрессируют. Данные реакции затрудняют рациональное протезирование и ведут к сокращению сроков функционирования дентальных имплантатов.

Применение остеогенных препаратов, в том числе обладающих свойством ингибирования процесса резорбции костной ткани, представляется в этой связи достаточно перспективным профилактическим и лечебным направлением в дентальной имплантологии и стоматологии.

Цель исследования:

Повышение эффективности лечения больных с дефектами зубных рядов путем оптимизации условий остеоинтеграции при дентальной имплантации с помощью ингибитора резорбции костной ткани на основе растительных флавоноидов.

Задачи исследования:

1. В эксперименте на животных изучить механизм действия препарата «Остеохин», его влияние на минеральный обмен и метаболизм тканей челюстных костей.
2. Изучить влияние препарата «Остеохин» на процесс ремоделирования костной ткани.
3. Установить влияние нового остеотропного средства на процесс остеоинтеграции при внутрикостной дентальной имплантации по данным морфологических и гистохимических исследований.
4. Оценить активность ферментов ротовой жидкости и скорость саливации после дентальной имплантации на фоне приема препарата «Остеохин».
5. Дать клиническую оценку стабильности установленных имплантатов и степени атрофии альвеолярного гребня челюстей вокруг имплантатов в различные сроки наблюдения.
6. На основании проведенных исследований теоретически обосновать и разработать конструкцию дентального имплантата с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств для усиления процесса остеоинтеграции при дентальной имплантации.

Научная новизна

В эксперименте на животных и в клинических исследованиях у больных подтверждены остеотропные свойства препарата «Остеохин», содержащего растительные биофлавоноиды.

Впервые в эксперименте на животных показано, что новое остеотропное средство усиливает минерализацию костной ткани, снижает активность протеолиза и лизосомальных ферментов (кислой фосфатазы, катепсина D), повышает активность щелочной фосфатазы в кости, обеспечивая угнетение функции остеокластов и рост активности остеобластов.

Установлено, в группе с использованием препарата «Остеоген» образование зрелой костной ткани вокруг дентального имплантата происходило, в среднем, на 3 месяца быстрее, чем в контрольной группе, при этом в основной группе отмечено усиление пролиферации и уменьшение дегенеративных процессов в окружающей костной ткани.

Установлено, что применение препарата «Остеохин» по разработанной схеме существенным образом снижает количество осложнений после операции имплантации и протезирования на имплантатах в ближайшие и отдаленные сроки наблюдений.

Доказано, что «Остеохин» проявляет выраженные адаптогенные свойства, что подтверждается нормализацией уровня саливации, pH и ферментативной активности ротовой жидкости, снижением воспалительной реакции мягких тканей протезного ложа у больных.

Практическая значимость

В эксперименте и в клинической практике апробировано новое эффективное остеотропное средство «Остеохин», которое рекомендовано применять при дентальной имплантации для улучшения условий остеоинтеграции и при дальнейшем протезировании с опорой на имплантаты с целью профилактики атрофии альвеолярного гребня вокруг имплантатов. Определены лечебно-профилактические дозы и схемы назначения препарата при дентальной имплантации и при протезировании на имплантатах.

Установлено, что применение препарата «Остеохин» позволяет снизить уровень атрофии альвеолярного гребня на 35% по сравнению с контрольной группой, при этом стабильность имплантатов в основной группе позволяет начинать протезирование, в среднем, на 2 месяца раньше, чем в контрольной группе. Использование препарата «Остеохин» позволяет сократить сроки, необходимые для протекания процессов остеоинтеграции в костной ткани, уменьшить количество осложнений при протезировании с опорой на имплантаты. Разработанная конструкция дентального имплантата дает возможность внутрикостного введения лекарственных средств для купирования воспаления и усиления процесса остеоинтеграции.

Основные научные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Механизм остеотропного действия и оптимальная лечебно-профилактическая доза введения препарата «Остеохин».
2. Оценка уровня остеоинтеграции и стабильности дентальных имплантатов на фоне использования препарата «Остеохин».
3. Сроки начала функциональной нагрузки на установленные имплантаты в основной и контрольной группе.

Внедрение результатов исследования

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедрах стоматологии, хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, стоматологии детского возраста Ставропольского государственного медицинского университета.

Результаты исследования внедрены и используются в лечебной работе государственных и частных учреждений, в том числе стоматологической поликлинике №1 г. Ставрополя, стоматологической поликлинике г. Михайловска, стоматологических отделениях центральных районных больниц городов Буденновск и Ипатово Ставропольского края, в частных стоматологических клиниках «Фитодент» и «Полет».

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликованы 10 печатных работ, из них 9 – в изданиях, включенных в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание

ученых степеней доктора и кандидата наук, выполненных и опубликованных в соавторстве с Аругюновым А.В., Копыловой И.А., Мебонией Т.Т., Слетовым А.А., Сираком С.В. Материалы диссертации доложены на конференции «Современные проблемы амбулаторной хирургической стоматологии» (г. Ростов-на-Дону, 2010 г.), VII Всероссийском научном форуме с международным участием «Стоматология 2012» (г. Москва, 2012 г.), XI Научно-практической конференции стоматологов Ставропольского края «Актуальные проблемы стоматологии», (г. Ставрополь, 2013 г.), XV итоговой (межрегиональной) научной конференции студентов и молодых ученых (г. Ставрополь, 2014 г.); IV Открытой межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Ставрополь, 2014 г.).

Апробация диссертации проведена на расширенном заседании сотрудников кафедры стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета.

Личный вклад автора в исследование

Автором лично проведен научно-информационный поиск, анализ научной литературы по избранной теме. Вместе с научным руководителем определены цель и задачи исследования. Самостоятельно проведены все клинико-лабораторные исследования и лечение больных, экспериментальные исследования на животных. Самостоятельно проанализированы полученные данные, сформулированные в выводах и практических рекомендациях, проведена их статистическая обработка, оформлены таблицы и графики, написана диссертация. Диссертант принимал непосредственное участие в проведении доклинических, экспериментальных и клинических исследованиях остеотропного средства. Результаты оригинальных исследований зафиксированы в операционных протоколах, индивидуальных паспортах животных, картах больных. Статистическая обработка и анализ полученных данных выполнены автором самостоятельно. На основе полученных данных сделаны выводы и практические рекомендации.

Вклад в проведенное исследование составляет 100%. Авторский вклад в написание научных работ по теме диссертации – 90%.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 128 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, главы характеризующей материал и методы исследования, главы экспериментального исследования, 2 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Указатель использованной литературы включает 183 источника, из них 88 отечественных и 95 иностранных автора. Диссертация иллюстрирована 37 рисунками и фотографиями, содержит 12 таблиц. Диссертационное исследование выполнено на кафедре стоматологии Ставропольского государственного медицинского университета в рамках отраслевой научно-исследовательской программы №22 «Стоматология». Номер государственной регистрации: 01206865617.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленной цели и задач диссертационной работы проведен комплекс экспериментальных, клинических и лабораторных исследований. В эксперименте использовано 74 морских свинки и 9 беспородных собак.

На основании теоретического обобщения известных данных о веществах, которые влияют на процессы ремоделирования костной ткани, для изучения, в том числе экспериментальной и клинической апробации, выбран препарат «Остеохим». Краткая характеристика препарата. Состав и форма выпуска: активное вещество – 7-изопропоксиизофлавоон в таблетках по 0,2 г по 100 шт. в упаковке. Фармакологическое действие: «Остеохин» улучшает метаболизм костной ткани. Действующее вещество – иприфлавоон – одно из синтетических производных природных флавоноидов, которое подавляет повышенную активность остеокластов, за счет чего снижается интенсивность процессов костной резорбции и деминерализации, усиливается остеобластный остеопоз, что в конечном итоге подавляет прогрессирующее снижение массы костей при остеопорозе. Показание к применению: профилактика и лечение инволюционного остеопороза, дополнительно к терапии вторичного остеопороза, в том числе атрофии костной ткани челюстных костей при вторичной адентии.

Под клиническим наблюдением находилось 54 практически здоровых лица возрастом 45-64 лет с дефектами зубных рядов.

Все пациенты были разделены на три группы, контрольную и 2 основных, как показано в таблице 1. Первая группа – контрольная (14 человек) – пациенты с частичными дефектами зубных рядов, которым проводили протезирование винтовыми титановыми дентальными имплантатами ф. «Endure» (Россия)

Вторую группу составили пациенты с частичными дефектами зубных рядов, которым проводили протезирование титановыми винтовыми имплантатами ф. «Endure» (США), в этой группе пациентов применяли препарат «Остеохин» по схеме 1. Протезирование дефектов проводили по двухэтапной методике имплантации винтовых конструкций с дальнейшей фиксацией несъемных конструкций.

Таблица 1

Характеристика пациентов

Группы больных	Всего по группе	Распределение по полу		Распределение по возрасту	
		М	Ж	45-54	55-64
1 – контрольная («Endure»)	14	6	8	5	9
2 – имплантаты «Endure» + «Остеохин» по схеме 1	20	9	11	13	7
3 – имплантаты «Endure»+ «Остеохин» по схеме 2	20	8	12	12	8

Третью группу составили пациенты с частичными дефектами зубных рядов, которым проводили протезирование титановыми винтовыми дентальными имплантатами ф. «Endure» (США), в этой группе пациентов применяли препарат «Остеохин» по схеме 2. Протезирование дефектов проводили по двухэтапной методике имплантации винтовых конструкций с дальнейшей фиксацией несъемных конструкций.

Как видно из таблицы 1, распределение по полу среди пациентов приблизительно равномерное, возрастные параметры клинической группы находятся в пределах двух групп (по ВОЗ)– в возрасте от 45 до 64 лет.

Распределение больных по типам дефектов зубных рядов и виду протезов, которые применялись для протезирования дефектов зубных рядов с опорой на дентальные имплантаты, приведены в таблице 2. Как покрывная конструкция использовались металлокерамические и съемные протезы.

Таблица 2

Распределение больных по видам дефектов зубных рядов

Группы больных	Включенные дефекты		Дистально неограниченные	
	1-2 отсутств. зуба	Отсутствие более 3 зубов	Одно-сторон ние	Двух-сторон ние
1 – контрольная («Endure»)	2	3	4	7
2 –имплантаты «Endure» »+ «Остеохин» по схеме 1	3	4	5	6
3 –имплантаты «Endure»+ «Остеохин» по схеме 2	4	4	6	8
Всего	9	11	15	21

Схема использования препарата «Остеохин» во 2 и 3 группах больных.

Схема 1. Сразу после проведения операции дентальной имплантации и протезирования на имплантатах больным 2 группы назначали препарат «Остеохин» перорально 2 раза в сутки в дозировке 200 мг (1 таблетка) с первого дня вживления имплантата и на протяжении 2 месяцев, с повторением курса лечения дважды в год.

Схема 2. Сразу после проведения операции дентальной имплантации и протезирования на имплантатах больным 3 группы назначали препарат «Остеохин» перорально 4 раза в сутки в дозировке 400 мг (2 таблетки) с первого дня вживления имплантата и на протяжении 2 месяцев, с повторением курса лечения дважды в год.

Во всех группах через 6 месяцев, согласно традиционной методике двухэтапного протезирования на дентальных имплантатах, производили протезирование несъемными конструкциями. В группах 2 и 3 сразу же после протезирования (через полгода после вживления имплантатов) повторяли курс «Остеохин», согласно указанной выше методике.

Каждые полгода нахождения имплантата в альвеолярной кости курс применяли по вышеуказанной методике и в вышеуказанных дозировках.

Пациенты находились под наблюдением на протяжении нескольких лет. Оценку эффективности лечебно-профилактических мероприятий проводили на основании результатов клинического осмотра; рентгенограмм челюстей (через 2 недели, 1, 2, 3, 6 месяца, 1 и 2 года после имплантации); определение скорости саливации, pH, активности кислой фосфатазы и общей протеолитической активности ротовой жидкости (через 2 мес., 1, 2 и 3 года); пробы Шиллера-Писарева на слизистой оболочке протезного ложа (через 2, 6 мес., 1 и 2 года); показателя потери высоты альвеолярного гребня в области имплантатов (через 2 недели, 1, 2, 3 и 6 мес. после операции) и определение подвижности имплантатов (через 2 недели, 1, 2, 3, 6 мес. после операции и через 6, 12, 18 мес. после протезирования).

Материалы и методы экспериментальной части исследования. Для разносторонней оценки эффективности разработанных схем лечения проведены 3 серии эксперимента на животных: 2 серии на морских свинках и 1 серия на собаках.

Изучение остеотропного эффекта «Остеохина» при различных дозах введения препарата. Эксперимент проведен на 32 морских свинках, из которых 11 свинок составили контрольную группу, а 21 свинка – основную группу, которую разделили на 3 подгруппы в зависимости от дозы введения препарата: 200, 400 и 500 мг/кг массы тела животного. «Остеохин» вводили свинкам в виде водной суспензии зондом внутрижелудочно ежедневно, один раз в сутки, на протяжении 1 месяца. Животные контрольной группы получали в таких же количествах дистиллированную воду. После завершения исследования выполнялась эвтаназия (передозировкой 3% пентобарбитала натрия), мягкие ткани полости рта фиксировались посредством перфузии в 10% буферном формалине, введенном через сонные артерии. Челюстные кости выделялись и фиксировались в 10% нейтральном буферном растворе формалина в течение 4-7 дней. Полученные блоки челюстей деминерализовали в растворе равных частей 50 %-ной муравьиной кислоты и 20% цитрата натрия в течение 45 дней.

Изучение влияния «Остеохина» на состояние костной ткани нижней челюсти морских свинок после операции дентальной имплантации. Эксперимент проведен на 42 морских свинках, из которых 9 свинок составили первую - контрольную группу (интактные животные); 9 свинкам второй группы вводили ежедневно внутрижелудочно «Остеохин» в виде водной суспензии из расчета 300 мг/кг массы на протяжении 10 дней. У 24 свинок 3, 4 и 5 групп (по 8 свинок в каждой) под рауш-наркозом проводили операцию удаления центрального резца на нижней челюсти. Животным третьей группы в лунку удаленного зуба вводили пасту на основе гидроксиапатита кальция, четвертой и пятой групп – в лунку удаленного зуба вводили имплантат – штифт из сплава КХС. Крысам пятой группы устанавливали титановый имплантат «Endure» и с первого дня, аналогично группе 2, вводили 10 дней «Остеохин». Длительность эксперимента составила 2 недели. Животных выводили из эксперимента под наркозом тотальным кровопусканием из сердца, проводили забор крови, выделяли нижнюю челюсть вместе со штифтом, брали образцы костной ткани вокруг имплантата. Сыворотку крови и образцы костной ткани замораживали для дальнейших биохимических исследований.

Изучение процессов остеointеграции при внутрикостной имплантации у собак. В эксперименте на собаках изучали процесс репаративного остеогенеза в нижней челюсти после удаления зуба и процесс остеointеграции при внутрикостной имплантации. Контрольную группу (1 группа) составили 3 собаки, у которых удаляли по 2 клыка на нижней челюсти. Во второй группе (3 собаки) в лунки удаленных клыков сразу вводили искусственные имплантаты-штифты из титанового сплава BT-00, закрывали рану слизистым лоскутом и накладывали швы; животным третьей группы (3 собаки) аналогично устанавливали имплантаты и вводили с пищей ежедневно, в течение 2 месяцев, «Остеохин» 1 раз в сутки в дозе 300 мг/кг массы тела животных. Исследовали ткани нижней челюсти в области удаленных зубов (в первой группе) и вокруг имплантатов (2 и 3 группы) в разные сроки после операции: через 3, 6 и 12 месяцев. Забор материала проводился под эфирным наркозом, в каждом сроке – у 1 собаки из каждой группы.

Другие промежуточные сроки были исключены после изучения данных литературных источников – остеointегративные процессы, происходящие вокруг имплантатов наиболее информативны именно в эти сроки наблюдений.

Материал и методы гистоморфологического и гистохимического исследования. Образцы костной ткани после декальцинации заливали в целлоидин и парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином, аргирофильные волокна выявляли по Фугу, соединительнотканные волокна окрашивали по Ван Гизону, Бишу и Маллори. Нейтральные гликозаминогликаны определяли с помощью PAS-реакции с использованием методик контроля – ацетилирования, омыления, обработки срезов слюной. Субстанции, PAS-позитивная реакция которых подавлялась и предотвращалась ацетилированием и восстанавливалась омылением, относили к нейтральным гликозаминогликанам. Кислые гликозаминогликуронгликаны выявляли путем постановки реакции метакромазии с толуидиновым синим. Срезы окрашивали в 0,5% растворе специально подобранной сини в фосфатно-цитратном буфере, pH которого доводили до 2,7-3 после растворения красителя в течение 3-5 минут. Контрольный срез перед постановкой реакции метакромазии инкубировали в растворе ампулированной стрептококковой гиалуронидазы.

Материал и методы биохимических исследований. В сыворотке крови биохимическими методами определяли концентрацию кальция, неорганического фосфора и активность щелочной фосфатазы. В надсодочной жидкости приготовленных гомогенатов костной ткани нижней челюсти и бедренной кости определяли содержание белка методом Лоури, активность щелочной протеазы по расщеплению казеина при pH 7,6 и катепсина D – по расщеплению гемоглобина при pH 3,5, активность щелочной и кислой фосфатаз – по скорости гидролиза p-нитрофенилфосфата при pH 10,5 и 4,8 соответственно. Содержание кальция и фосфора определяли в кислотных экстрактах костной ткани с помощью наборов реактивов фирмы «Ollerus» (США).

Методика определения стабильности дентальных имплантатов. Кроме традиционных клинических исследований, применяемых при дентальной имплантации, использовали объективное исследование стабильности имплантатов, так, как именно стабильность имплантатов может свидетельствовать о плотности и структуре периимплантной зоны. Через определенный срок после операции (7, 14, 30, 60 суток, 3 и 6 месяцев) проводили исследование стабильности установленных имплантатов с использованием метода частотнорезонансного анализа (N. Meredith, 1997). Метод основан на регистрации резонансных электромагнитных колебаний имплантата и окружающей костной ткани при воздействии электромагнитного поля посредством намагниченного штифта от аппарата «Osstell mentor» (Швеция), устойчивость выражается в единицах коэффициента стабильности имплантата по шкале от 1 до 100. Отдаленные результаты этих опытов оценивали через 1 и 2 года с момента вживления имплантата (в среднем это составляло от 6 до 18 месяцев после протезирования несъемными конструкциями).

Методики рентгенологического исследования плотности костной ткани и определения степени атрофии альвеолярных гребней челюстей. Цифровая ортопантомография выполнялась на аппарате «Planmeca Proscan» по стандартной методике с распределением визуализируемых структур по величине отображения в пропорции от 1:1,2 до 1:1,75. При анализе анатомо-топографических особенностей строения верхней и нижней челюстей по ортопантомограммам проводили измерения в переднем и боковых отделах зубных рядов и беззубых участков альвеолярного

гребня. На верхней челюсти в переднем отделе измеряли расстояние от вершины альвеолярного гребня (на беззубом участке) или от вершины межзубной перегородки (при наличии зубов) до нижнего края грушевидных отверстий, а в области премоляров и моляров - до нижней границы верхнечелюстной пазухи. В переднем и боковых отделах зубного ряда нижней челюсти определялось расстояние от вершины альвеолярного гребня или вершин межзубных перегородок до нижнего края нижней челюсти.

Статистическая обработка полученных данных. Поскольку полученные данные не подчиняются распределению по нормальному закону (из-за небольшого размера исследуемой выборки), дисперсии групп не равны между собой и сильно различаются, то условия для применения *t*- критерия Стьюдента не выполняются. В этой связи использовались непараметрические критерии, альтернативные критерию Стьюдента: χ^2 - критерий Пирсона, *U*-критерий Манна-Уитни и метод ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Экспериментальное изучение свойств препарата «Остеохин» при различных дозах его введения. Результаты первого эксперимента на морских свинках показали, что изучаемый препарат «Остеохин» активно влияет на минеральный обмен и метаболизм костной ткани скелета, в частности бедренной кости. Введение «Остеохина» вызывает рост активности щелочной фосфатазы, как в кости, так и в сыворотке крови морских свинок (в дозе 500 мг/кг – $p < 0,05$), что свидетельствует об активизации остеогенеза за счет усиления функции остеобластов. В то же время под влиянием «Остеохина» (начиная с дозы 400 мг/кг) снижается активность кислой фосфатазы в кости, что указывает на угнетение функции остеокластов. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о снижении активности катепсина D в кости (в дозе 500 мг/кг – $p < 0,05$), на основании чего можно также судить о торможении процесса резорбции костной ткани, так как катепсин D расщепляет белки органического матрикса кости.

Таким образом, «Остеохин» влияет на процесс ремоделирования костной ткани, усиливая процессы формирования кости и замедляя процессы ее резорбции. Введение «Остеохина» в дозе 400 мг/кг и 500 мг/кг достоверно снижает уровень кальция в крови, что может быть следствием мобилизации кальция из крови в кость. Этот факт подтверждается достоверным увеличением минеральной плотности бедренной кости (рис. 1), при введении «Остеохина» в дозах 400 мг/кг и 500 мг/кг ($p < 0,05$). Определяется также тенденция к росту содержания фосфора в сыворотке крови, по-видимому, за счет повышения активности щелочной фосфатазы. Ежедневное введение различных доз «Остеохина» приводило к достоверному снижению суммарного белка в кости нижней челюсти, что может свидетельствовать об уменьшении органической части кости (рис. 2). Наибольшее снижение количества белка отмечается при ведении препарата в дозе 500 мг/кг массы животных. Уменьшение количества белка еще раз может свидетельствовать об увеличении степени минерализации кости. Хотя есть данные и о том, что препарат может стимулировать коллагенез.

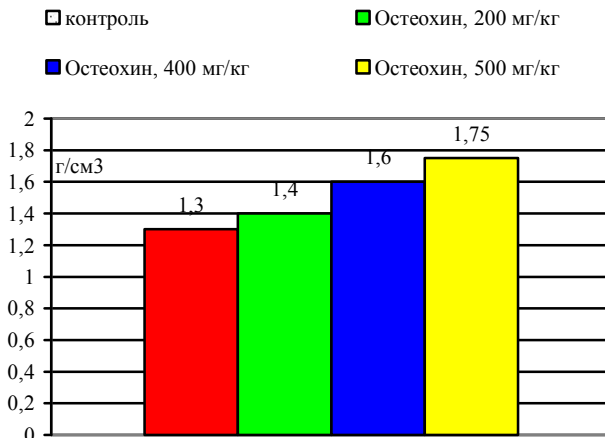


Рис. 1. Влияние «Остеохина» на минеральную плотность бедренной кости морских свинок

Проведенные исследования позволили определить основные механизмы остеотропного действия нового препарата и оптимальную лечебно-профилактическую дозу введения «Остеохина» – 400 мг/кг массы тела.

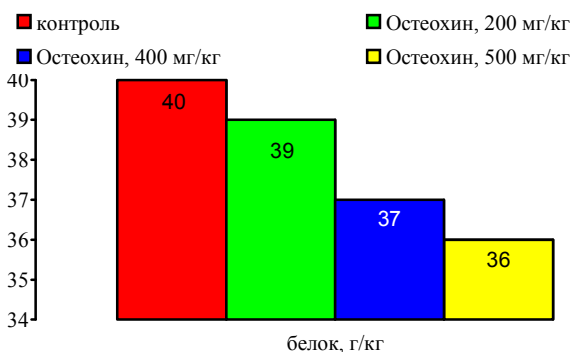


Рис. 2. Влияние «Остеохина» на содержание белка в костной ткани нижней челюсти морских свинок

Влияние «Остеохина» на состояние костной ткани нижней челюсти экспериментальных животных при внутрикостной дентальной имплантации. Во второй серии эксперимента у морских свинок изучено влияние «Остеохина» на состояние костной ткани нижней челюсти. Введение «Остеохина» свинкам в течение 10 дней (группа 2) вызывает достоверное увеличение активности щелочной фосфатазы, причем определяется выраженная тенденция к снижению активности кислой фосфатазы и катепсина D и росту содержания кальция в нижнечелюстной кости, что подтверждает остеотропные эффекты изучаемого средства.

При введении в лунку удаленного зуба биосовместимого материала на основе гидроксиапатита кальция (группа 3) активность ферментов и содержание

кальция и фосфора в кости нижней челюсти практически не изменяется, определяется только слабая тенденция к росту активности щелочной фосфатазы, что свидетельствует о невысокой активизации остеогенеза в области удаленного зуба.

Введение в лунку удаленного зуба инородного тела, каким является имплантат из кобальт-хромового сплава (группа 4), приводит к значительным изменениям метаболизма костной ткани вокруг имплантата: усиливается резорбция кости за счет повышения активности остеокластов, на что указывает рост активности кислой фосфатазы ($p < 0,05$), и распада белкового матрикса кости (рост активности катепсина D и содержания белка ($p < 0,05$)); снижается степень минерализации кости, о чем свидетельствует уменьшение содержания кальция и фосфора.

Применение в течение 10 дней «Остеохина» при дентальной имплантации с использованием имплантатов ф. «Endure» у морских свинок (группа 5) нивелирует все изменения в кости, вызванные постановкой имплантата. Практически до уровня значений у интактных животных (группа 1) снижается активность кислой фосфатазы, катепсина D, содержания белка в кости вокруг имплантата, повышается уровень кальция и фосфора. При этом определяется достоверный рост активности щелочной фосфатазы, что свидетельствует об активизации остеогенеза вокруг имплантата. То есть применение Остеохина позволяет не только предотвратить негативные последствия имплантации с использованием разных по биосовместимости материалов, но и создать оптимальные условия для успешной остеоинтеграции.

Проведенные исследования на лабораторных животных (морских свинках) с целью изучения остеотропного действия препарата позволяют с полной уверенностью заключить, что «Остеохин» стимулирует остеобласты (увеличение активности щелочной фосфатазы) и угнетает остеокласты (снижение активности кислой фосфатазы, общей протеолитической активности). Результатом такого действия препарата является его способность стимулировать остеогенез.

Эти факты позволяют заключить, что препарат «Остеохин» обладает значительными остеостимулирующими свойствами, что позволяет рекомендовать его в качестве остеопротектора при операции дентальной имплантации.

Результаты гистоморфологических исследований репаративного остеогенеза вокруг имплантата на нижней челюсти. Сравнивая результаты гистоморфологического и гистохимического исследований на собаках, мы старались получить возможную информацию о ходе репаративного остеогенеза, а также о влиянии остеотропных препаратов, вводившихся парентерально.

Исследование процессов остеогенеза в кости нижней челюсти после удаления зубов (1-я группа - контроль). Через 3 месяца после удаления зуба препараты представляли собой костную ткань нижней челюсти животного с окружающими ее мягкими тканями. В костных лунках располагались зубы. Слизистая оболочка десны была покрыта на всем протяжении многослойным плоским неороговевающим эпителием, который в виде тонкого слоя уходил вглубь костной лунки вплоть до корня зуба. В области корней зубов располагалась волокнистая соединительная ткань в виде плотных пучков, содержащая фиброциты. Ткань нижней челюсти была построена из пластинчатой костной ткани. Подслизистый слой десны представлен волокнистой соединительной тканью, при окраске по Фулу в нем выявлялись грубые, неравномерно утолщенные аргирофильные волокна. Далее располагались тонкостенные умеренно полнокровные сосуды, тут же находились единичные фибробласты и гистиоциты.

Пульпа сохранившихся зубов была построена из очень нежной, рыхлой соединительной ткани, в ней располагались гистиоциты, фибробласты и макрофаги, большое количество тонкостенных сосудов, стенка которых была построена из одного слоя клеток эндотелия и нежноволокнистой субэндотелиальной соединительной ткани. По краю пульпы - слой одонтобластов.

Интенсивность окраски диффузно располагающихся ШИК-положительных веществ в пульпе умеренная, метахроматически окрашивающиеся вещества в основном определялись по краю пульпы в слое одонтобластов. В подслизистом слое десны выявлено значительное количество диффузно располагающихся ШИК-положительных веществ, метахроматически окрашивающиеся вещества определялись лишь в базальном слое эпителия и вокруг сосудов подслизистого слоя. Через 6 месяцев костная лунка в области удаленных зубов заполнена грубоволокнистой соединительной тканью, образующей короткие пучки, между ними располагались единичные фибробласты и гистиоциты. Следовательно, при удалении зуба (через 3 и 6 месяцев) костная лунка полностью заполняется грубоволокнистой соединительной тканью со стороны десны, сверху костная лунка покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием. Интенсивность окраски диффузно располагающихся ШИК-положительных веществ умеренно выражена. Метахроматически окрашивающиеся вещества не определяются.

Изучение процессов остеointegrации в кости нижней челюсти после имплантации штифтов из титанового сплава ВТ-00 (2-я группа). С целью изучения остеогенеза в кости нижней челюсти проведено гистологическое исследование препаратов нижней челюсти с окружающими мягкими тканями через 3, 6 и 12 месяцев после имплантации штифтов из титанового сплава ВТ-00. Как видно на рисунке 3, через 3 месяца после имплантации штифтов из титанового сплава ВТ-00 вокруг штифта циркулярно располагается пластинчатая костная ткань однородного строения, полностью заполняющая костную лунку, интенсивность окрашивания в ней диффузно располагающихся ШИК-положительных веществ очень умеренная. Метахроматически окрашивающиеся вещества не определяются. Вокруг новообразованной костной ткани располагается волокнистая соединительная ткань десны, покрытая сверху многослойным плоским неороговевающим эпителием. Аргирофильные волокна в мягких тканях десны неравномерно утолщены, фрагментированы, отмечается их гипераргия. Вокруг штифта располагается рыхлая соединительная ткань и тонкостенные полнокровные сосуды, интенсивность окрашивания диффузно располагающихся ШИК-положительных веществ умеренная (рис. 3). Через 6 месяцев после имплантации штифтов из титанового сплава ВТ-00 в препаратах вокруг имплантата наблюдалось кольцообразное развитие пластинчатой костной ткани с единичными остеокитами в полости по краю, а также разрастание нежной волокнистой соединительной ткани с полнокровными тонкостенными сосудами. Интенсивность окрашивания диффузно располагающихся ШИК-положительных веществ умеренно выражена. Метахроматически окрашивающиеся вещества не определялись. Вокруг располагались мягкие ткани десны, состоящие из волокнистой соединительной ткани, сверху - многослойный плоский неороговевающий эпителий (рис. 4).

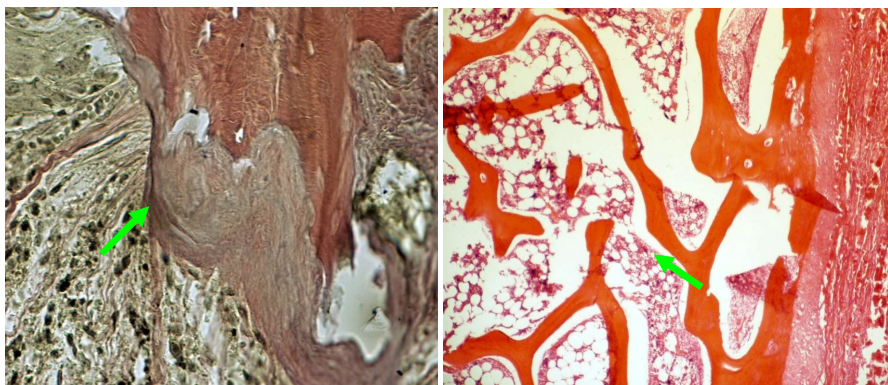


Рис. 3. 2-я группа. 3-й месяц эксперимента. Слева - рыхлая соединительная ткань и тонкостенные полнокровные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20. Справа - развитие зрелой костной ткани вокруг имплантата, в полости – рыхлая волокнистая соединительная ткань. Окраска по Маллори. Ок. 10, об. 10

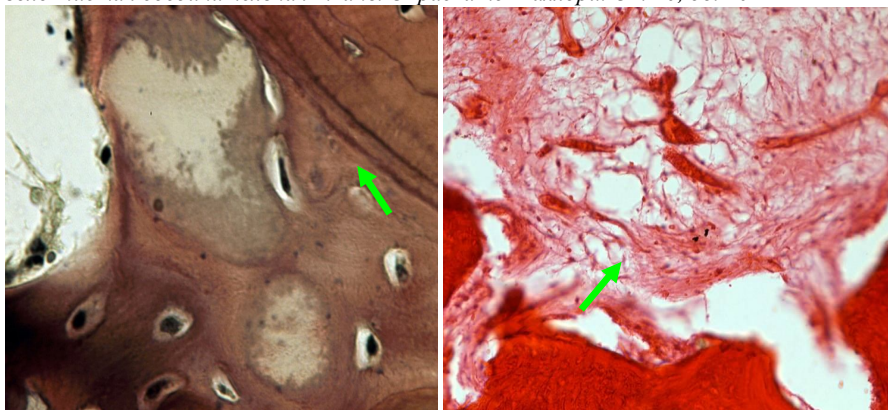


Рис. 4. 2-я группа. 6-й месяц эксперимента. Слева - костная лунка заполнена волокнистой соединительной тканью и покрыта многослойным плоским неороговевающим эпителием. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. 10, об. 20. Справа - нежнотовлокнистая соединительная ткань и сосуды в полости вокруг имплантата. Окраска по Ван-Гизон. Ок. 10, об. 30

При наблюдении в препаратах через 12 месяцев вокруг штифта в зубной лунке нижней челюсти в циркулярном направлении определялась достаточно зрелая костная ткань. Интенсивность окрашивания диффузно располагающихся ШИК-положительных веществ была незначительна. В полости располагалась по краю нежная волокнистая соединительная ткань с полнокровными тонкостенными сосудами. Вокруг обнаруживались мягкие ткани десны, состоящие из волокнистой соединительной ткани, покрытой сверху многослойным плоским неороговевающим эпителием. Метахроматические вещества не выявлялись. Следовательно, введение имплантата из титанового сплава в лунку удаленного зуба (особенно выражено к сроку 12 месяцев) вызывает развитие вокруг него зрелой костной ткани, т. е.

наблюдается реакция организации на введение инородного тела, что предотвращает атрофию костной ткани альвеолярного отростка нижней челюсти.

Исследование влияния препарата «Остеохин» на процессы остеинтеграции (3-я группа). Для стимуляции процессов остеогенеза после введения имплантатов в лунки удаленных зубов нижней челюсть назначался препарат «Остеохин» 1 раз в сутки в дозе 300 мг/кг массы тела животных. После забоя животных через 3, 6 и 12 месяцев проведены гистоморфологические исследования препаратов нижней челюсти с окружающими мягкими тканями, описание которых приведено ниже. При исследовании препаратов нижней челюсти через 3 месяца после введения имплантата ф. «Endure» и назначения «Остеохина» они представляли собой полноценную сформированную костную ткань нижней челюсти с окружающими мягкими тканями. Как видно в исследуемых препаратах вокруг имплантата наблюдалось развитие пластинчатой костной ткани с единичными остеócитами в полости по краю, а также разрастание нежной волокнистой соединительной ткани с полнокровными тонкостенными сосудами. Интенсивность окрашивания диффузно располагающихся ШИК-положительных веществ умеренно выражена. Картина препаратов в наблюдениях группы через 6 месяцев была по своей морфологической характеристике близка к препаратам 2 группы наблюдения (12 месяцев), где препарат не вводился. На препаратах этих сроков наблюдения аргирофильные волокна неравномерно утолщены, фрагментированы, наблюдаются гипераргические явления. В костной ткани вокруг имплантата – одиночные полости, участки дистрофии остеócитов, наряду с этим – их частичная пролиферация. В незначительном отдалении от имплантата заметны центры активации остеогенеза.

Костные трабекулы в 12 месяцев приобретают наиболее упорядоченное строение, в образцах этого срока наблюдения видно формирование пучков коллагеновых волокон в параллельные ряды с формированием трабекул в виде тонких дуг анастомозирующих между собой (рис. 5).

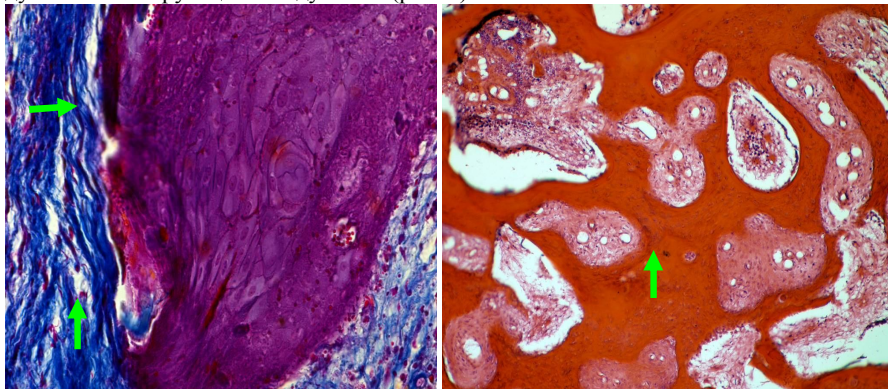


Рис. 5. 3-я группа. 12-й месяц эксперимента. Слева - пучки коллагеновых волокон, справа - морфологическое трабекулярное строение губчатой костной ткани челюстной кости. Окраска по Ван-Гизон. Ок. 10, об. 20

Остеобласты продолжают активно пролиферировать и синтезировать костный матрикс. Отмечается разрастание соединительной ткани в трабекулярном и межтрабекулярном пространстве с активным ангиогенезом микрососудистого русла.

Исходя из результатов морфологического и гистохимического исследования необходимо констатировать следующее. При имплантации у животных титановых штифтов в костную ткань нижней челюсти на протяжении всех 12 месяцев наблюдения происходит формирование зрелой костной ткани вокруг имплантата, без образования фиброзной и соединительнотканной капсулы. Соединительная ткань, которая образуется в непосредственной близости к имплантату на 6-12 месяцев наблюдений, является переходной стадией к образованию сначала незрелой, а в последствии – зрелой костной ткани. Эти факторы свидетельствуют об успешной остеоинтеграции имплантатов в костную ткань челюсти животных.

Введение имплантата из титана с применением остеостимулирующего препарата «Остеохин» (3 группа) приводит к стимуляции остеогенеза, которое заключалось в ускорении сроков образования зрелой костной ткани (в среднем, на 3 месяца), увеличении пролиферативных процессов в окружающей костной ткани и уменьшении дегенеративных процессов в отдаленных от места имплантации тканях альвеолярного отростка челюстей.

Таким образом, проведенные экспериментальные исследования на животных показали возможность позитивно влиять на процесс остеоинтеграции при дентальной имплантации путем назначения препарата целенаправленного остеотропного действия. Данные результаты экспериментального исследования послужили основанием для изучения эффектов «Остеохина» в клинических условиях.

Оценку клинической эффективности применения препарата «Остеохин» проводили в нескольких направлениях. Основные требования, которые выдвигались к препарату: снижение числа осложнений, повышение остеотропной активности клеток остеоидного ряда и повышение эффективности остеоинтеграции дентальных имплантатов. В ходе работы изучены показатели саливации и активности протеолитических ферментов, процессы остеоинтеграции на границе «имплантат-кость». Отдельным направлением исследования стало изучение процессов убыли костной ткани, т.е. атрофии альвеолярных гребней при вторичной адентии (до хирургического вмешательства) и после установки дентальных имплантатов (после хирургического вмешательства). Проведенные исследования убедительно свидетельствуют об интенсификации остеоинтеграционных процессов, протекающих в альвеолярной кости после дентальной имплантации на фоне использования препарата «Остеохин».

Влияние «Остеохина» на степень атрофии альвеолярных гребней челюстей. Учитывая, что при дентальной имплантации превалирует вертикальный компонент атрофии альвеолярных гребней челюстей, использовалась методика определения атрофии альвеолярного гребня челюстей на гипсовых моделях челюстей в динамике. Данная методика носит традиционный характер, подробно описана в литературе и заключается в последовательном измерении показателей с помощью микрометра. Клинические исследования проведены у 54 пациентов, которым установлено 67 дентальных имплантатов. 14 пациентов составили контрольную группу (они не получали препарат «Остеохин»), а из 40 пациентов сформировали 2 основные группы. Изучали влияние дентальной имплантации и «Остеохина» на 14, 30, 60 сутки, через 3 и 6 месяцев.

Анализ гипсовых моделей в различные сроки показал, что на 14-е сутки после проведения дентальной имплантации происходило незначительное уменьшение высоты гребня альвеолярного гребня во всех трех группах (табл. 3) приблизительно в равных значениях (от 0,31 до 0,33 мм). Этот факт связан с одинаково выраженным во

всех группах больных эффектом операционной травмы после дентальной имплантации. Именно из-за этого мы не проводили исследование динамики атрофии альвеолярной кости в непосредственные сроки после операции (через 7 дней).

Таблица 3

Динамика изменения высоты гребня альвеолярного гребня (в мм) в различные сроки после операции дентальной имплантации

Группы	Сроки наблюдения				
	14-е сутки	30 сутки	60 сутки	3 месяца.	6 месяцев
1 группа	-0,31±0,02	-0,96±0,08	-1,06±0,09	-1,26±0,11	-1,85±0,13
2 группа	-0,30±0,03	-0,89±0,08	-0,99±0,10	-1,11±0,21	-1,01±0,08
3 группа	-0,33±0,02	-0,84±0,07	-0,91±0,12	-1,04±0,14	-0,98±0,21

Дальнейшие наблюдения спустя 30-60 суток после операции дентальной имплантации указывают на значительное (в 2-3 раза) по отношению к показателям, зафиксированным на 14 сутки, увеличение скорости резорбции альвеолярного гребня. Причем при дентальной имплантации и профилактическом применении «Остеохина» скорость резорбции в эти сроки ниже – на 20% (в сроки 30 дней) и на 15% (в сроки 60 дней), однако статистически значимого достоверного отличия этих показателей не отмечено. Этот факт, на наш взгляд, объясняется сложностью биохимических процессов, которые протекают в области комплекса «кость-имплантат» в этот период. Известно, что остеointеграция начинается с фиброзной фазы, когда высока активность остеокластов и достаточно низкая регенеративная способность остеобластов, которые принимают активное участие в остеointеграционных процессах в более поздние сроки.

Наиболее интересные результаты изучения моделей челюстей получены через 2, 3 и 6 месяцев. Эти данные подчеркивают и развивают незначительную тенденцию, отмеченную в результатах 2-х месячных наблюдений. Полученный результат свидетельствует о том, что высота гребня альвеолярного гребня существенно не меняется к этому сроку во 2-й и 3-й группах. По-видимому, в этот период заканчивается перестройка кости в области имплантации. Вместе с тем очевидна наименьшая степень атрофии протезного ложа в 3-й группе, особенно к сроку 6 месяцев. При анализе результатов шестимесячного наблюдения этот показатель оказывается на 47% меньше, чем в контрольной группе и на 25,4% меньше, чем во 2-ой группе. При этом показатель 2-й группы ниже контроля только на 24,3 и 16,2% соответственно. Различия в степени атрофии накануне протезирования во второй и третьей группах составляют 1,8 мм.

Оценивая полученные результаты можно с достаточной степенью достоверности ($p < 0,05$) заключить, что применение препарата «Остеохин», особенно по схеме 2 (3-я группа) позволяет снизить уровень атрофии альвеолярного гребня в подготовительный период перед протезированием на 20-25%, по сравнению со 2-й группой (схема 1), и на 40-45% по сравнению с контрольной группой.

Данный показатель свидетельствует об установленной экспериментально-клиническим путем возможности значительно повысить эффективность дентальной имплантации, что имеет большое научно-практическое значение и полностью отвечает цели настоящего исследования.

Оценка стабильности установленных дентальных имплантатов в различные сроки наблюдения. Стабильность имплантатов с первых попыток проведения операции дентальной имплантации (еще до появления титановых остеоинтегрированных имплантатов) является одним из наиболее показательных и достоверных признаков, позволяющих уверенно прогнозировать сроки функционирования установленного дентального имплантата. Именно по этой причине, особое внимание в клинических исследованиях мы оказывали изучению стабильности установленных имплантатов.

Как показывают данные исследований, на 14-е сутки после имплантации стабильность имплантатов приблизительно равна во всех трех группах. Это объясняется развивающейся резорбцией окружающей имплантат костной ткани. После стихания воспалительной реакции, сопровождающей операционную травму костной ткани и мягких тканей полости рта при вживлении имплантата на 14-е сутки, появляется стабильность за счет незначительного отека мягких тканей, окружающих наружную часть имплантата. Однако через 1 и 2 месяца после имплантации подвижность имплантатов незначительно увеличивалась. Это связано, на наш взгляд, с уменьшением отека мягких тканей, частичным лизисом костной ткани, повышением резорбции, окружающей имплантат костной ткани.

Наиболее достоверное различие показателей стабильности имплантатов в медиодистальном направлении отмечено через 3 и 6 месяцев после имплантации. Так, через 2 месяца разница в стабильности имплантатов при применении «Остеохина» и при традиционной методике составляет 12,5%, а по сравнению с имплантацией во 2 группе – 5,7%. Наиболее информативные результаты нами получены после протезирования на имплантатах несъемными ортопедическими конструкциями. В этих случаях стабильность определялась нами опосредованно, через опорную конструкцию протеза. Сравнивая показатели стабильности имплантатов через 6 месяцев после установки (до начала протезирования) и данные после фиксации конструкции, становится очевидным, что стабильность имплантатов после протезирования значительно уменьшается во всех трех группах.

Это, на наш взгляд, объясняется увеличением длины рычага (соотношение внекостной части имплантата вместе с абатментом к его внутрикостной части), к которому прикладывается вектор силы, частичным вывихом имплантата во время снятия оттиска, примерки каркаса конструкции, приспособки готовой формы.

Однако показатели стабильности уже через 6 месяцев после фиксации протеза (приблизительно через 1 год после установки дентального имплантата) достаточно значительно разнятся между тремя группами исследований, но вместе с тем снижаются по сравнению с показателями сразу же после фиксации.

Так, различия между 1-й и 2-й группой составляют 10,9%, различия между 2-й и 3-й группами – 10,2%, в целом разница между 1 и 3 группами составляет 20%. Увеличение стабильности имплантатов через 6 месяцев в 3 группе на 24,1% по сравнению с результатами измерения сразу же после фиксации демонстрирует заметный положительный эффект применения препарата «Остеохин» как остеостимулирующего фактора. Для сравнения, изменения стабильности в контрольной группе составило всего 19,4%. При изучении стабильности имплантатов в сроки через 12 и 18 месяцев после фиксации несъемной конструкции отмечено стабильное снижение показателя подвижности в отдаленные сроки протезирования. Причем, абсолютные показатели стабильности заметно разнятся в третьей группе исследований и остаются через 2 года после имплантации в пределах 0,38 мм, что

коррелирует с лучшим показателем подвижности в исследуемых группах.

Анализируя результаты исследования стабильности имплантатов, следует отметить, что динамика изменения стабильности при исследовании в трех группах является схожей и проходит определенные этапы: резкое уменьшение стабильности на 14-е сутки, плавное неравномерное увеличение этого показателя до этапа протезирования, незначительное уменьшение стабильности при протезировании на имплантатах несъемных конструкций и незначительное плавное повышение стабильности в отдаленных сроках наблюдения.

Наиболее показательным является тот факт, что стабильность имплантатов при протезировании на винтовых имплантатах и применении «Остеохина» значительно (на 21,4%) отличается в более стабильную сторону от контрольной группы исследований. Это подтверждает остеостимулирующие свойства препарата и эффективность клинического применения его при протезировании с опорой на имплантаты. Кроме этого, результаты определения стабильности показали, что стабилизация имплантатов при применении указанной методики наступает ранее 6 месяцев, что позволяет при необходимости начинать протезирование уже на 5 месяце после установки дентального имплантата.

Результаты рентгенологического исследования больных с имплантатами.

Рентгенологическое обследование показало, что формирование однородной структуры костной ткани и протекание процессов остеointеграции проходило во всех группах однотипно. К первому месяцу рентгенологически значительно уменьшалась периимплантная щель, в некоторых случаях – полностью исчезала. В пришеечной области уменьшалась резорбция костной ткани. К шестому месяцу наблюдений структура новообразованной костной ткани вокруг имплантата – однородна, по всей длине имплантата наблюдается уплотнение губчатого вещества костной ткани, полное отсутствие периимплантной щели, выравнивание кортикальной пластинки костной ткани в пришеечной области. В отдаленные сроки наблюдений (1 и 2 года) наблюдалось дальнейшее уплотнение губчатого вещества кости во всех группах наблюдения. Однако процессы остеointеграции, которые выражались в изменениях прилегающей к имплантатам костной ткани, протекали в 3-ей группе наблюдения быстрее, формирование структуры новообразованной костной ткани было плавным, количество осложнений, выражающихся в нарушении структуры костной ткани в отдаленные сроки, наименьшим. Данные компьютерной обработки ортопантограмм показали, что атрофия альвеолярной части челюсти у больных всех трех групп после имплантации на верхней и нижней челюсти наблюдалась во всех отделах зубных рядов, хотя была значительно менее выражена в 3-ей группе по сравнению с данными обследования больных 1 и 2 групп.

Все эти клинические результаты с высокой степенью достоверности позволяют заключить, что исследуемый препарат «Остеохин» позволяет сократить сроки, необходимые для протекания процессов остеointеграции в костной ткани, уменьшить количество осложнений при протезировании с опорой на имплантаты.

Вышеприведенные обстоятельства свидетельствуют о том, что необходимо продолжать научные разработки, в том числе и конструирование имплантатов с возможностью внутрикостного введения лекарственных препаратов для стимулирования процессов остеointеграции, купирования воспаления.

Проведенное исследование показало, что потребность в такой конструкции дентального имплантата весьма высока. В частности, проведенные экспериментальные исследования выявили интенсификацию процессов

остеоинтеграции при введении имплантатов в альвеолярную кость при сочетанном применении препарата «Остеохин». При оценке клинической эффективности препарата «Остеохин» учитывали снижение числа осложнений, повышение остеотропной активности клеток остеοидного ряда и повышение эффективности остеоинтеграции дентальных имплантатов.

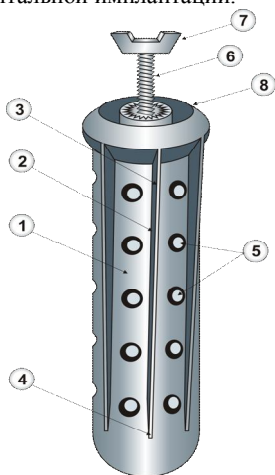
В ряде клинических случаев, на наш взгляд, для оптимизации проводимого лечения было необходимо адресное введение данного препарата в тот участок костной ткани челюсти, который наиболее сильно подвержен процессам остеолитиса.

Поэтому одной из задач настоящего исследования явилось теоретическое обоснование и разработка конструкции дентального имплантата с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств для усиления процесса остеоинтеграции при дентальной имплантации и доведения его до уровня «опытный образец». Для создания опытного образца дентального имплантата использованы методы математического моделирования и программа «VIRTUAL RECONSTRUCTION» (ф. Global-LTD, США), на разработанную конструкцию дентального имплантата получены 2 патента РФ на полезную модель («Дентальный имплантат с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств», патент на полезную модель №117289 по заявке №2011101546 (001964) от 17.01.2011; «Дентальный имплантат с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств для купирования воспаления и усиления процесса остеоинтеграции при дентальной имплантации», патент на полезную модель №117086 по заявке №2011104270 (005967) от 07.02.2011).

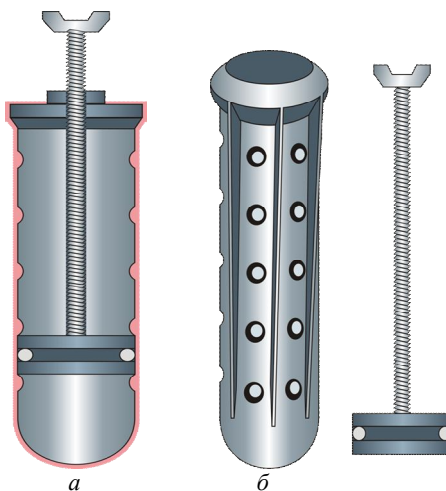
Разработанный дентальный имплантат с кальцийфосфатным покрытием с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств для купирования воспаления и усиления процесса остеоинтеграции при дентальной имплантации содержит внутрикостную часть 1 с наружными продольными выступами 2, скошенными в направлении от пришеечной зоны внутрикостной части 3 к ее апикальной зоне 4. На поверхности внутрикостной части дентального имплантата по всей ее длине между соседними продольными выступами выполнены отверстия 5, диаметром 2 мм. Имплантат снабжен съемным поршнем 6 с рукояткой 7, перемещающимся за счет вращения в фиксирующей гайке винта поршня 8 (фиг. 1). Для плавного движения поршня внутри имплантата его внутренняя поверхность выполнена гладкой (фиг. 2-а), поршень, винт и рукоятка - съемные, после использования техническое отверстие во внутреннюю часть имплантата закрывается заглушкой (фиг. 2-б). Преимущества разработанной конструкции дентального имплантата. Имплантат изготовлен из титана, полностью нейтрального материала, что исключает выход ионов этого металла в кость. Наличие кальцийфосфатного покрытия способствует остеоинтеграции и препятствует резорбции костной ткани, что обеспечивает более надежную фиксацию конструкции в кости.

Наличие наружных продольных выступов, скошенных в направлении от пришеечной зоны внутрикостной части к ее апикальной зоне препятствуют концентрации напряжений, что необходимо для предотвращения раскалывания кости челюсти, а также предотвращают ротационное смещение имплантата и способствуют надежной его фиксации. Наличие отверстий в стенках имплантата позволяет внутрикостно вводить лекарственные вещества. Наличие съемного поршня с рукояткой, перемещающегося за счет вращения в фиксирующей гайке винта позволяет многократно и строго дозировано вводить внутрь кости лекарственные

вещества для купирования воспаления и усиления процесса остеоинтеграции при дентальной имплантации.

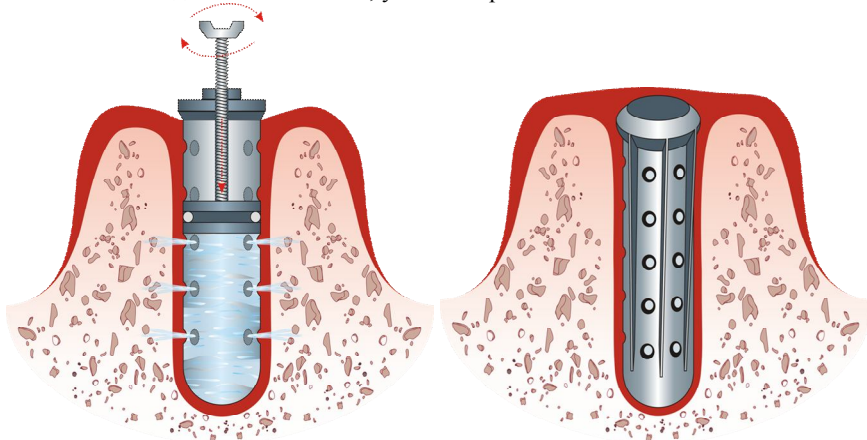


Фиг. 1.



Фиг. 2

На фиг. 3 показан разработанный имплантат в собранном виде в действии. Имплантат устанавливают в кости традиционным способом, включающим обезболивание, разрез, сверление кости фрезами различного размера, введение имплантата в подготовленное ложе, ушивание раны.



Фиг. 3. Разработанный имплантат в собранном виде в действии, справа - дентальный имплантат после установки заглушки

После установки дентального имплантата в кости по мере возникновения необходимости во внутрикостном введении лекарственных средств для купирования воспаления и усиления процесса остеоинтеграции при дентальной имплантации заглушка снимается, внутрь имплантата вносится требуемое количество лекарственного вещества (например, для купирования воспаления - антибиотик, для

усиления процесса остеоинтеграции – смесь, состоящая из β -трикальцийфосфата, гидроксиапатита кальция и сульфатированных гликозаминогликанов, взятых в определенных пропорциях или препарат «Остеохин»), устанавливается съемный поршень с рукояткой. Далее, вращением рукоятки, поршень перемещается по внутренней поверхности имплантата, от пришеечной к апикальной его части, выдавливая через отверстия в корпусе имплантата необходимое количество лекарственного вещества в межтрабекулярное костное пространство. Количество вводимого в кость лекарства строго дозируется путем вращения рукоятки и продвижения поршня от фиксирующей гайки до апикальной части имплантата. После завершения процедуры поршень, винт и рукоятка вынимаются, техническое отверстие во внутреннюю часть имплантата закрывается заглушкой (фиг. 3).

По приведенной выше схеме были изготовлены опытные образцы дентального имплантата. Исследования, проведенные в условиях эксперимента на животных (объект исследования – 2 беспородных собаки, зона исследования – нижняя челюсть) показали эффективность разработанной конструкции дентального имплантата.

В частности, была обеспечена первичная стабильность имплантата за счет наружных продольных выступов, скошенных в направлении от пришеечной зоны внутрикостной части к ее апикальной зоне. Для симуляции внутрикостного введения лекарственных веществ через разработанный имплантат в виде красителя использовали зеленую тушь. Введенный краситель равномерно распределялся по межтрабекулярным пространствам внутри альвеолярной части нижней челюсти на расстоянии до 12 мм от имплантата (рис. 6).

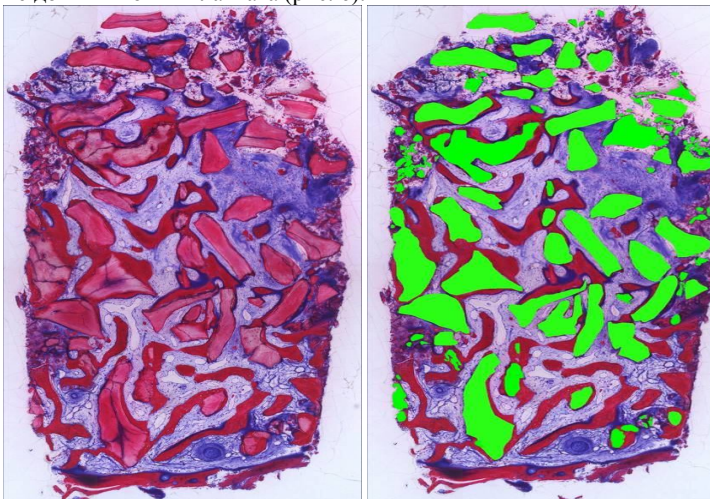


Рис. 6. Срез костной ткани нижней челюсти собаки до и после (справа) введения красителя

Полученные при разработке конструкции данные и технический результат позволяют рекомендовать разработанный дентальный имплантат с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств для купирования воспаления и усиления процесса остеоинтеграции при дентальной имплантации для более широкого использования в клинических условиях.

ВЫВОДЫ

1. В эксперименте на животных установлено, что применение препарата «Остеохин» вызывает рост активности щелочной фосфатазы ($p < 0,05$) и снижает активность кислой фосфатазы и катепсина D ($p < 0,05$) в костной ткани бедренной кости и в сыворотке крови, ускоряет мобилизацию кальция в костную ткань, о чем свидетельствует снижение уровня кальция в крови ($p < 0,05$) наряду с увеличением минеральной плотности бедренной кости ($p < 0,05$).

2. Препарат «Остеохин» влияет на процесс ремоделирования костной ткани, ускоряя процесс формирования кости путем последовательного ускорения и замедления остеорезорбции за счет повышения активности остеокластов (рост активности кислой фосфатазы, $p < 0,05$) и распада белкового матрикса (рост активности катепсина D, содержания белка, $p < 0,05$), в сроки 3-6 месяцев, а также повышения степени минерализации кости (увеличения содержания кальция и фосфора) в сроки до 12 месяцев.

3. В результате морфологических и гистохимических исследований установлено, что наибольшее ускорение пролиферативных процессов и сокращение сроков начала образования зрелой костной ткани вокруг имплантата отмечено в группе с препаратом «Остеохин». Уменьшение дегенеративных процессов по периферии от зоны имплантации в сроки 3-6 месяцев свидетельствует о позитивном воздействии «Остеохина» на процесс остеоинтеграции.

4. Установлены адаптогенные, противовоспалительные и мембранотропные свойства «Остеохина», о чем свидетельствует нормализация уровня саливации, pH и ферментативной активности ротовой жидкости, снижение воспалительной реакции мягких тканей вокруг имплантатов (проба Шиллера-Писарева) у больных в разные сроки после имплантации и протезирования на имплантатах.

5. Применение «Остеохина» после операции дентальной имплантации и протезирования на имплантатах в ближайшие и отдаленные сроки наблюдений способствует уменьшению подвижности имплантатов (через 6 месяцев после имплантации на 25,4%, через 12 месяцев после протезирования на 10,8%) и снижению степени атрофии альвеолярного гребня (через 6 мес. после имплантации на 35,6%, через 12 месяцев после протезирования на 30,6%) по сравнению с контрольной группой.

6. Конструкция дентального имплантата с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств для усиления процесса остеоинтеграции при дентальной имплантации теоретически обоснована и разработана до уровня «опытный образец».

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В результате проведенных экспериментальных и клинических исследований рекомендовано:

1. Для улучшения условий остеоинтеграции при внутрикостной имплантации, сокращения подготовительного периода перед протезированием с опорой на имплантаты предлагается проводить комплекс профилактических мероприятий с применением остеотропного средства «Остеохин».

2. Сразу же после операции дентальной имплантации назначать с первого дня вместе с противовоспалительными препаратами «Остеохин» по схеме: ежедневно, по 400 мг 4 раза в сутки, на протяжении 2-х месяцев.

3. Лечебно-профилактические курсы применения «Остеохина» проводить 2 раза в год предложенными дозами для профилактики осложнений дентальной имплантации и протезирования на имплантатах.

4. Фирмам-производителям стоматологической продукции для дентальной имплантологии изготовить опытную партию разработанных дентальных имплантатов для отладки их основных конструктивных и технологических параметров в экспериментальных и клинических условиях.

5. Для оптимизации внутрикостной дентальной имплантации и сокращения периода перед протезированием с опорой на имплантаты использовать остеотропный препарат «Остеохин» в сочетании с разработанными дентальными имплантатами с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств для купирования воспаления и усиления процесса остеointеграции.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Мебония, Т.Т. Клинические результаты использования новых стоматологических материалов при непосредственной дентальной имплантации / Т.Т.Мибония, А.А. Слетов, С.В. Сирак, И.Э. Казиева, А.Г. Сирак // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. - 2014. - №2. - С. 114-118.

2. *Сирак, С.В. Клинико-экспериментальное использование остеопластических материалов в сочетании с электромагнитным излучением для ускорения регенерации костных дефектов челюстей / Сирак С.В., Казиева И.Э., Мартиросян А.К. // **Фундаментальные исследования**. - 2013. - №5. - С. 389-393.

3. *Елизаров, А.В. Экспериментальная стимуляция регенераторной активности тканей пародонта электромагнитным излучением крайне высокой частоты / Елизаров А.В., Сирак С.В., Казиева И.Э. [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. - 2013. - № 3. - [Электронный ресурс]. - URL: www.science-education.ru/109-9385 (дата обращения: 21.03.2014).

4. *Казиева, И.Э. Экспериментальная оценка влияния имплантологических стоматологических материалов на остеогенный потенциал клеток костного мозга, культивируемых in vitro (на примере пористого титана) / Казиева И.Э., Сирак С.В., Зекерьяев Р.С. [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. - 2013. - № 3. - [Электронный ресурс]. - URL: www.science-education.ru/109-9300 (дата обращения: 21.03.2014).

5. *Казиева, И.Э. Возможности атомно-силовой микроскопии при оценке поверхности винтовых дентальных имплантатов / Казиева И.Э., Сирак С. В., Перикова М. Г. [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. - 2013. - № 2. - [Электронный ресурс]. - URL: www.science-education.ru/108-8687 (дата обращения: 21.03.2014).

6. *Перикова, М.Г. Оценка влияния биоактивного покрытия винтовых дентальных имплантатов на сроки остеointеграции (экспериментально-морфологическое исследование) / Перикова М.Г., Сирак С. В., Казиева И. Э. [и др.] // **Современные проблемы науки и образования**. - 2013. - № 2. - [Электронный ресурс]. - URL: www.science-education.ru/108-8686 (дата обращения: 21.03.2014).

7. *Сирак, С.В. Совершенствование методов непосредственной и ранней отсроченной дентальной имплантации у пациентов с дефектами зубных рядов / Сирак С.В., Казиева И.Э. // **Современные проблемы науки и образования**. - 2013. - № 4. [Электронный ресурс]. - URL: www.science-education.ru/110-9495 (дата обращения: 21.03.2014).

8. *Сирак, С.В. Разработка конструкции дентального имплантата с возможностью внутрикостного введения лекарственных средств для купирования воспаления и усиления процесса остеоинтеграции при дентальной имплантации / Сирак С.В., Казиева И.Э. // **Современные проблемы науки и образования**. - 2013. - № 3. - [Электронный ресурс]. - URL: www.science-education.ru/109-8834 (дата обращения: 21.03.2014).

9. *Сирак, С.В. Организация диспансеризации пациентов после дентальной имплантации и профилактики периимплантита в раннем до функциональном периоде / Сирак С.В., Аванесян Р.А., Копылова И.А., Казиева И.Э. // **Фундаментальные исследования**. - 2013. - № 9-3. - С. 481-485.

10. *Сирак, С.В. Определение сроков остеоинтеграции винтовых дентальных имплантатов с биоактивным бонитовым покрытием in vivo / Сирак С.В., Перикова М.Г., Кодзоков Б.А., Казиева И.Э. // **Кубанский научный медицинский вестник**. - 2013. - № 6 (141). - С. 169-172.

(Соискателем принято участие в наборе экспериментального материала, его статистической обработке и обсуждении текста заявки).

* - работа, опубликована в журнале, включенном в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Список сокращений

АО - альвеолярный отросток;

АГ - альвеолярный гребень;

ШИК - морфологическая шифф-йодная реакция;

ОПТГ – ортопантограмма.

КАЗИЕВА ИРИНА ЭЛЬБРУСОВНА

Клинико-экспериментальное обоснование к использованию ингибитора резорбции костной ткани на основе растительных флавоноидов при дентальной имплантации

14.01.14 – стоматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 10.08.2014. Формат 60×84/16

Усл. печ. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ 2042

Отпечатано в типографии ГБУЗ СК СКЦ ЛФК и СМ
«Ставропольский краевой центр лечебной и спортивной медицины»
г. Ставрополь, ул. Комсомольская, 89.